



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE**

CARLA DE MAGALHÃES CUNHA

**EFEITO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR,
PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E METABÓLICOS EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA.**

**SALVADOR
2014**

CARLA DE MAGALHÃES CUNHA

**EFEITO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR,
PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E METABÓLICOS EM PACIENTES COM
HEPATITE C CRÔNICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

Linha de Pesquisa: Bases Experimentais e Clínicas da Nutrição

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira.

**SALVADOR
2014**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde,
SIBI - UFBA.

C972 Cunha, Carla de Magalhães

Efeito da Intervenção Nutricional Sobre o Consumo Alimentar, Parâmetros Antropométricos e Metabólicos em Pacientes com Hepatite C Crônica.

108 f.

Orientadora: Prof^a Dr^a Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Escola de Nutrição, 2014.

1. Nutrição. 2. Hepatite C. 3. Consumo Alimentar. 4. Análise Fatorial. 5. SEM. I. Oliveira, Lucivalda Pereira Magalhães de. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 612.39

TERMO DE APROVAÇÃO

CARLA DE MAGALHÃES CUNHA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

EFEITO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E METABÓLICOS EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira

Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Professora da Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Rosângela Passos de Jesus

Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da USP
Professora da Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Mônica Leila Portela de Santana

Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Professora da Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Carla Hilário da Cunha Daltro

Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Professora da Universidade Federal da Bahia

Salvador – Bahia, 31 de março de 2014

Dedico esta dissertação a minha família, amigos e mestres que sempre me incentivaram a ir adiante e acreditar no resultado.

AGRADECIMENTOS

A Deus e aos espíritos de luz protetores de todas as horas, por escutarem os meus pedidos e renovarem a minha fé e perseverança;

A minha mãe por sempre acreditar no meu potencial e me lembrar todos os dias que posso contar com uma força extra com o seu famoso “não esqueça de orar” todas as vezes que conversamos;

Aos meus irmãos, por serem um incentivo diário de lutar pelos meus sonhos e por colocarem o coração em tudo o que se propõem a fazer;

A Lucivalda Oliveira, querida orientadora que desde os tempos da graduação me acompanha, incentiva, confia e por nunca duvidar do meu potencial;

A Rosângela Passos, que idealizou este projeto no início desta caminhada e que plantou em mim a semente da pesquisa em nutrição clínica;

As professoras Dras. Ana Marlúcia de Oliveira e Mônica Portela, pelo incentivo e motivação para buscar novas e mais completas análises, que tornam a investigação do consumo alimentar uma área desafiadora e fascinante;

A todos os membros do Núcleo de Nutrição e Epidemiologia, pelo acolhimento, cuidado, partilha de experiências, e esclarecimentos tão fundamentais para a construção desta dissertação;

Ao professor Carlos Teles, pelos esclarecimentos estatísticos sempre bem vindos;

A Jerusa Mota, por todo o carinho, partilha de angústias, auxílio na análise estatística e pelas trocas de mensagens sempre reconfortantes durante a elaboração dos modelos e regressões;

Aos meus colegas de mestrado Isadora, Rafaella, Gabrielas Cabral e Perez, Marcos, Cláudia Paranhos, pelo agradável convívio, dividir as apreensões e sempre acrescentarem idéias positivas ao longo desta incrível e desafiadora jornada;

Ao PPGANS, especialmente a Zé Carlos, por todo o carinho, e por cuidar de toda a parte burocrática do mestrado, que muitas vezes nem lembramos que existe;

As minhas grandes amigas da graduação, que levo para o resto da vida Júlia, Tatiana, Clara, Ramona, Luciana Cunha, Sara, Fernanda, Aline, Bruna, Isadora, Caroline, Lídia, Ana Paula Goulart, Luciana Araújo, e Carla Mendonça e aos amigos nutricionistas Bruno Assis e Natanael Moura por serem os melhores exemplos de profissionalismo, dedicação e amor a nutrição;

Aos amigos e demais familiares, que sempre compreenderam as minhas ausências;

A Rodrigo Costa, por todo apoio que me foi dado, pela compreensão nas minhas ausências e por sempre confiar no meu potencial;

Aos pacientes que participaram da pesquisa;

Aos funcionários do HUPES e Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade pela parceria no projeto;

A equipe de coleta e digitação dos dados, Cecília, Dalviani, Júlia, Ramona, Patrícia, Lorena;

A todos que direta ou indiretamente torceram pelo meu sucesso e acreditaram no meu potencial, o meu muito obrigada.

*FOI O TEMPO QUE DEDICASTE COM TUA ROSA QUE FEZ TUA ROSA TÃO
IMPORTANTE*
Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

INTRODUÇÃO: A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) representa um problema de saúde mundial. Esta infecção possui caráter crônico e o vírus infecta os hepatócitos promovendo morte celular, resposta inflamatória crônica, bem como diversas alterações no metabolismo e funcionamento normal do fígado favorecendo a manifestação de achados clínicos de esteatose hepática e resistência a insulina (RI). Neste sentido, o consumo alimentar de fontes de proteína de alto valor biológico, ácidos graxos insaturados e vitaminas e minerais antioxidantes, se destaca como uma estratégia para melhorar a manifestação destas alterações metabólicas nos pacientes com VHC, retardando a progressão da doença hepática.

OBJETIVO: Avaliar a influência da intervenção nutricional sobre o padrão de consumo alimentar, estado antropométrico e metabólico dos pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C.

METODOLOGIA: Foi realizado um estudo de intervenção nutricional com dieta hiperproteica em 160 pacientes portadores do VHC. Para a obtenção dos padrões alimentares antes e durante o período de intervenção foi realizada análise fatorial exploratória por componentes principais e para obter a associação entre os padrões de consumo ao longo da intervenção nutricional com a resistência a insulina foi realizado modelo de equações semi-estruturadas.

RESULTADOS: A partir das análises de consumo alimentar, foram elaborados 2 artigos originais, sendo o primeiro sobre a avaliação do padrão de consumo alimentar ao longo do estudo de intervenção e o segundo sobre o impacto da intervenção nutricional no achado de resistência a insulina pelo indicador HOMA-IR.

CONCLUSÃO: Neste estudo a intervenção nutricional foi capaz de promover mudanças no padrão de consumo alimentar de pacientes portadores do VHC. Estas mudanças influenciaram de forma direta ou por mediação da circunferência da cintura, níveis séricos dos triglicerídeos e de ALT, os valores do índice HOMA-IR dos pacientes com VHC.

SUMMARY OF THESIS

INTRODUCTION: Infection with the hepatitis C virus (HCV) represents a global health problem. This infection has a chronic nature and the virus infects hepatocytes promoting cellular death chronic inflammatory response, as well as several changes in metabolism and normal functioning of the liver favoring the manifestation of clinical findings of hepatic steatosis and insulin resistance (IR). In this sense, the food intake of sources of high biological value protein, unsaturated fatty acids and antioxidant vitamins and minerals, stands as a strategy to improve the manifestation of these metabolic changes in patients with HCV, slowing the progression of liver disease.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of nutritional intervention on the pattern of food intake, anthropometric and metabolic status of patients with chronic hepatitis C virus

METHODOLOGY: a nutritional intervention study with high-protein diet was conducted in 160 patients with HCV. To obtain the food patterns before and during the intervention period exploratory factor analysis by principal components method was performed. For the association between patterns of consumption over the nutritional intervention with insulin resistance was conducted semi-structured equation model.

RESULTS: From the analysis of food consumption, two original articles were drawn up: the first on about the evaluation of food consumption throughout the study intervention and the second on about the impact of nutritional intervention on the finding of insulin resistance by the indicator HOMA-IR.

CONCLUSION: In this study the nutritional intervention was able to promote changes in dietary patterns of patients with HCV. These changes influenced either directly or through the mediation of waist circumference, serum triglycerides and ALT levels, the values of HOMA-IR in patients with HCV.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

PROJETO DE PESQUISA

Figura 01. Protocolo de acompanhamento dos pacientes ao longo do estudo

ARTIGO I

Quadro 01. Distribuição dos alimentos consumidos por grupo

ARTIGO II

Quadro 01. Distribuição dos alimentos consumidos por grupo.

Figura 1. Modelo teórico dos caminhos de associação entre variáveis de exposição, mediadoras e o desfecho. MGC: Massa de Gordura Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; PGC: Percentual de Gordura Corporal; TG: Triglicerídeos; ALT: Alanina Aminotransferase.

Figura 02. Descrição dos padrões de consumo alimentar antes (*baseline*) e durante a intervenção nutricional em pacientes portadores do VHC. Abreviaturas: P1: Padrão Alimentar 01; P2: Padrão Alimentar 02; P3: Padrão Alimentar 03; P4: Padrão Alimentar 04.

Figura 3. Modelo 01: Associação entre resistência a insulina e consumo alimentar, considerando a mediação da atividade física (sedentarismo como risco). N=124. Todas as relações causais são estatisticamente significantes com $p < 0,05$. Abreviações: CC: Circunferência da Cintura; TG: Triglicerídeos; ALT: Alanina Aminotransferase.

Figura 4. Modelo 02: Associação entre resistência a insulina e consumo alimentar, considerando a mediação do estágio de fibrose (F3 e F4 como risco). N=95. Linhas contínuas representam efeito direto e linha tracejada representa efeito indireto entre as variáveis. Abreviações: TG: Triglicerídeos; CC: Circunferência da Cintura; ALT: Alanina Aminotransferase.

LISTA DE TABELAS

PROJETO DE PESQUISA

Tabela 01. Distribuição dos alimentos consumidos por grupo.

ARTIGO I

Tabela 01. Características dos pacientes com VHC no baseline. Salvador 2008-2009.

Tabela 02. Consumo alimentar de pacientes com VHC antes e durante as 12 semanas de intervenção nutricional. Salvador 2008-2009.

Tabela 03. Avaliação do consumo por grupo de alimentos dos pacientes com VHC durante o estudo. Salvador 2008-2009.

Tabela 04. Padrões alimentares dos portadores do VHC antes e durante o período de intervenção nutricional. Salvador 2008-2009.

Tabela 05. Correlação entre os padrões de consumo ao longo da intervenção nutricional. Salvador 2008-2009.

ARTIGO II

Tabela 01. Resumo das estatísticas de ajuste e critérios de informações dos modelos 01 e 02 gerados pela SEM.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PROJETO DE PESQUISA

EH	Estetatoze Hepática
RI	Resistência a Insulina
VHC	Vírus da Hepatite C
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
NASH	Esteatohepatite Não-Alcoólica
CHC	Carcinoma Hepatocelular
LPL	Lipoproteína Lipase
PKC	Proteína Kinase C
IRS2	Receptor de Insulina 2
SREBP1c	Proteína de Ligação ao Elemento Regulatório de Esterol
OXALAM	Metabólitos Bio-ativos do Ácido Linolênico
LXR α	Receptor X do Fígado
PPAR- γ	Receptor Ativador de Proliferadores de Peroxissomos γ
FAZ	Ácido Graxo Sintase
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
IL-6	Interleucina-6
SOCS-3	Supressor de Sinalização de Citocina 3
IMC	Índice de Massa Muscular
PI3K	Fosfatidil Inositol 3-Quinase
AGL	Ácidos Graxos Livres
AGS	Ácidos Graxos Saturados
AGPI	Ácidos Graxos Poliinsaturados

AGMI	Ácidos Graxos Monoinsaturados
C-HUPES	Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos
CC	Circunferência da Cintura
BIA	Bioimpedância
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
Gama-GT	Gama-Glutamiltransferase
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência a Insulina
VET	Valor Energético Total
PGC	Percentual de Gordura Corporal
MME	Massa de Músculo Esquelético
OMS	Organização Mundial de Saúde

ARTIGO I

VHC	Vírus da Hepatite C
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL-6	Interleucina 6
RI	Resistência a Insulina
EH	Esteatose Hepática
C-HUPES	Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
AGPI	Ácidos Graxos Poliinsaturados
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica

CHC	Carcinoma Hepato-Celular
OMS	Organização Mundial da Saúde
AGS	Ácidos Graxos Saturados
AGMI	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AST	Aspartato Aminotransferase
EAR	Estimated Average Requirement

ARTIGO II

VHC	Vírus da Hepatite C
RI	Resistência a Insulina
C-HUPES	Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
Gama-GT	Gama-Glutamiltransferase
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência a Insulina
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
AF	Análise Fatorial
SEM	Modelos de Equações Estruturais
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
RMSEA	Média Aproximada do Erro Bruto
CFI	Índice Comparativo de Ajuste
SRMR	Média Estandarizada do Resíduo Bruto
AIC	Critério de Informação de Akaike
BIC	Critério de informação de Bayes
MGC	Massa de Gordura Corporal
IMC	Índice de Massa Corporal

PGC	Percentual de Gordura Corporal
TG	Triglicerídeos
CC	Circunferência da Cintura
CHC	Carcinoma Hepato-celular
DCNT	Doenças Crônicas Não-transmissíveis

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	24
3.1.OBJETIVO GERAL	
3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
3. METODOLOGIA DO PROJETO DE DISSERTAÇÃO	25
4. RESULTADOS	37
5.1 ARTIGO 01	37
TÍTULO: Influência da intervenção nutricional sobre o consumo alimentar em portadores de hepatite C crônica.	
5.2 ARTIGO 02	
TÍTULO: Padrão de consumo alimentar e associação com resistência a insulina em portadores do vírus C: uma análise após intervenção nutricional.	64
5. CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO	90
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
7. REFERÊNCIAS	92
ANEXOS	95
Anexo A: Parecer do Comitê de Ética	
Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
Anexo C: Protocolo de Pesquisa	
Anexo D: Publicações de interface com o projeto	

APRESENTAÇÃO

Este projeto de mestrado intitulado: “Consumo alimentar em pacientes portadores do vírus da Hepatite C: o efeito da suplementação proteica sob a esteatose hepática e resistência a insulina” sob orientação da Profa. Dra Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira faz parte do projeto de tese de doutorado intitulada: “Suplementação com soja integral em pó na terapêutica nutricional de pacientes infectados com vírus da Hepatite C” defendida na Pós Graduação de Medicina e Saúde da Escola de Medicina da Universidade Federal da Bahia, em dezembro de 2011.

O objetivo deste projeto foi estimar o consumo alimentar dos pacientes que participaram do estudo e avaliar o impacto da intervenção nutricional no consumo alimentar, esteatose hepática (EH) e resistência insulínica (RI) nos pacientes diagnosticados com o vírus da Hepatite C (VHC). Além disto, este trabalho pretende avaliar a contribuição do desequilíbrio calórico, de macronutrientes e fibras na prevalência de comorbidades e alterações bioquímicas destes pacientes.

Publicações científicas recentes têm discutido a influência da alimentação na gênese de diversas alterações metabólicas, entre elas a EH e a RI. Quando este consumo esta associado a presença de infecção crônica pelo vírus C, a incidência destas comorbidades é ainda maior, já que a presença do vírus isoladamente já é um fator de risco para a manifestação destas patologias.

Logo, a realização de estudos que direcionem a investigação clínica para propor estratégias que auxiliem a prevenção destas comorbidades, bem como a identificação de nutrientes ou alimentos específicos que colaborem com a melhora da qualidade de vida destes pacientes são de grande importância para auxiliar na conduta nutricional individualizada. Portanto, este projeto se propõe a produzir conhecimento científico a respeito da terapêutica nutricional, oferecendo subsídio para melhor entendimento do tema apresentado.

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) representa um problema de saúde mundial afetando aproximadamente 130 milhões de pessoas. Esta infecção possui caráter crônico e o vírus infecta os hepatócitos promovendo inflamação, podendo evoluir para fibrose e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.¹

A replicação do vírus causa morte celular e desencadeia resposta inflamatória crônica, bem como diversas alterações no metabolismo e funcionamento normal do fígado.² Estudos que investigam o impacto destas alterações nos pacientes tem evidenciado o papel do vírus como agente etiológico de achados clínicos de esteatose e resistência a insulina (RI) nestes pacientes, por alterar o metabolismo lipídico e de glicose.³

As alterações do metabolismo lipídico hepático promovem o acúmulo de triglicerídeos intracelular (esteatose). Quando esta deposição de lipídio nos hepatócito está presente em mais de 5% das células, sem consumo alcoólico significativo, pode-se denominar que o paciente é portador da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA).^{4,5} A presença da esteatose por si promove estímulo inflamatório, que é intensificado devido a infecção viral, levando ao agravamento do quadro com a manifestação da Esteatohepatite Não-Alcoólica (do inglês *Nonalcoholic steatohepatitis* – NASH). A presença de NASH conjuntamente com o VHC pode estar associada a pior prognóstico clínico, por favorecer a manifestação mais precoce de cirrose e evolução para carcinoma hepatocelular (CHC).²

Dentre os mecanismos pelo quais o VHC e o consumo alimentar inadequado predis põem a esteatose, destacam-se interações envolvendo a sinalização de receptores celulares e fatores de transcrição gênica que favorecem o acúmulo lipídico intracelular. Estas interações favorecem a captação e a síntese endógena de triglicerídeos, que excede a capacidade de oxidação e o transporte destes componentes.^{3,5}

O consumo alimentar quando excede o gasto energético induz ao armazenamento de energia sob a forma de triglicerídeos. Esta conversão do excesso de calorias provenientes dos macronutrientes em triglicerídeos é realizada no fígado, o qual por meio das lipoproteínas transporta os lipídios para serem

armazenados nos adipócitos. Quando o consumo alimentar por si só ultrapassa a capacidade hepática de transporte lipídico, parte dos triglicerídeos fica armazenada nos hepatócitos promovendo a esteatose.⁵

Um possível mecanismo que justifica este desfecho seria uma menor atuação da Lipoproteína Lipase (LPL) no tecido adiposo de obesos resultando em maior expressão gênica desta proteína nos hepatócitos e nos músculos, favorecendo a captação hepática e muscular dos triglicérides circulantes resultando em esteatose e resistência periférica a insulina. Nestes pacientes, devido a rota dos triglicerídeos estar desviada do tecido adiposo para o fígado e músculo, este desvio promove a maior expressão das Proteínas Kinases C (PKC ϵ no fígado e PKC θ no músculo) que suprimem a fosforilação do receptor de insulina 2 (IRS2) induzindo a resistência ao hormônio.⁵

O acúmulo de lipídios intra-hepático promove inflamação e gera alterações no funcionamento do retículo endoplasmático que desencadeia maior expressão de fatores de transcrição SREBP1c (Proteína de ligação ao elemento regulatório de estero /sterol-regulatory-element-binding-protein-1c) estimulando a lipogênese, bem como a formação de metabólitos bio-ativos do ácido linolênico (OXALAM) devido ao stress oxidativo local que atua como radical livre pró-oxidativo e inflamatório. Este estímulo a produção hepática de lipídios e a presença de stress oxidativo promove ainda mais inflamação, desencadeando um ciclo de retroalimentação da esteatose e resistência a insulina.^{5,4}

A presença do VHC (principalmente o genótipo 3) no hepatócito promove a ligação de produtos virais ao receptor hepático LXR α (Receptor X do fígado /liver-X-receptor- α) responsável pela expressão de proteínas que controlam a absorção, transporte, estoque e eliminação do colesterol, como o fator de transcrição SREBP1c, o receptor ativador de proliferadores de peroxissomos γ (PPAR- γ -peroxisom-proliferator-activated-receptor- γ) e Ácido Graxo Sintase (FAS-fatty-acid-sintetase) que induzem a lipogênese hepática.^{6,7,8}

Existe também relação entre a infecção viral com a redução da síntese e secreção de lipoproteínas como a VLDL (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade), dificultando a remoção dos lipídios intracelulares. E a redução da oxidação lipídica por supressão da síntese de PPAR- α (peroxisom-proliferator-activated-receptor- α) e da carnitina-palmitol acetil-CoA, favorecendo o acúmulo intracelular de lipídios.^{9,7}

Desta maneira, infecção viral crônica especialmente associada ao VHC genótipo 3 desencadeia alterações no metabolismo lipídico no hepatócito de forma a estimular a síntese e alterar os mecanismos de oxidação e transporte, favorecendo assim o acúmulo intracelular de gordura. Evidências indicam que tal acúmulo é fundamental para o ciclo de vida viral, de forma que as alterações no metabolismo lipídico nos hepatócitos são fundamentais para a replicação e sobrevivência do vírus da hepatite C.^{7,9}

A infecção viral desencadeia uma resposta inflamatória crônica, com elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α (Fator de Necrose tumoral- α) e IL-6 (interleucina-6). Estas citocinas promovem acúmulo hepático de triglicerídeos e lipotoxicidade hepática, por reduzir a β -oxidação lipídica, estimular a expressão do SOCS-3 (supressor-of-cytokine-signalling-3), resultando em superexpressão de SRBP-1 e lipogênese.^{8,7}

As citocinas TNF- α e IL-6, a presença viral, bem como o acúmulo de gordura intra-hepática promovem alteração no metabolismo da glicose direta ou indiretamente, uma vez que alguns mecanismos de promoção de lipogênese também desempenham efeito de mediar a sinalização insulínica nuclear.³ Esta alteração metabólica leva a um estado de resistência hepática a insulina, hormônio responsável pelo estímulo celular a captação de glicose.^{10,7}

A resistência a insulina é uma condição anormal na qual níveis elevados do hormônio secretado pelo pâncreas são necessários para manter glicemia normal e adequada utilização de glicose em tecidos insulino-dependentes.^{9,3} Evidências científicas demonstram a influência viral no decréscimo da resposta insulínica, trabalhos identificaram que portadores do VHC têm mais risco de desenvolver diabetes tipo 2 quando comparados a não infectados.^{9,11}

Porém, a presença do vírus não se configura como um fator de risco isolado para a resistência insulínica, pois evidências demonstram a influência da predisposição genética, gênero masculino, idade avançada, excesso de peso, aumento do índice de massa corporal (IMC) e presença de cirrose, na RI.^{9,5} a influência destes outros parâmetros como promotores da resistência insulínica pode ser influenciada pelo fato do hormônio também atuar em tecidos extra-hepáticos, como o adiposo e muscular.⁹

A influência do vírus na cascata de ativação insulínica ocorre pela interação direta entre produtos virais e componentes de sinalização insulínica, como os receptores de insulina IRS-1 e 2 (*insulin-receptor-substrat-1* e 2), impedindo a ativação e aumentando a degradação destas moléculas envolvidas na sinalização hepática da insulina. Esta sinalização deficiente reduz a expressão de receptores de insulina na membrana celular e a atividade da fosfatidil inositol 3-quinase (PI3K-*phosphatidil-inositol-3-kinase*) que é responsável pela regulação da captação de glicose nos hepatócitos, promovendo assim resistência hepática ao hormônio.⁵

Outros achados *in vitro* identificam a presença do vírus como promotor de stress oxidativo e de inflamação levando a alterações metabólicas complexas que contribuem ainda mais para a manifestação da resistência insulínica.^{7,3} Sabe-se que o TNF- α isoladamente é capaz de inibir a translocação do GLUT-4 (receptor de glicose) para a membrana celular, impedindo a sua captação.¹¹

O estado de hiperglicemia e hiperinsulinemia promove a mobilização do tecido adiposo para liberar ácidos graxos livres (AGL) na circulação sanguínea. Estes AGL são captados pelo fígado, mas como a oxidação e o transporte lipídico estão prejudicados na presença do vírus, mais gordura se acumula no hepatócito, gerando um ciclo vicioso que agrava a esteatose e RI, com consequências danosas a saúde do paciente.¹¹

Já esta bem descrito na literatura que a presença de esteatose per si está associada a produção de espécies reativas de oxigênio, acelerando o desenvolvimento de fibrose, reduzindo a resposta ao tratamento anti-viral e aumentando o risco de desenvolver carcinoma hepato-celular (CHC). Semelhantemente, os níveis séricos elevados de glicose e insulina estimulam proliferação das células estreladas e a síntese hepática de tecido conjuntivo, induzindo a deposição de colágeno, promovendo progressão mais rápida para fibrose e resposta reduzida à terapia anti-viral.^{9,11}

Como discutido anteriormente as alterações intra-celulares geradas pelo VHC e o consumo alimentar contribuem de maneira expressiva nas manifestações clínicas de esteatose e resistência a insulina.

Considerando as modificações epidemiológicas evidenciadas no cenário atual, refletidas na pandemia de excesso de peso, a ocorrência de achados clínicos de esteatose e RI torna-se cada vez mais frequente e precoce.¹² Neste sentido,

muitos estudos tem se voltado para identificar o efeito da dieta na manifestação destes sinais clínicos, e tentar traçar estratégias alimentares que possam prevenir estas alterações metabólicas. Estudos que avaliaram o consumo alimentar dos portadores de EH identificaram ingestão reduzida de vitaminas antioxidantes (A, C e E), de ferro e zinco, elevado consumo de ácidos graxos saturados (AGS) e colesterol, baixa ingestão de ácidos graxos polinsaturados (AGPI) e fibras.^{12,13}

Existem evidências que os lipídios da dieta representados por elevado conteúdo de AGS, ácidos graxos-transaturados, colesterol, desequilíbrio na relação w-3 e w-6 e na relação AGS e ácidos graxos polinsaturados (AGPI) ou ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), podem favorecer o achado clínico de EH.^{12,14,13} Intracelularmente, a presença de AGS promove a expressão de LXR nos hepatócitos.⁶ Contrariamente AGMI e AGPI estimulam a peroxidação lipídica, reduzem a resistência insulínica e a inflamação, melhorando a NASH.¹⁵ Estes dados evidenciam que a qualidade e a combinação da ingestão de lipídios pode ter maior relevância no desenvolvimento da doença, do que a quantidade consumida pelo indivíduo.

O consumo aumentado de carboidratos refinados e principalmente de açúcares simples, como sacarose e xarope de milho rico em frutose, podem promover resposta inflamatória no fígado, por servirem de substrato para a lipogênese hepática. Estes açúcares são rapidamente absorvidos e direcionados ao fígado, onde são metabolizados e armazenados.^{12,14,13,16,15}

Uma dieta que apresenta desequilíbrio no conteúdo de ácidos graxos está associada com a elevação de marcadores de stress oxidativo presentes na NASH. Contrariamente, a ingestão de carboidratos, fibras, AGMI e AGPI, especialmente o w-3, promove menores níveis destes marcadores. E o w-3 isoladamente parece promover melhora da sensibilidade insulínica, reduz o conteúdo intra-hepático de triglicerídeos e minimiza a esteato-hepatite.¹³

No que se refere a RI, estudos tem evidenciado que a frutose presente em bebidas açucaradas contribui para a lipogênese e influencia a manifestação de RI.¹⁴ Os AG-transaturados também estão associados com a manifestação da RI, bem como o consumo de alimentos com alto índice glicêmico.^{13,16}

Assim, novas pesquisas são necessárias para contribuir na elucidação do efeito dos nutrientes nestas manifestações clínicas. Esta escassez de dados torna

difícil a recomendação dietética e de atividade física apropriada para os portadores de tais doenças metabólicas.¹⁴

Investigações clínicas sobre o efeito da suplementação proteica em pacientes portadores de esteatose evidenciam retardo e prevenção no acúmulo de lipídios intra-hepáticos. Dentre as possíveis explicações para este achado, está claro que o catabolismo de aminoácidos no fígado requer energia, e uma dieta hiperproteica gera uma demanda energética que estimula a β -oxidação lipídica no interior dos hepatócitos.^{15,18} Estes achados evidenciam que uma alimentação rica em proteínas pode ter efeito benéfico para este grupo.

Dentre as proteínas mais estudadas a soja se destaca devido seu alto teor de Isoflavonas. Estudos sugerem que a ingestão de soja reduz a gordura hepática e a resistência insulínica. Alguns mecanismos de ação incluem, estímulo a oxidação lipídica, modulação da lipogênese, melhora da sensibilidade a insulina, atenuação do estresse oxidativo e da inflamação.^{15,17,18}

Efeitos benéficos nos achados clínicos para a redução da esteatose são direcionados para uma restrição calórica, adequação no consumo de carboidratos e lipídios. O aconselhamento dietético deve visar a redução das porções consumidas, ingestão de alimentos com baixo índice glicêmico, maior consumo de frutas e verduras, ingestão limitada de carne vermelha, e evitar o consumo de bebidas açucaradas e alimentos fontes de ácidos graxos-transsturados.¹⁴

A mudança no estilo de vida, como redução do peso e prática de atividade física, é considerada a terapêutica mais eficiente para o manejo da resistência a insulina e esteatose hepática em pacientes infectados pelo VHC.¹⁴ Estas mudanças foram suficientes para reduzir achados clínicos de fibrose e a atividade das células estelares nos pacientes.⁷ Além disto, outros achados indicam que a dieta como promotora da perda ponderal melhora a resistência insulínica, esteatose, fibrose e reduz os níveis de transaminases hepáticas.¹⁴

Uma intervenção nutricional objetivando melhorar a qualidade da dieta, contemplando um aporte proteico adequado e estímulo a hábitos de vida saudáveis a estes pacientes pode promover redução do acúmulo hepático de lipídios e melhorar a resposta insulínica.¹⁸

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a influência da intervenção nutricional sobre o padrão de consumo alimentar, estado antropométrico e metabólico dos pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C.

2.2 ESPECÍFICOS

- Determinar padrões de consumo alimentar antes e após a intervenção nutricional na amostra investigada;
- Descrever as modificações do consumo alimentar apresentadas ao longo do período de intervenção nutricional;
- Avaliar a associação dos padrões de consumo alimentar dos pacientes portadores de hepatite C crônica com os achados de resistência a insulina.

3. METODOLOGIA DO PROJETO DE DISSERTAÇÃO

3.1 Desenho de estudo

Foi realizado um ensaio clínico, controlado e cego, no qual os pacientes elegíveis foram acompanhados de forma prospectiva. Fizeram parte do estudo pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, acompanhados no ambulatório de Hepatologia e Nutrição do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (C-HUPES) da Universidade Federal da Bahia, no período de julho de 2008 a dezembro de 2009. Este trabalho é um subprojeto de um projeto maior intitulado “Suplementação com soja integral em pó na terapêutica nutricional de pacientes infectados com vírus da Hepatite C”.

Participaram do estudo indivíduos maiores de 18 anos de idade admitidos no ambulatório de nutrição a partir do início do estudo, com diagnóstico de hepatite C crônica, com capacidade funcional do fígado preservada (Child-Pugh A) e consumo de etanol menor que 20g/dia. Não foram incluídos pacientes co-infectados com vírus HIV ou B, portadores de insuficiência renal, cardiopatia, cirrose descompensada, neoplasias, diabetes mellitus, obesidade (IMC: $>30\text{Kg/m}^2$) e gestantes.

A suplementação proteica foi administrada por via oral, e foi incluída na rotina alimentar dos pacientes diluída em água, leite, suco, sopa, mingau ou vitamina de fruta. Associada à suplementação os pacientes receberam orientações nutricionais de forma individualizada e sugestão de cardápios, considerando seu estado nutricional e hábitos alimentares para adequação qualitativa e quantitativa da dieta, conforme descrito por Oliveira e colaboradores (2012)¹⁷.

O objetivo foi promover uma dieta normocalórica, normoglicídica e hiperproteica (1,5 g/kg/dia), no contexto da alimentação saudável e visando o controle de peso. Quando necessário, adequava-se a prescrição ao peso desejado. O acompanhamento clínico e nutricional dos pacientes foi realizado por meio de consultas mensais, momento no qual eram entregues os suplementos proteicos. Também foi realizado monitoramento por telefone para avaliar a adesão às orientações e o uso correto da suplementação proteica.

3.2 Cálculo da amostra

Para cálculo do tamanho da amostra o projeto original utilizou o valor médio do índice de resistência a insulina calculado pelo método de HOMA-IR (considerando-se valores $\geq 3,0$ como presença de RI) apresentado em estudo realizado por Jayagopal e colaboradores (2002) que observou efeito na RI, controle glicêmico e em lipoproteínas séricas, ao final da suplementação com proteína de soja por 12 semanas em mulheres pós menopausa.¹⁹ Para este cálculo adotou-se nível de confiança de 95%, poder de 80% e estimativa de melhora dos indicadores laboratoriais para o grupo intervenção de 10% ou mais. Adicionou-se 20% sob o total da amostra para contemplar possíveis perdas de seguimento, totalizando 160 pacientes.¹⁷

3.3 Coleta dos Dados

Por ocasião da primeira consulta (*baseline*) utilizando-se de questionário estruturado, foram coletadas informações sociodemográficas referentes ao gênero, idade, situação conjugal, renda familiar e escolaridade do paciente. Sobre estilo de vida, as questões investigavam o consumo alcoólico, tabagismo, prática e tempo de duração da atividade física.

Os dados clínicos tais como diagnóstico clínico, genótipo viral, índice de atividade necroinflamatória e fibrose (classificação METAVIR) e uso de medicações, foram coletados dos prontuários, bem como laudos de exames fornecidos pelos pacientes também eram registrados.

Todas as informações coletadas nos registros do prontuário do paciente eram confirmadas durante a entrevista.

Ao final do estudo um novo questionário foi aplicado, para avaliar a existência de mudanças no estilo de vida e dados clínicos.

3.4 Acompanhamento Nutricional

Na primeira consulta nutricional os pacientes selecionados responderam ao recordatório alimentar de 24h, realizaram avaliação nutricional e exame de bioimpedância. Durante as consultas os pacientes recebiam orientação para a realização de suplementação quanto a diluição e orientação dietética para consumo

de uma alimentação adequada ao seu estado nutricional, estimando uma oferta proteica diária de 1,5g/Kg.

Estes pacientes retornavam mensalmente ao ambulatório de nutrição onde realizavam medidas de peso e circunferência da cintura e respondiam ao recordatório alimentar de 24h. Com base no relato do consumo alimentar fornecido pelo paciente eram observadas as dosagens diárias (em medidas caseiras) consumidas do suplemento e a adequação da ingestão alimentar baseada no número de porções de grupos alimentares recomendados para a população brasileira.²⁰

A cada consulta eram reforçadas as orientações nutricionais, e ao final do atendimento era fornecida nova quantidade de suplemento suficiente até o retorno seguinte. No primeiro mês eram realizadas ligações telefônicas semanais e posteriormente quinzenais, para esclarecer possíveis dúvidas e assegurar uso correto do suplemento.

Na última consulta, ao final das 12 semanas de suplementação, era realizado o último recordatório de 24h, exames laboratoriais, avaliação nutricional completa e nova bioimpedância.

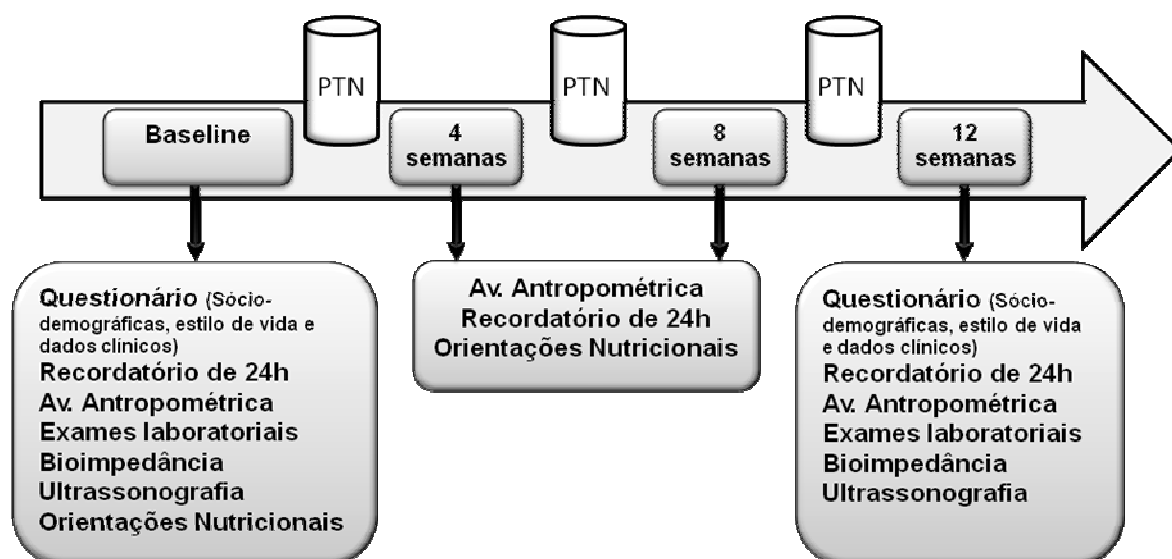


Figura 01. Protocolo de acompanhamento dos pacientes ao longo do estudo.

3.4.1 Avaliação Nutricional

As medidas de peso foram realizadas com o paciente descalço, com roupa leve, posicionando-se no centro da balança com postura ereta e distribuindo o peso

igualmente nos pés. Duas medidas foram tomadas com auxílio de balança portátil. Para as medidas de altura utilizou-se estadiômetro da marca Seca® e o paciente descalço em posição ereta as medidas foram realizadas em duplicata. As medidas de peso e altura foram utilizadas para compor o índice de massa corporal (IMC) para avaliação do estado nutricional tomando-se como referência os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (2000).²¹

A medida da circunferência da cintura (CC) foi realizada utilizando-se fita inelástica graduada em milímetros e a CC foi medida no ponto médio da distância entre a crista ilíaca e a última costela. Como critério de avaliação destes dados foram utilizadas as referências de Hans e colaboradores (1995) para avaliação de risco para complicações metabólicas.^{22, 23}

A mensuração do peso e circunferência da cintura era realizada mensalmente a cada consulta nutricional e a média das duas medidas coletadas em duplicata destes parâmetros foi utilizada para fins de análise estatística.

O exame de bioimpedância (BIA) multicompartimentada foi realizado por meio do aparelho de bioimpedância, modelo InBody 520®, que possui 8 eletrodos (4 em contato com os pés e 4 em contato com as mãos) que utiliza medição direta segmentar com multi-frequência. Os pacientes recebiam orientações necessárias ao exame que consistia em jejum de 03 horas; abstinência alcoólica, de cafeína e não realizar atividade física nas últimas 24 horas; não realizar o teste durante o período menstrual; usar roupas leves; esvaziar a bexiga antes de realizar o exame; e notificar a equipe caso estivesse em uso de medicação diurética.

Por meio do exame de BIA foram obtidos dados de percentual de gordura corporal e composição de massa de músculo esquelético.

3.4.2 Avaliação do consumo alimentar

A cada consulta um pesquisador previamente treinado realizava a avaliação do consumo alimentar dos pacientes por meio do recordatório alimentar de 24 horas. Durante esta avaliação, o paciente relatava todo o consumo alimentar e de água que havia realizado no dia anterior a consulta.

Nas consultas de retorno da 4^a, 8^a e 12^a semana, os pacientes apresentavam o registro alimentar de três dias e era repetido o recordatório de 24h. Assim, era possível identificar a adesão as orientações nutricionais fornecidas, bem como se o

uso do suplemento era consumido na quantidade recomendada. Com a identificação de erros alimentares, sugestões de modificações na rotina alimentar do paciente eram propostas visando a adequação dos hábitos frente ao seu estado nutricional e de saúde.

Ao final do período de acompanhamento, cada paciente respondeu a quatro recordatórios de 24 horas, sendo um no baseline e os demais durante o período de intervenção.

Estes recordatórios foram calculados utilizando o programa de cálculo de dietas VirtualNutri Plus, na sua versão on-line. Foi priorizada a inclusão de alimentos contidos na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) com o intuito de incluir o maior número de informações nutricionais referentes aos alimentos consumidos nacionalmente.²⁴ O banco de dados com informações da ingestão alimentar gerado em Excel foi convertido para ser trabalhado no SPSS.

As preparações citadas pelos pacientes nos recordatórios tiveram os seus ingredientes desmembrados e incluídos individualmente no cálculo para ampliar a qualidade da informação nutricional, e desta forma quantificar melhor macro e micronutrientes. Assim, utilizaram-se receitas (lasanha, feijoada, bolo...) para quantificar todos os itens que compunham sua preparação e o cálculo dos ingredientes foi realizado de forma proporcional a quantidade consumida pelo paciente, este cálculo foi realizado com o auxílio do Excel.

3.5 Exames Laboratoriais

No *baseline* e ao final do período de intervenção, os pacientes foram submetidos a exames bioquímicos realizados pelo Laboratório de Pesquisa em Gastro-Hepatologia do C-HUPES. As amostras de sangue foram coletadas por um técnico do laboratório após um período de 12 horas de jejum. A partir desta amostra foram realizadas análises séricas de glicemia, triglicérides, colesterol total e frações, ALT, AST, gama-GT, fosfatase alcalina, dosagem de insulina e índice HOMA-IR.

3.6 Exames de Imagem

Os pacientes realizaram exame de ultrassonografia de abdome total no *baseline* por uma equipe composta por três examinadores, sendo um professor e

dois residentes médicos, utilizando um único aparelho do serviço de bioimagem do Hospital Universitário, para avaliação de presença de esteatose hepática. Após o final do período de intervenção, aqueles que apresentaram diagnóstico de esteatose hepática no primeiro exame repetiram a ultrassonografia para monitoramento do impacto da intervenção nutricional. Os resultados encontrados nas imagens eram expressos como ausência de esteatose, esteatose leve, moderada e grave de acordo com a classificação de Saverumuttu e colaboradores (1986).²⁵

3.7 Definição das variáveis

3.7.1. Variáveis Independentes

3.7.1.1 Consumo

Para a avaliação do consumo alimentar dos pacientes, os quatro recordatórios alimentares foram avaliados individualmente. Foi utilizado o recordatório do *baseline*, como representativo do consumo do paciente antes das intervenções nutricionais; e os dados dos demais recordatórios caracterizaram o consumo alimentar associado à intervenção nutricional ao longo do acompanhamento.

Os dados de ingestão quantitativa de nutrientes foram avaliados de forma contínua, por meio de medianas e quartis. A quantidade de energia e proteínas ingeridas também foram expressas por quilo de peso do paciente, e o consumo de carboidratos e lipídios foi descrito em gramas e no percentual que os mesmos representam do valor energético total (VET) consumido.

Para avaliação da adequação do consumo alimentar, estes dados foram categorizados tomando-se como base as referências das Diretrizes Canadenses, específicas para pacientes portadores do VHC, e recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia para a Prevenção da Síndrome Metabólica.^{26,27,28,29} Os valores adotados como parâmetros de adequação e as suas respectivas referências estão descritos abaixo:

ENERGIA: 25 a 30Kcal/Kg/dia – este intervalo de taxa energética foi escolhido por considerar que tal ingestão energética favorece a manutenção do peso adequado. as recomendações energéticas superiores a 30Kcal/Kg/dia têm como objetivo favorecer a recuperação do estado nutricional que pode estar depletado em pacientes portadores de hepatite crônica. Desta forma, por este estudo se tratar de

uma investigação sobre complicações metabólicas associadas ao excesso de peso, optou-se por classificar como consumo energético excessivo ou dieta hipercalórica valores acima de 30Kcal/Kg/dia e abaixo de 25 como insuficiente ou dieta hipocalórica.²⁷

PROTEÍNA: 1,2 a 1,5g/Kg/dia – este intervalo de ingestão protéica tem sido amplamente recomendado na literatura por garantir aporte nitrogenado que visa suprir as demandas aumentadas inerentes ao estado inflamatório do paciente portador do VHC.^{26,27,28} Assim, valores inferiores ou superiores foram considerados inadequados.

CARBOIDRATOS: 50 a 55% do VET; **LIPÍDIOS:** 30 a 35% do VET – Esta distribuição percentual do valor energético proveniente de carboidratos e lipídios visa uma oferta equilibrada entre os macronutrientes, já considerando a contribuição de uma oferta hiperprotéica.²⁷ Assim, valores abaixo ou acima deste intervalo foram considerados como inadequados.

FIBRAS: 20 a 30g/dia; **COLESTEROL** <200mg/dia – Devido a pouca disponibilidade de recomendações específicas sobre a oferta de fibras e colesterol para pacientes portadores do VHC, optou-se seguir a recomendação preconizada para a prevenção de Síndrome Metabólica que tem sido cada vez mais diagnosticadas nesta população.^{29,30}

Consumo de fibra inferior a 20g/dia e colesterol superior a 200mg/dia foram considerados inadequados.

Para avaliação qualitativa da dieta, os alimentos consumidos foram agrupados conforme a sua composição e relevância nutricional para a população em estudo (Tabela 01). Para identificação do efeito da intervenção nutricional realizada no consumo alimentar, a variação no consumo destes grupos de alimentos foi mensurada pela quantidade, em gramas ou mililitro ingeridos pelos pacientes e pela migração dos grupos de alimentos entre os padrões de consumo ao longo do estudo.

3.7.1.2 Dados clínicos e Anatomopatológicos

Dados clínicos que indicam o avanço da doença hepática foram selecionados para a avaliação do quanto o comprometimento da função hepática poderia influenciar nos parâmetros metabólicos investigados. Para esta investigação foi

utilizado o escore do METAVIR que define os parâmetros para classificação da fibrose, como F0: ausência de fibrose; F1: fibrose portal sem septos; F2: fibrose portal com alguns septos; F3: muitos septos sem cirrose; F4: cirrose.³¹ Para fins de análises dicotomizadas foram estabelecidos agrupamentos entre os portadores de METAVIR F0, F1 e F2 como ausência de fibrose ou estágio inicial e METAVIR F3 e F4 como estágio avançado da doença hepática.

Tabela 01. Distribuição dos alimentos consumidos por grupo.

GRUPO	ALIMENTOS
Açúcar e Produtos Açucarados	Achocolatado em pó, Açúcar cristal, Açúcar Mascavo, Bala de Hortelã, Caldo de Cana, Chocolate ao Leite, Gelatina, Geléia, Goiabada, Leite Condensado, Mel, Melado, Rapadura, Água Tônica, Refrigerantes, Suco Industrializado, Suco a Base de Soja
Óleos e Oleaginosas	Amendoim, Azeite de Dendê, Azeite de Oliva, Azeitona, Castanha de Caju, Castanha do Brasil, Linhaça, Noz, Óleo de Soja
Gorduras	Bacon, Gordura Vegetal Hidrogenada, Maionese, Manteiga, Margarina, Toucinho
Produtos Cárneos	Bucho, Fígado, Charque, Hambúrguer, Lingüiça, Mortadela, Peito de Peru, Orelha de Porco, Presunto, Salsicha
Carne Vermelha	Carne Bovina, Carne de Carneiro, Carne de Porco
Carnes Brancas e Ovos	Peixes, Frutos do Mar, Frango e Ovos
Leite e Derivados	Creme de Leite, Farinha Láctea, Iogurte, Leite, Leite Fermentado, Queijo, Requeijão
Frutas	Abacate, Abacaxi, Açaí, Acerola, Ameixa, Banana Cozida, Banana prata, Cacau, Cajá, Caju, Caqui, Goiaba, Graviola, Jaca, Jenipapo, Laranja, Lima, Limão, Maçã, Mamão, Manga, Mangaba, Maracujá, Melancia, Melão, Pêra, Pinha, Tamarindo, Tangerina, Umbu, Uva
Verduras e Hortaliças	Abóbora, Acelga, Agrião, Alface, Alho, Beterraba, Brócolis, Cebola, Cenoura, Chuchu, Coentro, Couve Manteiga, Couve Flor, Espinafre, Hortelã, Jiló, Maxixe, Pepino, Pimentão, Quiabo, Rabanete, Repolho, Rúcula, Salsa, Tomate, Vagem
Leguminosas	Ervilha, Feijão Branco, Feijão Verde, Feijão Carioca, Feijão Fradinho, Feijão Preto, Grão de Bico, Lentilha, Soja em grão, Extrato de Soja, Proteína Texturizada de Soja
Raízes e Cereais Integrais	Arroz Integral, Aveia, Farinha de Milho, Granola, Fubá, Milho Verde, Polenta, Trigo, Batata Doce, Fruta Pão, Inhame, Mandioca, Tapioca, Biscoito Integral, Pão de Aveia, Pão de Milho, Pão de Forma Integral
Cereais Refinados	Arroz Branco, Cereal de Milho, Farinha de Arroz, Farinha de Rosca, Farinha de Trigo, Flocos de Arroz, Amido de Milho, Batata Frita, Batata Inglesa, Farinha de Mandioca, Farinha de Puba, Biscoito simples, Biscoito Recheado, Biscoito de Polvilho, Panetone, Pão de Queijo, Pão Francês, Pão de Leite, Macarrão, Macarrão Instantâneo, Torrada, Massa de Pastel
Infusões	Café Instantâneo, Café Infusão, Chá de Erva Doce, Chá Mate

3.7.1.3 Características sociodemográficas

Informações de caráter sociodemográfico foram apresentadas na descrição da população estudada no *baseline*. Dados sobre gênero, estado civil e prática de atividade física participaram dos procedimentos de análise para avaliação dos desfechos em estudo. Foram considerados ativos aqueles indivíduos que realizavam atividade física por pelo menos 30 minutos três vezes por semana.³²

3.7.2 Variáveis Dependentes

3.7.2.1 Alterações Metabólicas

As alterações metabólicas selecionadas como desfecho foram esteatose hepática e resistência a insulina considerando as evidências clínicas de maior relevância em pacientes portadores de Hepatite C crônica.

A esteatose hepática é uma variável categórica qualitativa definida pela presença ou ausência do acúmulo de lipídios no parênquima hepático detectada pelo exame de ultrassonografia do abdome. Para este estudo o grau de esteatose não foi considerado, apenas a sua presença ou ausência.

A resistência a insulina foi determinada pelo índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Index of Insulin Resistance*) que é baseado na fórmula: insulina em jejum (microU/mL) x glicemia em jejum (mmol/L) / 22,5.³³ Com base nos achados publicados anteriormente pelo grupo de pesquisa em questão, o ponto de corte do HOMA-IR $\geq 3,0$ mostrou-se adequado para a identificar alterações metabólicas em portadores do VHC com doença compensada.¹⁷ Assim, para avaliar resistência insulínica considerou-se HOMA $\geq 3,0$ como condição de inadequação.

3.7.2.2 Parâmetros Bioquímicos

Foram considerados como marcadores bioquímicos de relevância clínica e nutricional os exames bioquímicos de glicemia de jejum, perfil lipídico (colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos), marcadores do perfil hepático (AST, ALT) fosfatase alcalina e gamaglutamil transferase (gama-GT).

Os valores contínuos destes parâmetros foram expressos em medianas para comparação antes e após a intervenção e também foram categorizados em níveis adequados ou inadequados tomando-se como base os valores de referência

estabelecidos pelo laboratório de análises clínicas do HUPES e da literatura para o diagnóstico de Síndrome Metabólica.²⁹ Para cada um dos parâmetros foi estabelecido o ponto de corte descrito abaixo:

GLICEMIA: Adequado quando ≤ 110 mg/dL

TRIGLICERÍDEOS: Adequado quando ≤ 150 mg/dL

COLESTEROL LDL: Adequado quando ≤ 160 mg/dL

COLESTEROL HDL: Adequado quando ≥ 40 mg/dL para homens e ≥ 50 para mulheres

AST: Adequado quando ≤ 50 U/L

ALT: Adequado quando ≤ 47 U/L

FOSFATASE ALCALINA: Adequado quando ≤ 136 U/L

GAMA-GT: Adequado quando ≤ 85 U/L

3.7.2.3 Medidas Antropométricas

As medidas antropométricas selecionadas para a análise estatística foram o Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), percentual de gordura corporal (PGC), e quantidade de massa de músculo esquelético (MME), sendo estes dois últimos obtidos pelo exame de bioimpedância. Os valores obtidos foram descritos em variáveis contínuas e a categorização seguiu os pontos de corte recomendados pela literatura para o IMC, CC e PGC e resultados fornecidos pelo equipamento de BIA para MME, já que o mesmo classificava individualmente o resultado baseando-se na altura e gênero do indivíduo.

Para a categorização do IMC, os pacientes tiveram o seu estado nutricional classificado segundo a referência da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000) e Lipchitz (1944) respeitando os diferentes pontos de corte para a faixa etária de adultos e de idosos.^{21,34} . Os dados do IMC foram utilizados de forma contínua e categorizado, para a variável dicotômica considerou-se adequado pacientes com IMC de eutrofia (adultos 18,5 a 24,9Kg/m² e idosos 22 a 27Kg/m²) e inadequado demais categorias.

A medida da CC foi utilizada para avaliação de risco de doenças metabólicas seguindo os critérios definidos por Hans e colaboradores (1995). Para o estabelecimento de inadequação desta medida utilizou-se o ponto de corte de CC

>80cm para mulheres e >94cm para homens sendo estes classificados como risco para doenças metabólicas.²²

A avaliação do percentual de gordura corporal baseou-se nas recomendações de Lohman e colaboradores (1991), que considera $\geq 25\%$ para homens e $\geq 32\%$ para mulheres como risco para doenças associadas a obesidade.²³

3.8 Métodos estatísticos

Realizou-se análise descritiva para possibilitar a caracterização da amostra de estudo. Utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman para quatro amostras na avaliação da diferença de medianas das variáveis de consumo alimentar, entre o baseline e ao longo do período de intervenção. Após a identificação da significância estatística pelo teste de Friedmann, foi realizado o teste de Wilcoxon's para identificar em qual período de intervenção comparando-se com o baseline se encontrava a diferença significativa.

Para a determinação do padrão de consumo alimentar, foi realizada a Análise fatorial por meio do método de extração de componentes principais e rotação de matriz fatorial pelo método Varimax. Observou-se a adequação amostral para a análise com a obtenção da medida de Kaiser-Meyer-Olkin com valores maiores do que 0,5 e teste de esfericidade de Bartlett significativo.

Após a determinação do padrão de consumo alimentar foi utilizado o método de modelagem por equações estruturais para a identificação da associação com resistência a insulina nos pacientes estudados. Foi elaborado um modelo teórico com base nas evidências científicas e regressões lineares previamente realizadas, sendo então gerados 02 modelos causais que elucidam as relações entre resistência a insulina e as variáveis independentes e mediadoras, utilizando-se o método *maximum likelihood estimation*. Para avaliação da adequação do modelo foram considerados os resultados dos índices de ajuste e critérios de informação de cada modelo.

O nível de significância global utilizado nos testes foi de 0,05 e as análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SPSS versão 17.0, e o modelo de equações estruturais no STATA versão 12.

3.9 Aspectos éticos

O projeto “Suplementação com soja integral em pó na terapêutica nutricional de pacientes infectados com vírus da Hepatite C crônica” foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira (Resolução aditiva 200/2007).

Todos os pacientes foram informados sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, consentindo a participação no projeto.

Os investigadores se comprometeram a descontinuar imediatamente a intervenção nutricional adotada naqueles pacientes que por ventura apresentassem qualquer sinal de agravamento no quadro clínico ou intolerância ao suplemento. E mesmo os pacientes que optassem por não participar ou que por ventura quisessem interromper a sua participação na pesquisa, receberiam o acompanhamento padrão do ambulatório de nutrição.

ARTIGO 01

Influência da intervenção nutricional sobre o consumo alimentar em portadores de hepatite C crônica

Carla de Magalhães Cunha; Rosângela Passos de Jesus; Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira

RESUMO ARTIGO 01

INTRODUÇÃO. A hepatite crônica por vírus C é um problema de saúde pública que cresce mundialmente. Devido a presença de desordens metabólicas nos portadores, estudos tem avaliado o papel da dieta e seus nutrientes nas manifestações clínicas de RI e EH neste grupo de pacientes. Desta maneira, o objetivo deste estudo foi identificar a influência da intervenção nutricional sobre a ingestão de nutrientes e padrão de consumo alimentar em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C.

METODOLOGIA. Foi realizado um estudo de intervenção nutricional com dieta hiperproteica em 160 pacientes portadores do VHC. E para a obtenção dos padrões alimentares antes e durante o período de intervenção foi realizada análise fatorial exploratória por componentes principais.

RESULTADOS. Os participantes do estudo apresentaram mudanças significativas no consumo alimentar, o consumo de proteínas, fibras e antioxidantes aumentou ($p < 0,001$), o consumo percentual de carboidratos ($p = 0,012$), e consumo mediano de lipídios ($p < 0,001$) apresentou redução. A análise fatorial demonstrou mudanças no padrão de consumo alimentar comparando-se com o baseline e durante o período do estudo.

CONCLUSÃO. A intervenção nutricional apresentada neste trabalho foi capaz de melhorar o consumo de nutrientes dos pacientes portadores de VHC por meio da modificação no padrão de consumo alimentar.

ABSTRACT ARTICLE 01

INTRODUCTION. Chronic hepatitis C is a public health problem that is growing worldwide. Due to the presence of metabolic disorders in patients, studies have evaluated the role of diet and nutrients in clinical manifestations of insulin resistance and hepatic steatosis in this group of patients. Thus, the aim of this study was to identify the influence of nutritional intervention on the nutrient intake and food consumption patterns in patients with chronic hepatitis C virus (HCV).

METHODOLOGY. A study of nutritional intervention with a high level of protein diet was performed in 160 patients with HCV. For obtaining food patterns before and during the intervention period, exploratory factor analysis was performed by principal components method.

RESULTS. The study participants showed significant changes in food intake, consumption of protein, fiber and antioxidants increased ($p < 0.001$), the percentage carbohydrate intake ($p = 0.012$), and median fat intake ($p < 0.001$) decreased. Factor analysis showed changes in the pattern of food consumption comparing with the baseline and during the study period.

CONCLUSION. Nutritional intervention presented in this paper was able to improve the nutritional intake of patients with HCV by modifying the pattern of food consumption.

Influência da intervenção nutricional sobre o consumo alimentar em portadores de hepatite C crônica

Carla de Magalhães Cunha; Rosângela Passos de Jesus; Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira

INTRODUÇÃO

A hepatite crônica por vírus C é um problema de saúde pública que cresce mundialmente. O último estudo de prevalência realizado pelo ministério da saúde, apenas nas capitais brasileiras, identificou que 2,6 milhões de pessoas estão infectados pelo vírus da hepatite C (VHC).¹ Aproximadamente 75-85% das pessoas infectadas com o VHC desenvolvem hepatite crônica, visto que a infecção pelo vírus C tende a ser persistente na maioria dos indivíduos infectados, refletindo uma incapacidade do sistema imune a promover uma resposta antiviral eficaz.²

A resposta inflamatória crônica gerada pelo vírus promove elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina-6 (IL-6). Este quadro inflamatório leva a um estado de resistência (RI) a insulina e esteatose hepática (EH), aumentando a prevalência de diabetes tipo 2 nestes pacientes.^{3,4,5}

Devido a presença destas desordens metabólicas, estudos tem avaliado o papel da dieta e seus nutrientes nas manifestações clínicas de RI e EH neste grupo de pacientes.^{6,7,8}

O estudo dos padrões alimentares de pacientes portadores de hepatite C pode auxiliar a compreensão de alterações metabólicas comumente apresentadas ao longo do avanço desta doença crônica. Desta maneira, estudos epidemiológicos que avaliam o efeito dos nutrientes ou alimentos específicos de forma isolada nem sempre conseguem contemplar as complexas combinações de nutrientes e suas interações sinérgicas.^{9,10}

Assim, análises para identificar padrões alimentares tem se destacado como uma abordagem mais completa para a avaliação da dieta de grupos populacionais

elucidando o papel do hábito alimentar, e não dos nutrientes, como meio para acessar a relação entre dieta e doença.^{10,11,12}

Desta maneira, o objetivo deste estudo foi identificar a influência da intervenção nutricional sobre a ingestão de nutrientes e padrão de consumo alimentar em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus C.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Desenho de estudo

Foi realizado um estudo de intervenção nutricional, no período de julho de 2008 a dezembro de 2009, no qual 207 pacientes elegíveis foram abordados por pesquisadores da equipe. Como critérios de inclusão estes pacientes deveriam ser portadores de hepatite crônica pelo vírus C, admitidos em primeira consulta no ambulatório de Hepatologia e Nutrição do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (C-HUPES) da Universidade Federal da Bahia, ter idade superior a 18 anos, apresentar capacidade funcional do fígado preservada (Child-Pugh A) e consumo de etanol menor que 20g/dia.

Não foram incluídos pacientes co-infectados com vírus HIV ou B, portadores de insuficiência renal, cardiopatia, cirrose descompensada, neoplasias, diabetes mellitus, obesidade e gestantes.

Os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram avaliados e acompanhados mensalmente no ambulatório de nutrição, onde receberam suplementação proteica para uso contínuo por 12 semanas bem como orientações nutricionais.

Intervenção Nutricional

A suplementação foi administrada por via oral, e incluída na rotina alimentar dos pacientes diluída em água, leite, suco, sopa, mingau ou vitamina de fruta. Associada à suplementação os pacientes receberam orientações nutricionais de forma individualizada e sugestões de cardápios, considerando seu estado nutricional e hábitos alimentares para adequação qualitativa e quantitativa da dieta.

O objetivo foi promover uma dieta normocalórica, normoglicídica e hiperproteica (1,5 g/kg/dia), no contexto da alimentação saudável e visando o

controle de peso. Quando necessário, adequava-se a prescrição ao peso desejado. O acompanhamento clínico e nutricional dos pacientes foi realizado por meio de consultas mensais, momento em que eram entregues os suplementos.

Coleta de Dados

Por ocasião da primeira consulta (*baseline*) utilizando-se um questionário estruturado, foram coletadas informações sociodemográficas referentes ao gênero, idade e situação conjugal. Sobre estilo de vida, as questões investigavam a prática e tempo de duração da atividade física.

Os dados clínicos tais como diagnóstico clínico, genótipo viral, índice de atividade necroinflamatória e fibrose (classificação METAVIR) e uso de medicações, foram coletados dos prontuários, bem como laudos de exames fornecidos pelos pacientes também eram registrados. Todas as informações coletadas nos registros do prontuário do paciente eram confirmadas durante a entrevista.

Ao final do estudo um novo questionário foi aplicado, para avaliar a existência de mudanças no estilo de vida e dados clínicos.

Acompanhamento Nutricional

Na primeira consulta nutricional, os pacientes responderam ao recordatório alimentar de 24h. Mensalmente estes pacientes retornavam e durante as consultas recebiam orientação para a utilização de suplementação e orientação dietética para consumo de uma alimentação adequada ao seu estado nutricional, estimando uma oferta proteica diária de 1,5g/Kg/dia. Medidas de peso e circunferência da cintura, recordatório alimentar de 24h e reforço nas orientações nutricionais eram realizadas a cada consulta. A adesão a tratamento foi avaliada com base no relato do consumo alimentar fornecido pelo paciente, observou-se as dosagens diárias (em medidas caseiras) consumidas do suplemento e a adequação da ingestão alimentar baseada no número de porções de grupos alimentares recomendados para a população brasileira.¹³

Assim, ao final do atendimento era fornecida nova quantidade de suplemento suficiente até o retorno seguinte. No primeiro mês eram realizadas ligações telefônicas semanais e posteriormente quinzenais, para esclarecer possíveis dúvidas e assegurar uso correto do suplemento.

Ao final do período de acompanhamento, cada paciente respondeu a quatro recordatórios de 24 horas, sendo um no baseline e os demais durante o período de intervenção. Para análise de composição da dieta utilizou-se o programa de cálculo de dietas VirtualNutri Plus, na sua versão on-line.

Foi priorizada a inclusão de alimentos contidos na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) com o intuito de incluir o maior número de informações nutricionais referentes aos alimentos consumidos nacionalmente.¹⁷ As preparações citadas pelos pacientes nos recordatórios tiveram os seus ingredientes desmembrados e incluídos individualmente no cálculo para ampliar a qualidade da informação nutricional, e desta forma quantificar melhor macro e micronutrientes. Assim, utilizaram-se receitas (lasanha, feijoada, bolo...) para quantificar todos os itens que compunham sua preparação e o cálculo dos ingredientes foi realizado de forma proporcional a quantidade consumida pelo paciente, este cálculo foi realizado com o auxílio do Excel. O banco de dados com informações da ingestão alimentar gerado em Excel pelo VirtualNutri Plus foi convertido para ser trabalhado no SPSS.

Para avaliação qualitativa da dieta, os alimentos consumidos foram agrupados conforme a sua composição e relevância nutricional para a população em estudo. A variação no consumo destes alimentos foi mensurada pela quantidade, em gramas ou mililitro ingeridos pelos pacientes ao longo do estudo (quadro 01).

Análise dos dados

Realizou-se análise descritiva para possibilitar a caracterização da amostra e avaliação da ingestão de nutrientes pelos pacientes estudados. Utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman para quatro amostras na avaliação da diferença de medianas das variáveis de consumo alimentar, entre o baseline e ao longo do período de intervenção. Após a identificação da significância estatística pelo teste de Friedmann, foi realizado o teste de Wilcoxon's para identificar em qual período de intervenção comparando-se com o baseline se encontrava a diferença significativa.

Para avaliar o padrão de consumo alimentar utilizou-se a análise fatorial exploratória por componentes principais, o pressuposto de razão de casos em relação ao número de grupos foi avaliado e o resultado sendo superior a 5 permitiu a utilização do método.

Quadro 01. Distribuição dos alimentos consumidos por grupo.

GRUPO	ALIMENTOS
Açúcar e Produtos Açucarados	Achocolatado em pó, Açúcar cristal, Açúcar Mascavo, Bala de Hortelã, Caldo de Cana, Chocolate ao Leite, Gelatina, Geléia, Goiabada, Leite Condensado, Mel, Melado, Rapadura, Água Tônica, Refrigerantes, Suco Industrializado, Suco a Base de Soja
Óleos e Oleaginosas	Amendoim, Azeite de Dendê, Azeite de Oliva, Azeitona, Castanha de Caju, Castanha do Brasil, Linhaça, Noz, Óleo de Soja
Gorduras	Bacon, Gordura Vegetal Hidrogenada, Maionese, Manteiga, Margarina, Toucinho
Vísceras e Produtos Carnéos	Bucho, Fígado, Charque, Hambúrguer, Lingüiça, Mortadela, Peito de Peru, Orelha de Porco, Presunto, Salsicha
Carne Vermelha	Carne Bovina, Carne de Carneiro, Carne de Porco
Carnes Brancas e Ovos	Peixes, Frutos do Mar, Frango e Ovos
Leite e Derivados	Creme de Leite, Farinha Láctea, Iogurte, Leite, Leite Fermentado, Queijo, Requeijão
Frutas	Abacate, Abacaxi, Açaí, Acerola, Ameixa, Banana Cozida, Banana prata, Cacau, Cajá, Caju, Caqui, Goiaba, Graviola, Jaca, Jenipapo, Laranja, Lima, Limão, Maçã, Mamão, Manga, Mangaba, Maracujá, Melancia, Melão, Pêra, Pinha, Tamarindo, Tangerina, Umu, Uva
Verduras e Legumes	Abóbora, Acelga, Agrião, Alface, Alho, Beterraba, Brócolis, Cebola, Cenoura, Chuchu, Coentro, Couve Manteiga, Couve Flor, Espinafre, Hortelã, Jiló, Maxixe, Pepino, Pimentão, Quiabo, Rabanete, Repolho, Rúcula, Salsa, Tomate, Vagem
Leguminosas	Ervilha, Feijão Branco, Feijão Verde, Feijão Carioca, Feijão Fradinho, Feijão Preto, Grão de Bico, Lentilha, Soja em grão, Extrato de Soja, Proteína Texturizada de Soja
Raízes e Cereais Integrais	Arroz Integral, Aveia, Farinha de Milho, Granola, Fubá, Milho Verde, Polenta, Trigo, Batata Doce, Fruta Pão, Inhamé, Mandioca, Tapioca, Biscoito Integral, Pão de Aveia, Pão de Milho, Pão de Forma Integral
Cereais Refinados	Arroz Branco, Cereal de Milho, Farinha de Arroz, Farinha de Rosca, Farinha de Trigo, Flocos de Arroz, Amido de Milho, Batata Frita, Batata Inglesa, Farinha de Mandioca, Farinha de Puba, Biscoito simples, Biscoito Recheado, Biscoito de Polvilho, Panetone, Pão de Queijo, Pão Francês, Pão de Leite, Macarrão, Macarrão Instantâneo, Torrada, Massa de Pastel
Infusões	Café Instantâneo, Café Infusão, Chá de Erva Doce, Chá Mate

Para a identificação da viabilidade da análise fatorial exploratória foi empregado o teste estatístico Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) nas quais todos os valores do teste foram $>0,6$. Caso o grupo apresentasse individualmente valores de medidas de adequação da amostra obtidas na matriz de anti-imagem inferiores a 0,5, o mesmo era excluído e a análise fatorial realizada novamente. O teste de esfericidade de Bartlett foi significativo $p < 0,001$ em todas as análises realizadas. A confiabilidade para a inclusão dos grupos na análise foi baseada no percentual de explicação da

variância por estes, por meio da avaliação da comunalidade, sendo mantidos grupos cujas comunalidades foram superiores a 0,3. A confiabilidade do método foi avaliada pelo método diagnóstico do alfa de Cronbach, que se mostrou superior ou próximo a 0,6 em quase todas as análises, excetuando-se dos dados do baseline, estando adequados para pesquisa exploratória.¹⁵

Para melhor interpretação dos fatores retidos e das cargas fatoriais foi utilizada a rotação ortogonal Varimax. O número de fatores obtidos foi definido com base no critério de autovalores maiores que 1 a partir do resultado do gráfico scree-plot. Como base de critérios de avaliação foram extraídos 4 padrões de consumo para cada momento de avaliação ao longo do estudo e os grupos que contribuíram para a caracterização de cada padrão foram aqueles que apresentavam carga fatorial igual ou superior a 0,45, sendo considerada a maior saturação da carga fatorial. O valor de carga de uma determinada variável (grupo de alimento) é proporcional à sua contribuição para o fator (padrão de consumo) em questão, a carga negativa indica que a variável está inversamente associada com o fator, enquanto a positiva indica uma associação direta.¹⁵

Para avaliar o impacto da intervenção nutricional foi realizado o teste de correlação de Pearson entre os padrões do baseline e ao longo do período de intervenção. Valores de $p < 0,05$ indicaram presença de correlação e conseqüente semelhança entre os padrões nos dois períodos.

O nível de significância global utilizado nos testes foi de 0,05 e as análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SPSS versão 17.0.

RESULTADOS

Dos 207 pacientes elegíveis para o estudo 34 foram excluídos, permanecendo 173 pacientes no protocolo. Ao longo do acompanhamento houveram 13 perdas: 3 por consumo de álcool/uso de drogas ilícitas, 1 por iniciar tratamento antiviral, 1 por uso de infliximab, 2 por problemas de saúde que inviabilizam o protocolo de pesquisa e outros 6 por não apresentarem adesão as orientações nutricionais e de uso do suplemento propostas pela equipe. Assim, os resultados apresentado refere-se a 160 pacientes que finalizaram o estudo.

As características da população estudada e dados bioquímicos do baseline estão descritas na tabela 01. A maioria da população era composta por indivíduos do gênero masculino (63,8%), casados (72,5%) e sedentários (61,2%). Observou-se prevalência elevada de esteatose hepática (34,7%) e resistência insulínica (37,2%) e que 40,5% dos pacientes avaliados apresentavam fibrose de moderada a grave (F3/F4).

Tabela 01. Características dos pacientes com VHC no baseline. Salvador 2008-2009..

	n (%)
Masculino	102 (63,8)
Adultos	121 (75,6)
Casado	111 (69,4)
Sedentário	98 (61,3)
Presença de Esteatose Hepática	43 (34,7)
Presença de Resistência a Insulina	58 (37,2)
Fibrose	
F0, F1, F2	75 (59,5)
F3, F4	51 (40,5)
Inflamação	
A0	55 (44,0)
A1	48 (38,4)
A2 e A3	22 (17,6)

Abreviações: F0: ausência de fibrose; F1: fibrose portal sem septos; F2: fibrose portal com alguns septos; F3: muitos septos sem cirrose; F4: cirrose; A0: ausente; A1: atividade leve; A2: atividade moderada; A3: atividade intensa.

Ao avaliar a oferta energética, de macro e micronutrientes no consumo alimentar antes e ao longo do acompanhamento nutricional, observou-se que os participantes do estudo apresentaram mudanças significativas no consumo alimentar (Tabela 02). O consumo de proteínas e fibras aumentou ($p < 0,001$), o que pode ser atribuído as orientações nutricionais e à introdução do suplemento proteico na rotina alimentar diária dos pacientes estudados.

Houve também redução do consumo percentual de carboidratos ($p = 0,012$), e consumo mediano de lipídios ($p < 0,001$). Na avaliação da qualidade do lipídio consumido percebeu-se redução da ingestão de fontes de ácidos graxos saturados (AGS) ($p = 0,001$), ácidos graxos monoinsaturados ($p < 0,001$) e aumento de ácidos graxos poliinsaturados ($p < 0,001$). Dentre os micronutrientes houve aumento da vitamina A ($p < 0,001$), vitamina C ($p < 0,001$), cobre ($p < 0,001$), ferro ($p < 0,001$), magnésio ($p < 0,001$) e zinco ($p = 0,049$).

Modificações na quantidade consumida de cada grupo ao longo do estudo foram avaliadas e encontram-se descritas na Tabela 03. Houve um aumento no consumo de frutas ($p < 0,001$), redução da ingestão de leite e derivados ($p = 0,002$), produtos cárneos ($p < 0,001$), óleos e oleaginosas ($p = 0,005$), gorduras ($p = 0,001$), cereais refinados ($p < 0,001$), infusões ($p = 0,003$), e carne vermelha ($p = 0,043$).

Os padrões alimentares obtidos segundo o período do estudo estão descritos na tabela 04. Nesta tabela o padrão 01 representa o padrão de maior consumo pelos pacientes no período, os padrões 02 e 03 apresentam consumo intermediário e o padrão 04 baixo consumo. Cada padrão é constituído por grupos de alimentos. Estes grupos que caracterizam o padrão apresentam valores numéricos (cargas fatoriais), que representam a contribuição individual do grupo dentro do padrão. Desta forma, grupos de alimentos que apresentam valores mais altos de carga fatorial em um determinado padrão são os mais consumidos, ou seja, caracterizam mais o padrão.

Pode-se observar que antes da intervenção nutricional o padrão alimentar mais consumido pela população em estudo se caracterizava pela ingestão de carne vermelha, seguida de produtos cárneos e leguminosas, e reduzida ingestão de carnes brancas (padrão 1). O segundo padrão de consumo inclui açúcar, gordura, cereais refinados e infusões (padrão 2). Os alimentos do grupo de leite e derivados, frutas, raízes e cereais refinados, verduras e hortaliças eram menos consumidos no baseline (padrão 3 e 4).

Tabela 02. Consumo alimentar de pacientes com VHC antes e durante as 12 semanas de intervenção nutricional. Salvador 2008-2009.

	Baseline	4 sem	8 sem	12 sem	p ^{''}
	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)	
Energia (Kcal/d)	1867,6 (1528,4 - 2411,1)	1829,1 (1355,0 - 2345,4)	2037,3 (1485,4 - 2538,9)	1979,89 (1501,9 - 2485,3)	0,210
Taxa Calórica (Kcal/Kg/d)	28,8 (22,9 - 36,9)	28,0 (21,3 - 33,8)	29,3 (21,6 - 36,9)	29,1 (23,1 - 37,1)	0,170
Proteína (g/d)	74,7 (56,1 - 99,7)	99,1 (82,8 - 122,4)*	100,6 (79,3 - 131,5)**	103,3 (80,2 - 127,1)***	0,000
Taxa Proteica (g/Kg/d)	1,1 (0,8 - 1,5)	1,5 (1,2 - 1,8)*	1,5 (1,2 - 2,0)**	1,5 (1,2 - 2,0)***	0,000
Carboidrato (g/d)	292,2 (214,6 - 366,7)	259,2 (185,4 - 338,4)*	285,8 (213,6 - 365,2)	274,4 (208,1 - 349,0)	0,012
Percentual de CHO (%)	60,7 (55,0 - 67,6)	56,3 (50,2 - 62,6)*	57,9 (50,7 - 63,6)**	55,9 (50,5 - 62,5)***	0,000
Lipídio (g/d)	49,14 (33,50 - 65,85)	43,25 (29,82 - 65,71)*	45,70 (28,26 - 65,36)	48,75 (33,68 - 71,49)	0,000
Percentual de LIP (%)	22,9 (19,7 - 28,8)	21,5 (17,2 - 26,8)	20,9 (16,4 - 27,8)	22,7 (18,4 - 27,7)	0,089
AGS (g/d)	17,8 (11,9 - 26,9)	13,4 (7,9 - 22,5)*	14,5 (9,1 - 21,4)**	16,0 (9,1 - 23,9)	0,001
AGMI (g/d)	14,1 (9,2 - 19,2)	10,2 (6,0 - 15,9)*	10,3 (6,0 - 15,8)**	11,6 (7,8 - 17,5)***	0,000
AGPI (g/d)	6,8 (4,1 - 12,8)	11,1 (4,2 - 15,3)*	10,7 (4,9 - 15,7)**	10,8 (5,5 - 15,9)***	0,000
Fibras Totais (g/d)	23,0 (14,6 - 30,8)	28,3 (19,3 - 39,4)*	28,8 (18,6 - 39,2)**	29,8 (21,1 - 38,2)***	0,000
Colesterol (mg/d)	176,1 (113,1 - 281,3)	142,3 (100,2 - 239,8)	169,5 (96,0 - 250,9)	166,1 (101,9 - 280,7)	0,227
Vitamina A (mgRE/d)	153,9 (36,9 - 407,1)	289,4 (138,4 - 508,7)*	226,6 (99,1 - 515,1)**	260,5 (132,6 - 532,5)***	0,000
Vitamina C (mg/d)	61,8 (26,4 - 190,4)	142,5 (49,2 - 272,0)*	151,5 (56,1 - 320,9)**	260,5 (152,1 - 280,4)***	0,000
Cálcio (mg/d)	599,6 (312,8 - 911,8)	623,3 (378,1 - 1029,9)	658,7 (437,5 - 1027,3)	696,8 (402,8 - 1036,8)	0,125
Cobre (mg/d)	0,8 (0,6 - 1,5)	3,4 (0,8 - 730,5)*	3,0 (0,9 - 730,5)**	2,8 (1,0 - 730,5)***	0,000
Ferro (mg/d)	7,6 (5,6 - 11,7)	9,9 (6,3 - 14,1)*	10,6 (6,9 - 14,3)**	11,1 (7,5 - 15,3)***	0,000
Magnésio (mg/d)	250,1 (173,8 - 322,7)	320,4 (217,3 - 407,3)*	319,7 (233,4 - 424,6)**	322,0 (251,8 - 421,3)***	0,000
Selênio (mcg/d)	0,1 (0,0 - 5,2)	0,1 (0,0 - 2,5)	0,1 (0,00 - 10,6)	0,1 (0,0 - 9,4)	0,335
Zinco (mg/d)	8,7 (6,0 - 12,7)	9,3 (6,3 - 13,1)	9,0 (6,5 - 13,2)	9,9 (7,5 - 13,3)***	0,049

* Teste de Friedman para 4 amostras. Teste de Wilcoxon: * P<0,05 entre baseline e 4 semanas; ** P<0,05 entre baseline e 8 semanas; *** p<0,05 entre baseline e 12 semanas
Abreviações: CHO: Carboidratos; LIP: Lipídios; AGS: Ácidos graxos saturados; AGMI: Ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: Ácidos graxos poliinsaturados.

Tabela 03. Avaliação do consumo por grupo de alimentos dos pacientes com VHC durante o estudo. Salvador 2008-2009.

	Baseline	4 sem	8 sem	12 sem	p"
	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)	Mediana (P25 - P75)	
Açúcar e Produtos Açucarados (g)	44,0 (19,0 - 133,0)	41,5 (4,0 - 85,0)	45,0 (11,5 - 91,5)	45,0 (16,5 - 93,0)	0,789
Óleos e Oleaginosas (g)	2,0 (0,0 - 8,0)	0,0 (0,0 - 4,5)*	1,0 (0,0 - 8,0)	0,5 (0,0 - 8,5)	0,005
Gorduras (g)	8,0 (0,0 - 23,0)	4,0 (0,0 - 16,0)*	4,0 (0,0 - 15,5)**	4,0 (0,0 - 16,0)***	0,001
Produtos Cárneos (g)	11,5 (0,0 - 51,0)	0,0 (0,0 - 26,0)*	0,0 (0,0 - 20,0)**	0,0 (0,0 - 26,0)***	0,000
Carne Vermelha (g)	39,5 (0,0 - 100,0)	21,5 (0,0 - 86,0)	18,0 (0,0 - 67,0)**	26,0 (0,0 - 84,0)	0,043
Carnes Brancas e Ovos (g)	25,0 (0,0 - 96,0)	7,0 (0,0 - 80,0)	37,0 (0,0 - 105,0)	31,0 (0,0 - 96,5)	0,112
Leite e Derivados (g)	41,5 (15,0 - 87,5)	43,0 (15,0 - 91,5)	30,5 (0,0 - 70,0)	26,0 (0,0 - 64,0)***	0,002
Frutas (g)	215,0 (69,0 - 435,0)	288,0 (127,0 - 458,0)*	324,0 (167,5 - 573,0)**	265,0 (129,0 - 457,5)***	0,000
Verduras e Hortaliças (g)	44,5 (4,0 - 103,5)	59,0 (0,5 - 137,0)	54,0 (9,0 - 119,0)	57,0 (12,0 - 131,0)	0,424
Leguminosas (g)	75,0 (35,5 - 129,5)	61,5 (0,0 - 129,0)	46,0 (0,0 - 129,0)	68,0 (0,0 - 142,0)	0,080
Raízes e Cereais Integrais (g)	0,0 (0,0 - 98,5)	17,5 (0,0 - 75,5)	30,5 (0,0 - 100,0)	20,0 (0,0 - 99,0)	0,781
Cereais Refinados (g)	260,0 (144,0 - 368,0)	185,5 (84,5 - 283,0)*	220,0 (115,5 - 308,5)**	203,5 (123,0 - 317,5)***	0,000
Infusões (ml)	181,5 (81,0 - 314,5)	100,0 (0,0 - 200,0)*	150,0 (0,0 - 250,0)**	148,0 (2,0 - 256,0)***	0,003

*Teste de Friedman para 4 amostras. Teste de Wilcoxon: * P<0,05 entre baseline e 4 semanas; ** P<0,05 entre baseline e 8 semanas; *** p<0,05 entre baseline e 12 semanas

Após 4 semanas de intervenção houve uma transição do consumo de carnes e produtos cárneos para o segundo padrão e maior ingestão de açúcar, seguido por cereais refinados, frutas, leguminosas, e gorduras (padrão 1 e 2). A avaliação do consumo na 8ª semana de acompanhamento nutricional evidenciou a saída do grupo das gorduras e das frutas do padrão 1 e a inclusão do grupo infusões. Ao final do estudo o padrão mais consumido pelos pacientes se caracterizou pela ingestão de verduras e hortaliças, óleos e oleaginosas, frutas, e leite e derivados (padrão 1).

Durante todo o período de intervenção os grupos das carnes e produtos cárneos representaram o segundo padrão mais consumido pela população em estudo. Sendo observada a redução do consumo de carne branca e ovos em função do maior consumo de carne vermelha nos períodos de 4 e 8 semanas de intervenção.

O açúcar e produtos açucarados saíram do primeiro padrão de consumo na quarta e oitava semana de acompanhamento para o quadro padrão após 12 semanas de intervenção nutricional.

Ao avaliar se os padrões sofreram mudança ao longo da intervenção, observa-se correlação estatisticamente significativa entre os padrões 01 e 03 do baseline e da 4ª e 8ª semana; e padrão 02 do baseline e da 12ª semana. Entre os demais padrões não foi observada correlação, evidenciando que a intervenção nutricional no período promoveu modificações no consumo alimentar da população estudada.

Tabela 04. Padrões alimentares dos portadores do VHC antes e durante o período de intervenção nutricional. Salvador 2008-2009.

	Baseline				4 semanas				8 semanas				12 semanas			
	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	Padrão 4	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	Padrão 4	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	Padrão 4	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3	Padrão 4
Açúcar e Produtos Açucarados	-	0,655	-	-	0,761	-	-	-	0,724	-	-	-	-	-	-	0,540
Óleos e Oleaginosas	-	-	-	0,756	-	-	0,610	-	-	-	0,630	-	0,663	-	-	-
Gorduras	-	0,619	-	-	0,501	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Produtos Cárneos	0,689	-	-	-	-	0,666	-	-	-	0,475	-	-	-	0,670	-	-
Carne Vermelha	0,855	-	-	-	-	0,823	-	-	-	0,797	-	-	-	0,803	-	-
Carnes Brancas e Ovos	-0,714	-	-	-	-	-0,655	-	-	-	-0,725	-	-	-	-	-	0,656
Leite e Derivados	-	-	0,719	-	-	-	0,557	-	-	-	-	0,712	0,521	-	-	-
Frutas	-	-	0,778	-	0,576	-	-	-	-	-	-	-	0,661	-	-	-
Verduras e Hortaliças	-	-	-	0,630	-	-	0,797	-	-	-	0,781	-	0,716	-	-	-
Leguminosas	0,539	-	-	-	0,560	-	-	-	0,570	-	-	-	-	-	0,795	-
Raízes e Cereais Integrais	-	-	0,548	-	-	-	-	0,773	-	-	0,585	-	-	-	0,473	-
Cereais Refinados	-	0,614	-	-	0,725	-	-	-	0,724	-	-	-	-	-	-	0,590
Infusões	-	0,551	-	-	-	-	-	0,597	0,464	-	-	-	-	-	0,558	-
Variância explicada pelo fator (%)	16,860	13,873	12,804	9,777	18,438	14,301	13,011	11,274	17,007	12,663	12,183	10,517	15,229	14,240	11,285	11,225
Variância total explicada (%)		53,314				57,023				52,371				51,979		
Autovalores	2,192	1,804	1,665	1,271	2,397	1,859	1,691	1,466	2,211	1,646	1,584	1,367	1,980	1,851	1,467	1,459
Kayser-Meyer-Olkin (KMO)		0,680				0,755				0,599				0,630		
Teste de esfericidade de Bartlett's		< 0,001				< 0,001				< 0,001				< 0,001		
Alfa de Cronbach		0,335				0,731				0,584				0,655		

Tabela 05. Correlação entre os padrões de consumo ao longo da intervenção nutricional. Salvador 2008-2009.

		Baseline			
		Padrão 01	Padrão 02	Padrão 03	Padrão 04
4 semanas	Padrão 01	0,004			
	Padrão 02		0,379		
	Padrão 03			0,012	
	Padrão 04				0,649
8 semanas	Padrão 01	0,034			
	Padrão 02		0,429		
	Padrão 03			0,001	
	Padrão 04				0,663
12 semanas	Padrão 01	0,097			
	Padrão 02		0,018		
	Padrão 03			0,599	
	Padrão 04				0,985

*p-valor do teste de Correlação de Pearson

DISCUSSÃO

Durante o acompanhamento nutricional os pacientes portadores do vírus da Hepatite C apresentaram mudanças significativas no consumo alimentar.

Neste período houve significativo aumento na mediana do consumo diário de proteínas por estes pacientes possivelmente devido ao uso da suplementação, e aumento no consumo de carnes brancas. Tal aumento foi observado mesmo na presença de redução no consumo de leite e derivados e de carnes vermelhas.

Apesar da redução no consumo, o grupo das carnes vermelhas se manteve ao final do estudo como o segundo padrão alimentar mais consumido pelos pacientes. Estes achados evidenciam uma maior preferência pelo consumo da carne vermelha corroborando com pesquisas de investigação em estudos populacionais no Brasil.^{16,17}

Evidências demonstram que o consumo de carnes brancas, principalmente oriundas de peixes, promove redução de DCNT (Doenças Crônicas Não Transmissíveis) devido ao seu teor de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), que apresentam ação anti-inflamatória sistêmica, modulando a resposta imune e minimizando achados de resistência a insulina.^{18,19} Desta maneira tal mudança foi benéfica para os pacientes acompanhados neste estudo.

Desta maneira, as orientações nutricionais, que estimulavam a redução de fontes alimentares ricas em gordura saturada, associada ao uso do suplemento proteico favoreceu o alcance dos valores diários de proteínas recomendados para portadores do vírus C, caracterizando-se como uma boa estratégia de conduta nutricional.²⁰

A dieta hiperproteica é importante para os pacientes portadores do VHC, pois a presença do vírus promove hipercatabolismo, estímulo de reações imunológicas, síntese de fatores pró-inflamatórios, o que eleva os requerimentos de nitrogênio corporais. Assim, uma dieta contendo maior teor proteico pode favorecer a neutralização do balanço nitrogenado nestes pacientes, minimizando a depleção das reservas musculares, freqüentemente encontrada nesta população.^{20,21,22}

Durante a intervenção nutricional houve redução significativa da ingestão percentual de carboidratos e redução na mediana do consumo de lipídios pelos pacientes estudados. Estudos indicam efeitos positivos na redução do consumo de

energia por pacientes infectados pelo VHC, por considerar a contribuição dos carboidratos e lipídios na RI e EH.^{23,24,25}

Gonzalez e colaboradores (2013) identificaram que a redução do consumo de carboidratos na dieta repercutiu em menor gordura intra-hepática em pacientes portadores de DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica) e o percentual de esteatose presente na biópsia hepática se correlacionou positivamente com a gramagem de carboidrato consumida. Os autores concluíram que mesmo restrições moderadas de carboidrato podem reduzir a gordura intra-hepática nestes pacientes.²³

Assim como a redução moderada do consumo de carboidratos é recomendada, a seleção das fontes deste nutriente também é necessária, devendo-se priorizar o consumo de fontes integrais ricas em fibras. Isto foi observado neste estudo por meio da redução no consumo de açúcar e cereais refinados pelos pacientes, que se apresentaram ao final do período de intervenção no padrão de menor consumo.

A ingestão de alimentos com elevado índice glicêmico aumenta os níveis séricos de insulina, favorecendo a resistência a este hormônio, e estimula a síntese intra-hepática de triglicerídeos, promovendo o avanço da doença hepática.^{24,25} Desta forma, quanto menor for o consumo destes alimentos, menor será a secreção hormonal e alterações hepáticas, minimizando a resistência periférica a insulina.²⁵ Estudo de Rossi e colaboradores (2009) evidenciaram que os alimentos com elevado índice glicêmico podem favorecer a ocorrência de CHC (Carcinoma Hepato-Celular) em portadores ou não de VHC.²⁷

O consumo de alimentos fontes de fibras foi aumentando ao longo do período de intervenção. Houve aumento da ingestão de frutas e do grupo das verduras e legumes que passaram a fazer parte do padrão alimentar mais consumido ao final do estudo, indicando que a intervenção nutricional promoveu importante melhoria na qualidade da dieta consumida pelos pacientes.

O consumo de vegetais fornece maior aporte de micronutrientes, entre eles antioxidantes, que são muito importantes devido ao quadro de stress oxidativo apresentado pela presença do VHC.²⁸ Estes vegetais também agregam fibras ao consumo alimentar melhorando a resposta glicêmica pós-prandial, por retardar a velocidade de absorção dos carboidratos, melhorando a RI.²⁹

Mudança no padrão alimentar tem sido incentivada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a redução das DCNT. A OMS sugere o consumo diário de 400g de frutas, verduras e legumes.³⁰ Atualmente pesquisas populacionais tem evidenciado o oposto do preconizado pela OMS, o consumo destes alimentos tem sido cada vez menor pela população brasileira, expondo-a ao maior risco de desenvolvimento e agravamento de doenças crônicas.^{16,17}

Outra mudança observada no padrão de consumos dos pacientes estudados foi a seleção das fontes de lipídios na dieta. A orientação nutricional voltada para restrição das fontes de gordura da dieta repercutiu na diminuição do consumo de AGS (Ácidos Graxos Saturados), AGMI (Ácidos Graxos Monoinsaturados) e dos alimentos classificados como produtos cárneos, carne vermelha e fontes de gorduras. Este último que encontrava-se no 2º padrão do baseline, a partir da 8ª semana de intervenção deixou de fazer parte do consumo alimentar dos pacientes, caracterizando redução importante do consumo de gordura. Sabe-se que dietas ocidentais ricas nestes alimentos fontes de gordura saturada, de AGPI da série w-6 e pobres em w-3, apresentam-se como fator de risco para desenvolvimento e progressão da esteatose hepática.³¹

O aumento observado das fontes de AGPI possivelmente ocorreu pela inclusão de fontes alimentares como do grupo de óleos e oleaginosas, que inicialmente encontrava-se nos padrões 3 e 4 passou a compor o padrão 1 na 12ª semana de intervenção. Um estudo que promoveu ingestão de oleaginosas em pacientes saudáveis evidenciou aumento nos níveis de adiponectina, resultando em menor RI. Estes achados sugerem que a oferta de ácidos graxos alfa-linolênicos pelos óleos vegetais e oleaginosas modulam a resposta inflamatória, priorizando a produção de adipocinas que favorecem a ação da insulina.^{32,33}

Outra importante mudança observada no consumo alimentar dos pacientes estudados foi o aumento significativo da ingestão de micronutrientes, representando um reflexo da melhora da qualidade da dieta após intervenção nutricional. Dentre os micronutrientes, o aumento da ingestão de antioxidantes como as vitaminas A, C e zinco foi estatisticamente significativa, e é considerado de grande importância para os pacientes portadores do VHC, visto que o estresse oxidativo possui papel-chave na progressão da patogênese hepática induzida pelo VHC.³⁴

O estresse oxidativo pode causar a supressão de reparo do DNA e dano oxidativo crônico em células infectadas³⁴ e pode prejudicar a eficiência da resposta imunológica contra o VHC, tornando as células mais suscetíveis a apoptose, e assim favorecendo o processo de cronificação da hepatite C.³⁵ Groenback e colaboradores identificaram maiores cargas virais em portadores de VHC que apresentavam menores níveis séricos de vitaminas antioxidantes.³⁶

Evidências indicam que níveis séricos de vitamina A na forma de retinol são comumente reduzidos em pacientes portadores do VHC, e estão associados ao avanço da doença hepática. A vitamina A atua como potente agente de combate aos radicais livres e a sua reserva hepática, encontrada nas células estrelares, normalmente é mobilizada na infecção pelo VHC por meio da ativação destas células para a defesa do órgão. Fatores que envolvem a redução dos níveis séricos incluem baixa ingestão de vitamina A pela alimentação, má absorção de vitaminas lipossolúveis e menor síntese da proteína carreadora do retinol pelo fígado comprometido.³⁷

Outro potente antioxidante que tem o seu papel bem descrito na literatura é o zinco. O zinco é considerado um elemento traço essencial para o funcionamento normal das células hepáticas. A redução dos níveis séricos de zinco está associada com maior dano e alterações de marcadores bioquímicos de lesão hepática. O aumento destes níveis séricos promove melhora na função hepática, nos parâmetros bioquímicos e na progressão da fibrose de portadores do VHC.^{34,38}

A vitamina C apresenta papel antioxidante de grande relevância, e a redução dos seus níveis séricos favorece a oxidação lipídica intra-hepática. Santos e colaboradores identificaram que reduzidos níveis séricos de ácido ascórbico estavam associados a maiores níveis de AST (Aspartato Aminotransferase) em pacientes portadores do VHC. Esta enzima normalmente é encontrada a nível mitocondrial e a elevação sérica dos seus parâmetros pode indicar dano hepatocelular.³⁵

Garantir a oferta dietética adequada destes nutrientes antioxidantes pode favorecer o aumento dos níveis séricos e minimizar a deficiência normalmente encontrada em pacientes com VHC. No presente estudo, o aumento do consumo de nutrientes antioxidantes e a melhor adequação desta ingestão, por meio de

aconselhamento nutricional, podem auxiliar o tratamento clínico reduzindo danos oxidativos presentes na hepatite por vírus C.

O ferro é um metal que promove questionamentos em portadores de doenças hepáticas, devido ao armazenamento corporal acontecer no fígado e pela sua capacidade de promover a formação de espécies reativas de oxigênio, levando a danos aos hepatócitos. O processo inflamatório presente na infecção pelo vírus C mobiliza as reservas hepáticas de ferro, favorecendo o aumento do ferro sérico destes pacientes. Em alguns trabalhos os valores séricos de ferro associa-se com a evolução de fibrose e cirrose, e maior o risco de carcinoma hepatocelular.^{39,40}

Os estudos evidenciam o efeito positivo em dietas contendo ferro em quantidade inferior a 6mg/dia para pacientes que cursam com níveis séricos elevados deste mineral e com doença avançada, porém os efeitos ainda são controversos em pacientes compensados e com níveis séricos normais.^{41,2} Este estudo não mensurou o status de ferro dos pacientes participantes, e por se tratar de um grupo selecionado com critérios de doença hepática compensada, não indicou a restrição deste nutriente para os mesmos.

Assim, apesar de observarmos aumento significativo do consumo de ferro, o consumo mediano deste mineral encontra-se dentro dos valores recomendados de ingestão média para populações (EAR) segundo o Food and Nutrition Board (2001) que é de 6mg para homens e 5mg para mulheres com idade superior a 50 anos.⁴² No estudo houve maior consumo das fontes de ferro do tipo não heme, com menor biodisponibilidade, as fontes como carne vermelha e vísceras (grupo dos produtos cárneos) ricas em ferro heme apresentaram o seu consumo reduzido, minimizando assim riscos de sobrecarga nestes pacientes.

Outro grupo de alimentos que melhoram as complicações metabólicas em pacientes portadores do VHC é o das infusões. Neste estudo ele foi representado na sua maior parte pelo consumo habitual de café. Existe evidência que tal hábito eleva a ingestão de polifenóis que promovem ação antioxidante, reduzindo a resistência a insulina, risco de carcinoma hepatocelular e a progressão da doença hepática crônica por VHC.^{43,44} Neste estudo a ingestão de infusões oscilou entre os padrões de consumo investigados por período, os paciente que tem este hábito podem alcançar tais benefícios.

A ingestão de chás apresenta efeito controverso quanto a orientação de uso devido a variedade de ervas, concentração dos princípios ativos, volume consumido e estágio da doença.⁴⁵ Desta forma não deve ser incentivada sem que tenhamos mais evidências científicas embasadas em ensaios clínicos bem conduzidos.

A intervenção nutricional apresentada neste trabalho foi capaz de aumentar a ingestão de proteínas, fibras e micronutrientes (vitamina A, vitamina C, zinco, ferro e selênio); promover redução de carboidratos e lipídios; e melhora do perfil de ácidos graxos dietéticos consumidos, por meio da modificação no padrão de consumo alimentar destes pacientes. Estes e os demais resultados da literatura colaboram para que a orientação nutricional com mudança de hábito alimentar seja incluída como parte do tratamento clínico dos pacientes com VHC, uma vez que mudanças no consumo alimentar repercutem em melhora de manifestações clínicas destes pacientes.

REFERÊNCIAS ARTIGO 01

1. Brasil, Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Relatório de Pesquisa. 2010.
2. Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M, Nutrition Therapy for Liver Diseases Based on the Status of Nutritional Intake *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 8p.
3. Basaranolgu M, Basaranoglu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4055-4062
4. Alaei M, Negro F. Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 692-700
5. El-Zayadi AR, Anis M. Hepatitis C virus induced insulin resistance impairs response to antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2012; 21: 212-224
6. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell G. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: The metabolic movers. *Journ Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 672-690
7. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of epidemiological evidence. *World Journ Gastroenterol* 2011; 17: 3377-3389
8. Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 692-702.
9. Matos S M A de, Barreto M L, Rodrigues L C, Oliveira V A, Oliveira L P M de, D'Innocenzo S, et al. Padrões alimentares de crianças menores de cinco anos de idade residentes na capital e em municípios da Bahia, Brasil, 1996 e 1999/2000. *Cad. Saúde Pública.* 2014; 30(1):44-54.
10. D'Innocenzo S, Marchioni D M L, Prado M S, Matos S M A, Pereira S R S, Barros A P, et al . Condições socioeconômicas e padrões alimentares de crianças de 4 a 11 anos: estudo SCAALA – Salvador/ Bahia. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2011; 11 (1): 41-49.

11. Canuto R, Camey S, Gigante D P, Menezes A M B, Olinto M T A. Focused Principal Component Analysis: a graphical method for exploring dietary patterns. *Cad. Saúde Pública*. 2010; 26(11):2149-56.
12. Varraso R, Garcia-Aymerich J, Monier F, Le Moual N, De Batlle J, Miranda G, et al. Assessment of dietary patterns in nutritional epidemiology: principal component analysis compared with confirmatory factor analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Nov;96(5):1079-92.
13. Philippi S T, Laterzza A R, Cruz A T R, Ribeiro L C. Pirâmide Alimentar Adaptada: Guia para Escolha dos Alimentos. *Rev. Nutr*. 1999; 12(1): 65-80.
14. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl.. -- Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p.
15. Hair Jr JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Análise multivariada de dados. 9 ed. Porto Alegre: Bookman; 2005.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009.
17. Souza AM, Pereira RA, Yokoo EM, Levy RB, Sichieri R. Alimentos mais consumidos no Brasil: Inquérito Nacional de Alimentação 2008-2009. *Rev Saúde Pública* 2013;47(1 Supl):190S-9S.
18. Fedirko V, Trichopolou A, Bamia C, Duarte-Salles T, Trepo E, Aleksandrova K, et al. Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol*. 2013;24(8):2166-73.
19. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1468-75.
20. Dietitians of Canada. Hepatitis C: nutrition care Canadian guidelines for health care providers. *Can J Diet Pract Res* 2003; 64(3):139-41.
21. Plank L D, Gane E J, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders S, McIlroy K, Donaghy A J, McCal J L. Nocturnal Nutritional Supplementation Improves Total Body Protein Status of Patients with Liver Cirrhosis: a Randomized 12-Month Trial. *Hepatology* 2008;48 (2): 557-66.

22. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: A prospective study. *Clin Nutr* 2005; 24: 751–9.
23. Gonzalez C, Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Carlier S, Hepatic Steatosis, Carbohydrate Intake, and Food Quotient in Patients with NAFLD. *Int Journ Endocrinol* 2013; 2013: 4p.
24. White D L, Richardson P A, Al-Saadi M, Fitzgerald S J, Green L, Amaratunge C, Anand M, El-Serag H B. Dietary History and Physical Activity and Risk of Advanced Liver Disease in Veterans with Chronic Hepatitis C Infection. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1835–47.
25. Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: therapeutic strategies for insulin sensitization. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(16):1943-52.
26. Weeratunga P, Jayasinghe S, Perera Y, Jayasena G, Jayasinghe S. Per capita sugar consumption and prevalence of diabetes mellitus - global and regional associations. *BMC Public Health.* 2014;14(1):186-93.
27. Rossi M, Lipworth L, Maso LD, Talamini R, Montella M, Polesel J, et al. Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1736-40.
28. Madill J, Arendt B M, Aghdassi E, Therapondos G, Lilly L, Chow C H, Guindi M, Allard J P, Hepatic Lipid Peroxidation and Antioxidant Micronutrients in Hepatitis Virus C Liver Recipients With and Without Disease Recurrence. *Transp Proc.* 2009; 41: 3800–05.
29. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(7):1266-82.
30. Global strategy on diet, physical activity and health. Fifty-seventh world health assembly [monograph on the Internet] [WHA57.17]. Available from http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R17-en.pdf
31. McCarthy E M, Rinella M E, The Role of Diet and Nutrient Composition in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Acad Nutr Diet* 2012;112 (3): 401-9.
32. Nettleton JA, Villalpando S, Cassani RSL, Elmadfa I. Health Significance of Fat Quality in the Diet. *Ann Nutr Metab.* 2013;63:96–102.

33. Lozano A, Perez-Martinez P, Marin C, Tinahones FJ, Delgado-Lista J, Cruz-Teno C. et al. An acute intake of a walnut-enriched meal improves postprandial adiponectin response in healthy young adults. *Nutr Res.* 2013;33(12):1012-8.
34. Kolachi N F, Kazi T G, Afridi H I, Kazi N G, Mughal M A, Khan S, Effects of Selenium and Zinc Status in Biological Samples of Hepatitis C Patient After Herbal and Pharmaceutical Supplements. *Biol Trace Elem Res* 2013; 152: 187–94.
35. Santos R M S, Bem A F, Colpo E, Bertoncetto I, Nogueira C W, Rocha J B T. Plasmatic vitamin C in nontreated hepatitis C patients is negatively associated with aspartate aminotransferase *Liver Int.* 2008;28 (1):54-60.
36. Gronbak K, Sonne J, Ring-Larsen H , Poulsen H E, Friis H, Krarup B. Viral load is a negative predictor of antioxidant levels in hepatitis C patients. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39 (8):737-42.
37. Peres W A F, Chaves G V, Gonçalves J C S, Ramalho A, Coelho H S M, Vitamin A deficiency in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Br J Nutr.* 2011; 106: 1724–31.
38. Ishikawa T, Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease? *World J Gastroenterol* 2012; 18 (25): 3196-3200.
39. Vagu C, Sultana C, Ruta S. Serum iron markers in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepat Mon.* 2013;13 (10): 5p.
40. Hino K, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(4): 93-8.
41. Tanaka N, Horiuchi A, Yamaura T, Komatsu M, Tanaka E, Kiyosawa K. Efficacy and safety of 6-month iron reduction therapy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a pilot study. *J Gastroenterol.* 2007;42 (1): 49-55.
42. Food and Nutrition Board IoM. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001). Washington, DC: 2001; 2001.

43. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010;11(4): 1365-402.
44. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009;50(5):1360-9.
45. Rohde J, Jacobsen C, Kromann-Andersen H. Toxic hepatitis triggered by green tea. *Ugeskr Laeger.* 2011; 173(3): 205-6.

ARTIGO 02

Padrão de consumo alimentar e associação com resistência a insulina em portadores do vírus C: uma análise após intervenção nutricional

Carla de Magalhães Cunha; Rosângela Passos de Jesus; Mônica Leila Portela de Santana; Carlos Teles; Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira

RESUMO ARTIGO 2

INTRODUÇÃO: A relação entre alimentação nas repercussões de doenças crônicas não-transmissíveis tem sido alvo de investigações clínicas como potenciais determinantes de agravos a saúde. Esta rede de fatores torna-se ainda mais relevante quando inserida em conjunto com a infecção viral crônica apresentada pelos pacientes portadores do vírus da hepatite C (VHC). Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre padrão de consumo alimentar e resistência à insulina em pacientes portadores de VHC submetidos a intervenção nutricional.

METODOLOGIA: Foi realizado um estudo de intervenção nutricional com dieta hiperproteica em 160 pacientes portadores do VHC. Para a identificar os padrões alimentares foi utilizada a análise fatorial por método de componentes principais e para obter a associação entre os padrões de consumo ao longo da intervenção nutricional com a resistência a insulina foi realizado modelos de equações semi-estruturadas.

RESULTADOS: Após a avaliação da influência dos padrões de consumo alimentar, variáveis de composição corporal e indicadores bioquímicos no índice HOMA-IR foram gerados 2 modelos de equações estruturadas nos quais estas variáveis atuaram direta e indiretamente sobre a resistência a insulina. Após a avaliação dos indicies de adequação, o modelo 02 foi eleito como o mais apropriado para elucidar as relações investigadas entre o consumo alimentar e resistência a insulina.

CONCLUSÃO: A intervenção nutricional promoveu modificações na qualidade do padrão de consumo alimentar de pacientes portadores do VHC e este consumo alimentar influenciou de forma direta ou por mediação, via parâmetros metabólicos e bioquímicos, a resistência a insulina.

ABSTRACT ARTICLE 02

INTRODUCTION: The relationship between food and lifestyle on the impact of chronic diseases has been under clinical investigation as potential determinants of health hazards. This network of factors becomes even more relevant when inserted in conjunction with chronic viral infection presented by patients with hepatitis C virus (HCV). Thus, this study aims to evaluate the association between dietary patterns and insulin resistance in patients with HCV undergoing nutritional intervention.

METHODOLOGY: A study of nutritional intervention with high levels of protein diet was performed in 160 patients with HCV. To identify dietary patterns factor analysis using principal components was used and for the association between patterns of consumption over the nutritional intervention with insulin resistance models was conducted semi-structured equations.

RESULTS: After evaluating the influence of patterns of food intake, body composition variables and biochemical indicators in HOMA-IR index, 2 models of structured equations were generated in which these variables directly and indirectly influenced on insulin resistance. After assessing the adequacy indices, the Model 02 was chosen as the most appropriate to elucidate the relationships investigated between food consumption and insulin resistance in patients with HCV.

CONCLUSION: The nutritional intervention produced changes in the quality of dietary pattern of patients with HCV and this food intake directly or through mediation, via metabolic and biochemical parameters, influenced resistance to insulin.

Padrão de consumo alimentar e associação com resistência a insulina em portadores do vírus C: uma análise após intervenção nutricional

Carla de Magalhães Cunha; Rosângela Passos de Jesus; Mônica Leila Portela de Santana; Carlos Teles; Lucivalda Pereira Magalhães de Oliveira

INTRODUÇÃO

A relação entre alimentação e estilo de vida modernos nas repercussões de doenças crônicas não-transmissíveis tem sido alvo de investigações clínicas como potenciais determinantes de agravos a saúde.^{1,2,3} Esta rede de fatores torna-se ainda mais relevante quando inserida em conjunto com a infecção viral crônica apresentada pelos pacientes portadores do vírus da hepatite C (VHC).^{4,5,6,7}

A presença do vírus e sua replicação causam necrose celular e desencadeiam resposta inflamatória crônica, bem como diversas alterações no metabolismo e funcionamento normal do fígado.⁸ Estas manifestações clínicas tem sido associadas a resistência a insulina (RI), elucidando o papel do vírus como responsável por alterar o metabolismo da glicose em portadores de VHC.⁹

O estudo do padrão alimentar de pacientes portadores de hepatite C pode auxiliar a compreensão de alterações metabólicas comumente apresentadas ao longo do avanço desta doença crônica. Esta estratégia contribui para o melhor entendimento da complexa relação entre dieta e manifestações clínicas de RI neste grupo.

O padrão alimentar é caracterizado por um conjunto ou grupo de alimentos consumido habitualmente por indivíduos e populações, e a qualidade e quantidade dos alimentos que integram o padrão representa o consumo de alimentos do grupo avaliado. Assim, o consumo alimentar é constituído pela ingestão de diversos alimentos e seus nutrientes, conjuntamente em um determinado período. Desta maneira, estudos epidemiológicos que avaliam o efeito dos nutrientes ou alimentos específicos de forma isolada nem sempre conseguem contemplar as complexas combinações de nutrientes e suas interações sinérgicas.^{10,11}

Análises para identificar padrões alimentares tem se destacado como uma abordagem mais completa para a avaliação da dieta de grupos populacionais elucidando o papel do hábito alimentar, e não dos nutrientes, como meio para acessar a relação entre dieta e doença.^{11,12,13}

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre padrão de consumo alimentar e resistência à insulina em pacientes portadores de VHC submetidos a intervenção nutricional.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Foi realizado um estudo de intervenção nutricional, no período de julho de 2008 a dezembro de 2009, no qual 207 pacientes elegíveis foram abordados por pesquisadores da equipe. Como critérios de inclusão estes pacientes deveriam ser portadores de hepatite crônica pelo vírus C, admitidos em primeira consulta no ambulatório de Hepatologia e Nutrição do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos (C-HUPES) da Universidade Federal da Bahia, ter idade superior a 18 anos, apresentar capacidade funcional do fígado preservada (Child-Pugh A) e consumo de etanol menor que 20g/dia.

Não foram incluídos pacientes co-infectados com vírus HIV ou B, portadores de insuficiência renal, cardiopatia, cirrose descompensada, neoplasias, diabetes mellitus, obesidade e gestantes.

Os pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram avaliados e acompanhados mensalmente no ambulatório de nutrição, onde receberam suplementação proteica para uso contínuo por 12 semanas.

Intervenção Nutricional

A suplementação contendo 32g de proteína foi administrada por via oral, e incluída na rotina alimentar dos pacientes diluída em água, leite, suco, sopa, mingau ou vitamina de fruta. Associada à suplementação os pacientes receberam orientações nutricionais de forma individualizada e sugestão de cardápios, considerando seu estado nutricional e hábitos alimentares para adequação qualitativa e quantitativa da dieta.

O objetivo foi promover uma dieta normocalórica, normoglicídica e hiperproteica (1,5 g/kg/dia), no contexto da alimentação saudável e visando o controle de peso, seguindo as recomendações para portadores de doença hepática crônica e prevenção de complicações metabólicas.^{19,20,21} Quando necessário, adequava-se a prescrição ao peso desejado. O acompanhamento clínico e nutricional dos pacientes foi realizado por meio de consultas mensais, momento em que eram entregues os suplementos.

Coleta de Dados

Por ocasião da primeira consulta (*baseline*) utilizando-se de questionário estruturado, foram coletadas informações sociodemográficas e do estilo de vida referentes ao gênero, idade, e prática e tempo de duração da atividade física. Os dados clínicos tais como diagnóstico clínico, índice de atividade necroinflamatória e fibrose (classificação METAVIR), foram coletados dos prontuários, bem como laudos de exames fornecidos pelos pacientes também eram registrados. Todas as informações coletadas nos registros do prontuário do paciente eram confirmadas durante a entrevista.

Ao final do estudo um novo questionário foi aplicado, para avaliar a existência de mudanças no estilo de vida e dados clínicos.

Acompanhamento Nutricional

Na primeira consulta nutricional, os pacientes responderam ao recordatório alimentar de 24h, realizaram avaliação nutricional, e exames bioquímicos.

Os exames bioquímicos foram realizados no Hospital das Clínicas do C-HUPES por uma equipe treinada. As amostras de sangue foram coletadas por um técnico do laboratório após um período de 12 horas de jejum. A partir desta amostra foram realizadas análises séricas de glicemia, triglicerídeos, colesterol total e frações, ALT (Alanina Aminotransferase), AST (Aspartato Aminotransferase), Gama-GT (Gama-Glutamiltransferase), fosfatase alcalina, dosagem de insulina e índice HOMA-IR (*Homeostase Model Assessment for Insulin Resistance / Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência a Insulina*).

Mensalmente estes pacientes retornavam e durante as consultas recebiam orientação para a utilização de suplementação quanto a diluição e orientação

dietética para consumo de uma alimentação adequada ao seu estado nutricional. Medidas de peso e circunferência da cintura, recordatório alimentar de 24h e reforço nas orientações nutricionais eram realizadas a cada consulta. O grau de adesão a dieta e intercorrências com o uso do suplemento eram registradas em prontuário. Ao longo da consulta eram observadas as dosagens diárias (em medidas caseiras) consumidas do suplemento e a adequação da ingestão alimentar baseada no número de porções de grupos alimentares recomendados para a população brasileira.¹⁴

Após atendimento no consultório era fornecida nova quantidade de suplemento suficiente até o retorno seguinte. No primeiro mês eram realizadas ligações telefônicas semanais e posteriormente quinzenais, para esclarecer possíveis dúvidas e assegurar uso correto do suplemento. Na última consulta, ao final das 12 semanas de suplementação, foi realizado novo questionário sociodemográficas, o último recordatório de 24h, exames laboratoriais e avaliação nutricional.

Ao final do período de acompanhamento, cada paciente respondeu a quatro recordatórios de 24 horas, sendo um no baseline e os demais após quatro (4), oito (8) e 12 semanas de intervenção. Para análise de composição da dieta utilizou-se o programa de cálculo de dietas VirtualNutri Plus, na sua versão on-line.

Foi priorizada a inclusão de alimentos contidos na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) com o intuito de incluir o maior número de informações nutricionais referentes aos alimentos consumidos nacionalmente.²² As preparações citadas pelos pacientes nos recordatórios tiveram os seus ingredientes desmembrados e incluídos individualmente no cálculo para ampliar a qualidade da informação nutricional, e desta forma quantificar melhor macro e micronutrientes. Assim, utilizou-se receitas (lasanha, feijoada, bolo...) para quantificar todos os itens que compunham sua preparação e o cálculo dos ingredientes foi realizado de forma proporcional a quantidade consumida pelo paciente, este cálculo foi realizado com o auxílio do Excel. O banco de dados com informações da ingestão alimentar gerado pelo VirtualNutri Plus no formato Excel foi convertido para ser trabalhado no SPSS versão 17.

Para a obtenção dos padrões de consumo alimentar os alimentos relatados nos recordatórios de 24h foram agrupados conforme a sua composição e relevância

nutricional para a população em estudo, sendo então distribuídos em 13 grupos conforme apresentado no quadro 01. Cada alimento consumido no grupo teve a sua quantidade somada obtendo-se para cada paciente o valor em gramagem ou mililitros consumido de todos os alimentos do grupo.

Quadro 01. Distribuição dos alimentos consumidos por grupo.

GRUPO	ALIMENTOS
Açúcar e Produtos Açucarados	Achocolatado em pó, Açúcar cristal, Açúcar Mascavo, Bala de Hortelã, Caldo de Cana, Chocolate ao Leite, Gelatina, Geléia, Goiabada, Leite Condensado, Mel, Melado, Rapadura, Água Tônica, Refrigerantes, Suco Industrializado, Suco a Base de Soja
Óleos e Oleaginosas	Amendoim, Azeite de Dendê, Azeite de Oliva, Azeitona, Castanha de Caju, Castanha do Brasil, Linhaça, Noz, Óleo de Soja
Gorduras	Bacon, Gordura Vegetal Hidrogenada, Maionese, Manteiga, Margarina, Toucinho
Vísceras e Produtos Carnéos	Bucho, Fígado, Charque, Hambúrguer, Lingüiça, Mortadela, Peito de Peru, Orelha de Porco, Presunto, Salsicha
Carne Vermelha	Carne Bovina, Carne de Carneiro, Carne de Porco
Carnes Brancas e Ovos	Peixes, Frutos do Mar, Frango e Ovos
Leite e Derivados	Creme de Leite, Farinha Láctea, Iogurte, Leite, Leite Fermentado, Queijo, Requeijão
Frutas	Abacate, Abacaxi, Açaí, Acerola, Ameixa, Banana Cozida, Banana prata, Cacau, Cajá, Caju, Caqui, Goiaba, Graviola, Jaca, Jenipapo, Laranja, Lima, Limão, Maçã, Mamão, Manga, Mangaba, Maracujá, Melancia, Melão, Pêra, Pinha, Tamarindo, Tangerina, Umbu, Uva
Verduras e Legumes	Abóbora, Acelga, Agrião, Alface, Alho, Beterraba, Brócolis, Cebola, Cenoura, Chuchu, Coentro, Couve Manteiga, Couve Flor, Espinafre, Hortelã, Jiló, Maxixe, Pepino, Pimentão, Quiabo, Rabanete, Repolho, Rúcula, Salsa, Tomate, Vagem
Leguminosas	Ervilha, Feijão Branco, Feijão Verde, Feijão Carioca, Feijão Fradinho, Feijão Preto, Grão de Bico, Lentilha, Soja em grão, Extrato de Soja, Proteína Texturizada de Soja
Raízes e Cereais Integrais	Arroz Integral, Aveia, Farinha de Milho, Granola, Fubá, Milho Verde, Polenta, Trigo, Batata Doce, Fruta Pão, Inhame, Mandioca, Tapioca, Biscoito Integral, Pão de Aveia, Pão de Milho, Pão de Forma Integral
Cereais Refinados	Arroz Branco, Cereal de Milho, Farinha de Arroz, Farinha de Rosca, Farinha de Trigo, Flocos de Arroz, Amido de Milho, Batata Frita, Batata Inglesa, Farinha de Mandioca, Farinha de Puba, Biscoito simples, Biscoito Recheado, Biscoito de Polvilho, Panetone, Pão de Queijo, Pão Francês, Pão de Leite, Macarrão, Macarrão Instantâneo, Torrada, Massa de Pastel
Infusões	Café Instantâneo, Café Infusão, Chá de Erva Doce, Chá Mate

Após a obtenção destes quantitativos por grupo, os pacientes tiveram os seus consumos categorizados em: ausência de consumo – quando o paciente não

consumiu nenhum alimento do grupo; consumo inferior – quando o total ingerido foi inferior ao valor da mediana de consumo dos pacientes estudados; e consumo superior – quando o consumo foi igual ou superior ao valor da mediana de consumo.

Os dados categorizados dos grupos de alimentos foram utilizados para as análises estatísticas seqüenciais.

Análise dos dados

Este estudo apresenta dois eixos de análise estatística, o primeiro corresponde a identificação de padrões de consumo alimentar na população investigada pelo método de análise fatorial (AF) por componentes principais, e o segundo eixo direcionado para a associação destes padrões de consumo alimentar com resistência a insulina mediante a análise por modelagem de equações estruturais (SEM).

Para a análise fatorial exploratória por componentes principais utilizou-se o software estatístico SPSS versão 17, e para tanto, o pressuposto de razão de casos em relação ao número de grupos foi avaliado e o resultado sendo superior a 5 permitiu a utilização do método. Para a identificação da viabilidade da análise fatorial exploratória foi empregado o teste estatístico Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) nas quais todos os valores do teste foram $>0,6$. Caso o grupo apresentasse individualmente valores de medidas de adequação da amostra obtidas na matriz de anti-imagem inferiores a 0,5, o mesmo era excluído e a análise fatorial realizada novamente. O teste de esfericidade de Bartlett foi significativo $p < 0,001$ em todas as análises realizadas. A confiabilidade para a inclusão dos grupos na análise foi baseada no percentual de explicação da variância, por meio da avaliação da comunalidade, sendo mantidos grupos cujas comunalidades foram superiores a 0,3. A confiabilidade do método foi avaliada pelo método diagnóstico do alfa de Cronbach, que se mostrou superior ou próximo a 0,6 em quase todas as análises, excetuando-se dos dados do baseline, assim estão adequados para pesquisa exploratória.²³

Para melhor interpretação dos fatores retidos e das cargas fatoriais foi utilizada a rotação ortogonal Varimax. O número de fatores obtidos foi definido com base no critério de autovalores maiores que 1 a partir do resultado do gráfico scree-plot. Como base de critérios de avaliação foram extraídos 4 padrões de consumo (fatores) para cada momento de avaliação ao longo do estudo e os grupos que

contribuíram para a caracterização de cada padrão foram aqueles que apresentavam carga fatorial igual ou superior a 0,45, sendo considerada a maior saturação da carga fatorial. O valor de carga de uma determinada variável (grupo de alimento) é proporcional à sua contribuição para o fator (padrão de consumo) em questão, a carga negativa indica que a variável está inversamente associada com o fator, enquanto a positiva indica uma associação direta.¹⁵

Após análise fatorial foi utilizado o método SEM para testar associações entre as variáveis de exposição, as mediadoras e o desfecho. Este método viabiliza o teste simultâneo das séries de relações entre as variáveis, e é capaz de estimar regressões múltiplas interdependentes pela especificação de um modelo estrutural. A SEM apresenta a característica de analisar o sistema na sua totalidade e de forma integrada, permitindo o teste de uma teoria causal.^{15,16}

O modelo teórico do estudo foi elaborado para avaliar associação entre consumo alimentar e resistência a insulina (variável desfecho). Neste modelo, as variáveis de exposição foram os padrões alimentares obtidos durante o período de acompanhamento (baseline, 4, 8 e 12 semanas de intervenção); e como variáveis mediadoras foram incluídos parâmetros de avaliação antropométrica, bioquímica, estilo de vida e dados clínicos. O modelo teórico deste estudo (Figura 1) foi construído com base nos conhecimentos teóricos que subsidiam a relação entre as variáveis investigadas e o desfecho, e análises prévias de regressões lineares.

Para a realização da análise por modelagem de equações estruturais, as variáveis foram avaliadas quanto a sua normalidade, e aquelas que foram identificadas com distribuição não-normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, foram convertidas em unidades logarítmicas, e posteriormente incluídas no modelo. Ao longo das análises realizadas com o auxílio do software STATA versão 12, por meio do método *maximum likelihood estimation*, foram obtidos dois modelos de equações estruturais e os mesmos foram avaliados quanto aos seus índices de ajuste: o valor de chi-quadrado, com p-valor do teste > 0,05; a RMSEA (Média Aproximada do Erro Bruto) < 0,05; o CFI (Índice comparativo de ajuste) adequado quando < 0,95 e o SRMR (Média Estandarizada do Resíduo Bruto) adequado quando apresenta valores < 0,05.¹⁶

Outros métodos utilizados para escolha de modelos mais ajustados são os índices de AIC (Critério de Informação de Akaike) e BIC (Critério de informação de

Bayes). Ambos os métodos avaliam o ajuste do modelo por meio do número de parâmetros e de observações da amostra de modelos não aninhados. Menores valores de AIC e BIC indicam melhor ajuste do modelo, tornando-o replicável em amostras independentes.¹⁶

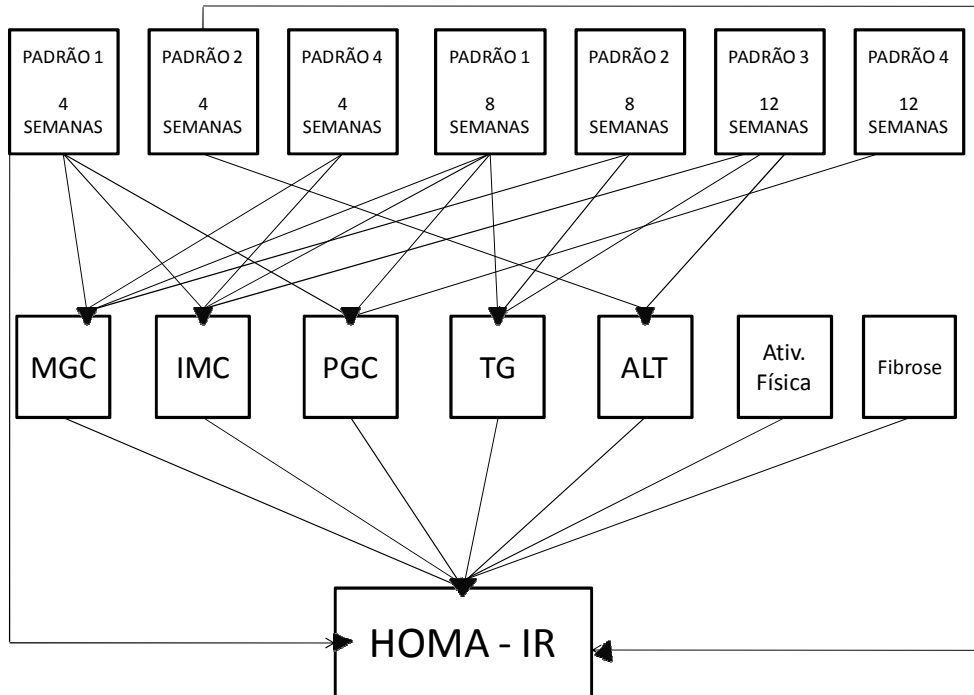


Figura 1. Modelo teórico dos caminhos de associação entre variáveis de exposição, mediadoras e o desfecho. MGC: Massa de Gordura Corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; PGC: Percentual de Gordura Corporal; TG: Triglicerídeos; ALT: Alanina Aminotransferase.

Estes índices de ajuste do modelo fornecem estimativas médias do quanto as associações estabelecidas entre as variáveis observadas se assemelham com as correlações estabelecidas entre as variáveis no modelo gerado. Para a escolha do modelo final neste estudo considerou-se aquele que apresentou maior número de índices de ajuste dentro dos parâmetros considerados adequados.¹⁶

RESULTADOS

Dos 207 pacientes elegíveis para o estudo 34 foram excluídos, permanecendo 173 pacientes no protocolo. Ao longo do acompanhamento houveram 13 perdas: 3 por consumo de álcool/uso de drogas ilícitas, 1 por iniciar tratamento antiviral, 1 por uso de infliximab, 2 por problemas de saúde que inviabilizam o protocolo de pesquisa e outros 6 por não apresentarem adesão as orientações nutricionais e de uso do suplemento propostas pela equipe. Ao final, 160 pacientes concluíram o estudo, porém, para a realização dos modelos propostos, apenas 124 pacientes que completaram o estudo apresentavam todos as informações referentes as variáveis presentes no modelo 01, enquanto que no modelo 02 este número foi de 95 pacientes.

Os valores do índice HOMA-IR segundo as características dos pacientes em estudo está descrita na Tabela 01. Pode-se observar que maiores valores do HOMA-IR foram apresentados por indivíduos do gênero feminino ($p=0,031$); com grau de fibrose mais avançado ($p<0,001$); sedentários ($p<0,001$); com elevados níveis de triglicerídeos (0,002), glicose ($p<0,001$) e ALT ($p=0,012$) séricos; bem como elevada circunferência da cintura ($p=0,012$).

Os padrões alimentares obtidos segundo o período do estudo estão apresentados na figura 02. Pode-se observar que no *baseline* o padrão alimentar mais consumido pela população em estudo se caracterizava pela ingestão de carne vermelha, seguida de vísceras e produtos cárneos, e leguminosas, com reduzida ingestão de carnes brancas (padrão 01). O segundo padrão alimentar mais consumido inclui açúcar, gordura, cereais refinados e infusões (padrão 02). Os alimentos do grupo de leite e derivados, frutas, raízes e cereais integrais, verduras e legumes eram menos consumidos no baseline (padrão 03 e 04).

Após 4 semanas de intervenção houve uma transição do consumo de carne vermelha, vísceras e produtos cárneos para o segundo padrão e os grupos dos açúcares, cereais refinados, frutas, leguminosas, e gorduras como o mais consumido (padrão 01 e 02). A avaliação do consumo na 8ª semana de acompanhamento nutricional evidenciou a saída do grupo das gorduras e das frutas do padrão 01 e a inclusão do grupo infusões. Ao final do estudo o padrão mais

consumido pelos pacientes se caracterizou pela ingestão de verduras e legumes, óleos e oleaginosas, frutas, e leite e derivados (padrão 01).

Tabela 01. Distribuição percentual e mediana no índice HOMA-IR segundo características dos pacientes em estudo após intervenção nutricional. Salvador 2008-2009.

	HOMA-IR		
	n (%)	Mediana (P25-P75)	p*
Gênero			
Masculino	102 (63,8)	2,30 (1,48 - 3,40)	0,031
Feminino	58 (36,2)	3,39 (1,62 - 4,50)	
Faixa Etária			
Adultos	117 (75)	2,50 (1,56 - 4,16)	0,862
Idosos	39 (25)	2,87 (1,58 - 3,80)	
Fibrose			
F0, F1, F2	75 (59,5)	2,10 (1,25 - 3,20)	<0,001
F3, F4	51(40,4)	3,40 (2,13 - 4,75)	
Prática de Atividade-física			
Ativo	62 (38,7)	2,00 (1,10 - 3,06)	<0,001
Sedentário	98 (61,3)	2,86 (1,80 - 4,35)	
Glicemia			
Adequada	114 (71,3)	2,10 (1,31 - 3,22)	<0,001
Elevada	46 (28,7)	3,71 (2,55 - 5,14)	
Triglicerídeos			
Adequado	127 (79,4)	2,30 (1,41 - 3,65)	0,002
Elevado	33 (20,4)	3,62 (2,11 - 6,30)	
ALT			
Adequado	41(26,6)	2,10 (1,40 - 2,86)	0,012
Elevado	113 (73,4)	2,80 (1,66 - 4,38)	
Circunferência da Cintura¹			
Adequada	77 (59,2)	2,10 (1,40 - 3,55)	0,012
Elevada	53 (40,8)	2,90 (2,15 - 4,67)	

¹CC adequada para homens <94cm e mulheres <80cm *Teste de Mann-Whitney

Durante todo o período de intervenção os grupos das carnes vermelhas, vísceras e produtos cárneos representaram o segundo padrão mais consumido pela população em estudo. Sendo observada a redução do consumo de carne branca e ovos em função do maior consumo de carne vermelha nos períodos de 4 e 8 semanas de intervenção.

O açúcar e produtos açucarados saíram do primeiro padrão de consumo na quarta e oitava semana de acompanhamento para o padrão 04 após 12 semanas de

intervenção nutricional, caracterizando uma redução no consumo dos alimentos que compõem este grupo.



Figura 02. Descrição dos padrões de consumo alimentar antes (*baseline*) e durante a intervenção nutricional em pacientes portadores do VHC. Abreviaturas: P1: Padrão Alimentar 01; P2: Padrão Alimentar 02; P3: Padrão Alimentar 03; P4: Padrão Alimentar 04.

A análise da associação entre os padrões de consumo alimentar e o índice HOMA-IR, para avaliação da resistência a insulina, resultou em 2 modelos estruturados. O modelo 01 incluiu como variáveis mediadoras CC (circunferência da cintura), TG (triglicerídeos), ALT (Alanina Aminotransferase) e prática de atividade física, enquanto que o modelo 02 apresenta CC, TG, ALT e estágio de fibrose como mediadores do desfecho. Os diagramas dos modelos encontrados e os valores das relações causais (coeficientes de regressão padronizados) estão descritos nas figuras 3 e 4.

No modelo 01, o padrão de consumo 01 na 4^a semana de intervenção, caracterizado pela ingestão de alimentos do grupo dos açúcares, cereais refinados, frutas, leguminosas e gordura, promoveu redução da RI de forma direta (CP= -0,191; p=0,023). Já o padrão 01 na 8^a semana, caracterizado pelo consumo de açúcares,

cereais refinados, leguminosas e infusões, promoveu redução nos triglicerídeos dos pacientes (CP= -0,217; $p=0,022$), e os triglicerídeos promoveram aumento da RI (CP= 0,297 $p<0,001$). O padrão 04 da 12^a semana, caracterizado pelo consumo de carne branca, açúcar e cereais refinados, associou-se com maior sedentarismo (CP=0,192; $p=0,040$) e reduziu os níveis séricos de ALT (CP: -0,193; $p=0,036$). As variáveis mediadoras que estiveram associadas com aumento da RI foram CC (CP:0,206; $p=0,010$), ALT (CP: 0,192; $p=0,014$) e Sedentarismo (CP:0,257; $p=0,001$).

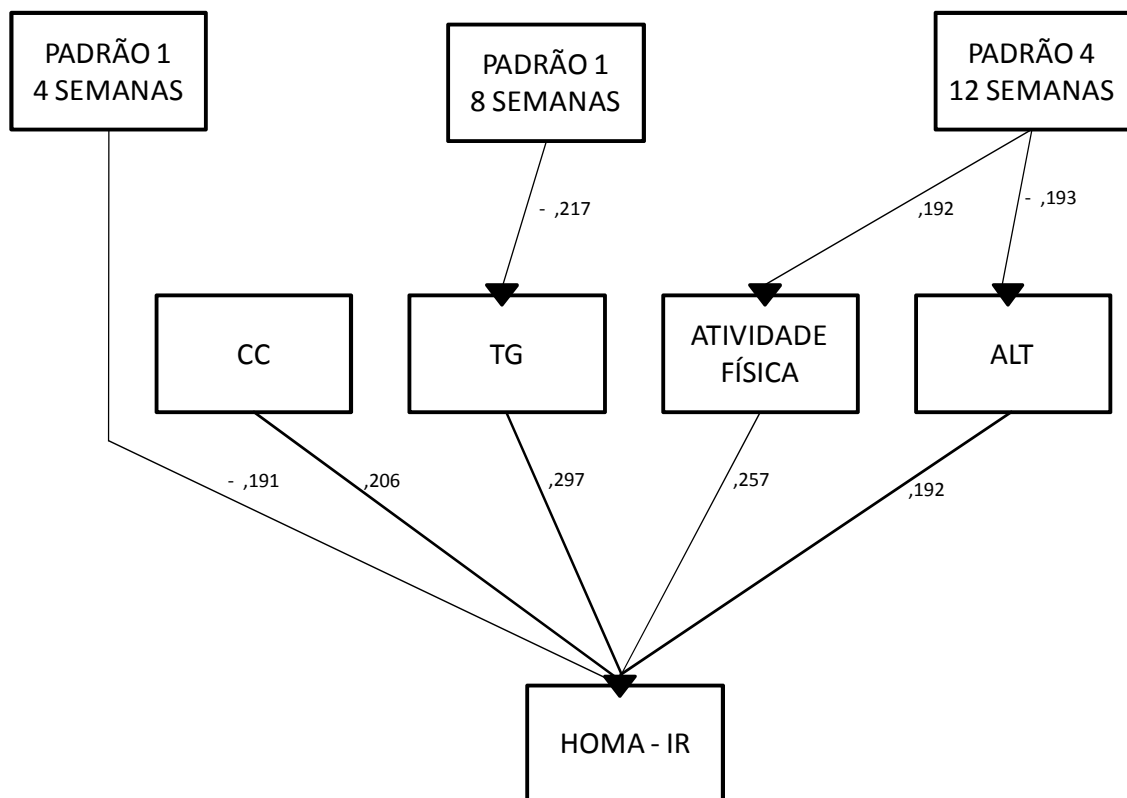


Figura 3. Modelo 01: Associação entre resistência a insulina e consumo alimentar, considerando a mediação da atividade física (sedentarismo como risco). N=124. Todas as relações causais são estatisticamente significantes com $p<0,05$. Abreviações: CC: Circunferência da Cintura; TG: Triglicerídeos; ALT: Alanina Aminotransferase.

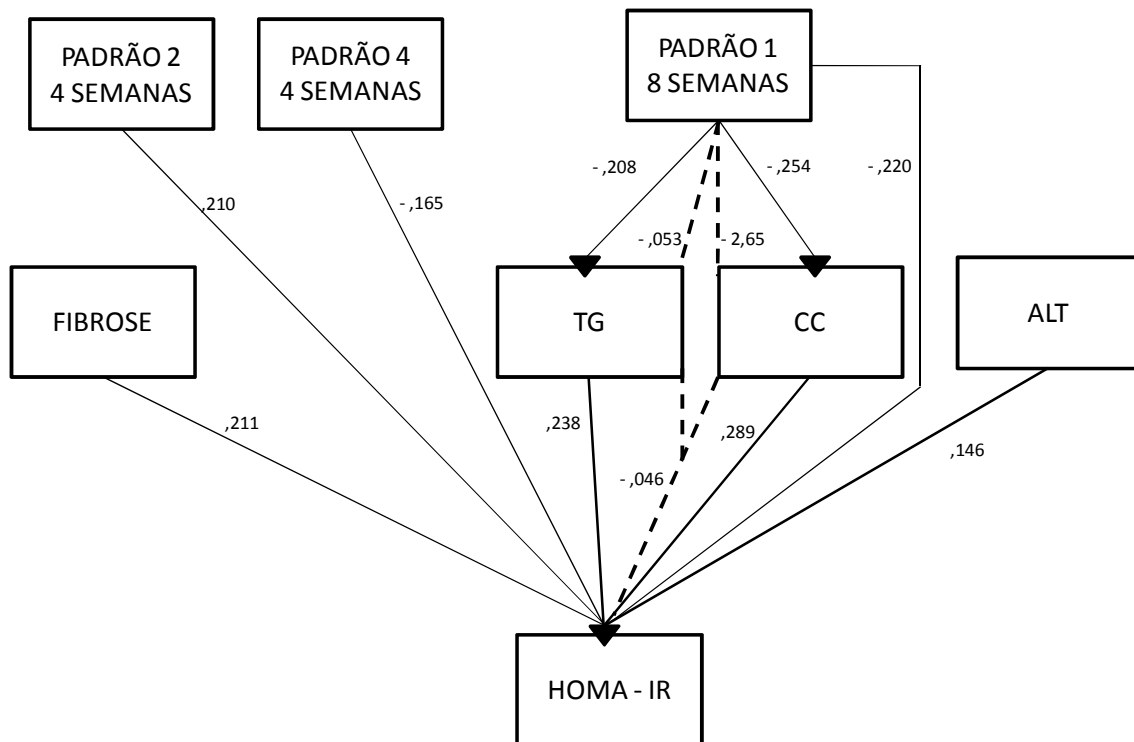


Figura 4. Modelo 02: Associação entre resistência a insulina e consumo alimentar, considerando a mediação do estágio de fibrose (F3 e F4 como risco). N=95. Linhas contínuas representam efeito direto e linha tracejada representa efeito indireto entre as variáveis. Abreviações: TG: Triglicerídeos; CC: Circunferência da Cintura; ALT: Alanina Aminotransferase.

Os padrões de consumo 02 (carnes vermelhas, vísceras e produtos cárneos e redução do consumo de carne branca) e 04 (raízes e cereais integrais e infusões) da 4ª semana de intervenção apresentaram associação direta e estatisticamente significativa com a RI. O padrão 02 promoveu aumento da RI (CP: 0,210; $p=0,010$), enquanto que o padrão 04 promoveu redução (CP: -0,165; $p=0,040$). De forma direta, o estágio mais avançado de fibrose também promoveu aumento da RI (CP: 0,211; $p=0,018$). O aumento dos TG (CP: 0,238; $p=0,005$) e da CC (CP: 0,289; $p=0,001$) atuaram aumentando a RI. A ALT elevada promoveu aumento da RI (CP: 0,146; $p=0,106$) sem significância estatística mas foi mantida no modelo para melhor ajuste das variáveis de consumo.

Após a realização dos testes de efeitos, foi observado um único efeito indireto neste estudo. O efeito indireto encontrado foi promovido pelo consumo do padrão 01 da 8ª semana (açúcares, cereais refinados, leguminosas e infusões), reduzindo a RI (CP: -0,046; $p=0,006$). Este efeito indireto foi mediado pela redução da CC (CP:-

2,653; $p=0,010$) e dos TG (CP:-0,053; $p=0,041$) que promoveu impacto no desfecho.

A tabela 02 demonstra um comparativo entre as estatísticas de ajustes e critérios de informação de cada modelo. O modelo 01 apresentou adequação dos parâmetros de ajuste, sendo o mais indicado para evidenciar as relações interdependentes entre as variáveis testadas. É importante destacar que o número de casos do modelo 02 foi inferior ao modelo 01, devido a perda de informações sobre estágio de fibrose, podendo ter influenciado na inadequação do índice SRMR.

Entretanto, o modelo 02 apresentou menores valores dos critérios de informação (AIC e BIC), sugerindo que este modelo apresenta maior reprodutibilidade em amostras independentes. Estes dados são relevantes uma vez que foram observadas mais associações entre os padrões de consumo com a RI quando consideramos o estágio da doença como variável mediadora.

Tabela 01. Resumo das estatísticas de ajuste e critérios de informações dos modelos 01 e 02 gerados pela SEM.

Modelo	χ^2	p-valor	df	CFI	SRMR	RMSEA	AIC	BIC
1	6	0,013	16,197	0,838	0,049	0,117	2484,026	2579,916
2	6	0,000	25,349	0,729	0,070	0,184	1963,303	2050,135

Abreviações: df: diferença entre o modelo obtido e o modelo saturado; CFI: Índice Comparativo de Ajuste; SRMR: Média Estandarizada do Resíduo Bruto; RMSEA: Média Aproximada do Erro Bruto; AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação de Bayes,

Este estudo elegeu o modelo 02 como o mais apropriado para elucidar as relações investigadas entre o padrão de consumo alimentar e RI. Neste modelo, apesar do reduzido tamanho amostral o atendimento da relação entre o número de casos e total de variáveis do modelo foi superior a 10; este modelo apresentou plausibilidade biológica na relação entre os padrões de consumo, variáveis mediadoras e desfecho; e boa adequação dos índices de ajuste e valores mais baixos de AIC e BIC.²⁴

DISCUSSÃO

Foi possível observar ao longo do estudo, que os padrões de consumo alimentar apresentados pelos pacientes portadores do VHC influenciaram a resistência a insulina, avaliada pelo índice HOMA-IR. Esta associação foi observada de forma direta, indireta etambém mediada por outros parâmetros.

Os pacientes que participaram do estudo apresentam características comuns ao estilo de vida moderno que incluem reduzida prática de atividade física, aumento da circunferência abdominal e a alteração de parâmetros metabólicos como a glicemia de jejum, resistência a insulina e os valores elevados de triglicérides séricos. Estes achados podem favorecer a manifestação de doenças cardíacas e risco aumento de morte associado a complicações cardiovasculares.¹⁷

Evidências já associam a presença do VHC com achados de resistência a insulina e síndrome metabólica, que são fatores de risco para aterosclerose e doença arterial coronariana, ampliando ainda mais o risco de infarto em pacientes infectados. Estes achados demonstram a importância do monitoramento destes parâmetros e a necessidade de realizar intervenções que minimizem estes riscos no grupo em questão.^{18,19,20}

Outra complicação freqüente em portadores de VHC com o avanço da doença é a manifestação de carcinoma-hepato-celular (CHC), devido as alterações dos controles de replicação celular promovidas pela presença do vírus e a inflamação local. Estudos tem evidenciado o papel da resistência a insulina e diabetes mellitus na maior prevalência de CHC, sugerindo uma relação causal entre os mesmos.^{21,22,23}

A intervenção nutricional apresenta um efeito importante neste contexto, uma vez que o consumo alimentar associa-se com a manifestação de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como diabetes mellitus e câncer, e por muitas vezes, a intervenção nutricional comporta-se como fator de prevenção de mortes por DCNT.²⁴ Desta forma, apresenta-se como uma estratégia de ação fundamental no tratamento do paciente infectado com VHC.

A intervenção nutricional para o controle de complicações hepáticas, alterações metabólicas como dislipidemia, RI, esteatose hepática, e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis baseia-se no aumento do consumo de

vegetais, carnes brancas, infusões, leites e derivados, e seleção das gorduras. Bem como a redução de carnes vermelhas, açúcar, sal e alimentos processados.^{25,26,27}

Neste estudo foi realizada uma intervenção nutricional por 12 semanas e os resultados dos padrões alimentares revelaram redução da ingestão de carnes vermelhas, vísceras e produtos cárneos, açúcar e produtos açucarados, cereais refinados e gorduras. Promoveu aumento no consumo de frutas, verduras e legumes, óleos e oleaginosas, e carnes brancas. Tal prática deve ser incentivada de maneira continuada para promover efeitos duradouros, minimizando as complicações associadas ao avanço da doença hepática crônica como RI e CHC.

Atualmente pesquisas populacionais tem evidenciado o oposto do que foi observado neste estudo, já que o consumo de alimentos como frutas e verduras tem sido cada vez menor pela população brasileira, expondo-a ao maior risco de desenvolvimento e agravamento de doenças crônicas.^{28,29}

Diante da necessidade de compreender as interrelações entre as variáveis de exposição e o desfecho investigado a análise de modelos estruturados permitiu identificar a influência dos padrões de consumo alimentar, bem como outras variáveis que atuam como mediadoras sobre o desfecho investigado.

No modelo 01, com dados clínicos, atividade física, parâmetros metabólicos e antropométricos, apenas o padrão 01 da 4ª semana de estudo (caracterizado pelos grupos dos açúcares, cereais refinados, frutas, leguminosas e gorduras) apresentou efeito direto na redução da RI. Acredita-se que o efeito direto encontrado no modelo 01 foi proporcionado pela inclusão de alimentos benéficos como as frutas e leguminosas, e redução do consumo de carnes gordurosas anteriormente presentes no padrão 01 do baseline.^{30,31,32,33}

O padrão 01 da 8ª semana de intervenção (composto por açúcar, cereais refinados, leguminosas e infusões) promoveu redução dos triglicerídeos no modelo 01, sugerindo que após 2 meses de tratamento as modificações dietéticas propostas para os pacientes acompanhados no intuito de melhorar a qualidade da alimentação repercutiram nos níveis séricos de TG. Modificações no perfil lipídico demandam maior tempo para serem identificadas por envolverem o metabolismo das lipoproteínas de transporte.^{34,35}

O padrão alimentar 04 da 12ª semana que apresenta maior representação o grupo de carnes brancas reduziu a ALT no modelo 01. Este dado pode ser

interpretado que o consumo de proteínas de origem animal quando bem orientado visando a seleção de cortes com menor teor de gordura saturada, e maior consumo proteico estar associado com melhores desfechos metabólicos em pacientes com VHC. A dieta hiperproteica é importante para os pacientes portadores do VHC, pois a presença do vírus promove hipercatabolismo, estímulo de reações imunológicas, síntese de fatores pró-inflamatórios, o que eleva os requerimentos de nitrogênio corporais. Assim, uma dieta contendo maior aporte proteico pode favorecer a neutralização do balanço nitrogenado nestes pacientes, amenizando o avanço da doença hepática.^{36,37}

No segundo modelo gerado, o HOMA-IR sofreu influência direta do consumo alimentar da 4ª semana de intervenção. Neste período o padrão 02 (carne vermelha, produtos cárneos e redução do consumo de carne branca) promoveu aumento do HOMA-IR, sugerindo que alimentos gordurosos como produtos cárneos e carne vermelha, e menor consumo de carne branca promovem maior inflamação e pioram a RI.³⁰

O padrão 04 (raízes e cereais integrais, e infusões) da 4ª semana de intervenção promoveu redução da RI. Esta relação confirma achados da literatura que associam o maior consumo de infusões e alimentos de menor índice glicêmico com a redução do HOMA-IR.^{32,38,39} O padrão alimentar 01 da 8ª semana (açúcar, cereais refinados, leguminosas e infusões) promoveu impacto direto no HOMA-IR, e efeito indireto via redução da CC e dos níveis séricos de TG no modelo 02. Este achado pode ser um reflexo das orientações nutricionais que favoreceram melhor qualidade da dieta consumida ao longo dos 2 meses de intervenção. Alguns estudos também encontraram efeito do consumo de infusões e leguminosas nestes desfechos.^{40,41,42}

De uma maneira geral, os padrões alimentares que apresentaram efeito tanto nas variáveis mediadoras, quanto efeito direto na RI, promoveram melhora nestes parâmetros. As relações estabelecidas com os padrões alimentares indicaram redução dos níveis de TG e de ALT, tamanho da CC e do índice HOMA-IR, refletindo o efeito positivo da intervenção nutricional realizada.

Quando avaliados as relações estabelecidas entre as variáveis mediadoras e o desfecho, foi observado no modelo 01 que os TG, sedentarismo, CC e ALT

promovem aumento da RI. Enquanto que no modelo 02 a fibrose se comportou como mediadora juntamente com ALT, CC e TG.

O modelo estrutural desenvolvido por Shah e colaboradores (2006) identificou uma correlação positiva entre a variável latente lipídios, proveniente da junção de informações dos níveis séricos de TG e HDL (lipoproteína de alta densidade) na resistência a insulina.⁴³ O mesmo foi evidenciado no modelo desenvolvido por Bardenheier e colaboradores (2013) que também identificou correlação entre os TG e pré-diabetes, bem como efeito direto da CC sobre o pré-diabetes. Neste trabalho, os autores observaram ainda que a prática de atividade física apresentava relações com perfil lipídico, CC, e pressão arterial, mas não de forma direta com o desfecho investigado.⁴⁴

Na literatura investigada, até o momento não foram localizados modelos estruturados que demonstrassem o efeito da fibrose e da ALT na resistência a insulina em pacientes com VHC, de forma a possibilitar uma comparação com os nossos achados, estudos de revisão já descrevem o efeito que a cirrose promove, agravando a resistência a insulina e o efeito contrário, no qual a RI agrava a cirrose.^{44,45,46}

Apesar de não ser o melhor parâmetro para a avaliação da lesão hepatocelular, o aumento dos níveis séricos de ALT estão associados com lesão de hepatócitos, inflamação e fibrose.⁴⁷ Estes achados podem favorecer a manifestação de RI em pacientes portadores do VHC. Tal associação deve ser usada com cautela em pacientes com fibrose avançada, uma vez que a transição do tecido hepático para tecido conjuntivo de cicatrização promove redução da ALT sérica.⁴⁷

O presente estudo evidenciou que a intervenção nutricional promoveu modificações na qualidade do padrão de consumo alimentar de pacientes portadores do VHC. Este consumo alimentar influenciou de forma direta ou por mediação, via parâmetros metabólicos e bioquímicos, a resistência a insulina.

REFERÊNCIAS ARTIGO 02

1. Costa F F da, Benedet J, Leal D B, Assis M A A de. Agregação de fatores de risco para doenças e agravos crônicos não transmissíveis em adultos de Florianópolis, SC. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16(2): 398-40.
2. Aballay LR, Eynard AR, Díaz Mdel P, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev.* 2013; 71(3):168-79.
3. Silva K F, Prata A, Cunha D F da. Frequency of metabolic syndrome and the food intake patterns in adults living in a rural area of Brazil *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(4):425-29.
4. Goossens N, Negro F. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Chronic Hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 147–156
5. Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: therapeutic strategies for insulin sensitization. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(16):1943-52.
6. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: A prospective study. *Clin Nutr* 2005; 24: 751–9.
7. White D L, Richardson P A, Al-Saadi M, Fitzgerald S J, Green L, Amaratunge C, Anand M, El-Serag H B. Dietary History and Physical Activity and Risk of Advanced Liver Disease in Veterans with Chronic Hepatitis C Infection. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1835–47.
8. Koike K, Moryia K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005; 40: 329-336.
9. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: Does it matter? *Journal of Hepatology* 2012; 56–65.
10. Matos S M A de, Barreto M L, Rodrigues L C, Oliveira V A, Oliveira L P M de, D'Innocenzo S, et al. Padrões alimentares de crianças menores de cinco anos de idade residentes na capital e em municípios da Bahia, Brasil, 1996 e 1999/2000. *Cad. Saúde Pública.* 2014; 30(1):44-54.

11. D'Innocenzo S, Marchioni D M L, Prado M S, Matos S M A, Pereira S R S, Barros A P, et al . Condições socioeconômicas e padrões alimentares de crianças de 4 a 11 anos: estudo SCAALA – Salvador/ Bahia. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2011; 11 (1): 41-49.
12. Canuto R, Camey S, Gigante D P, Menezes A M B, Olinto M T A. Focused Principal Component Analysis: a graphical method for exploring dietary patterns. *Cad. Saúde Pública.* 2010; 26(11):2149-56.
13. Varraso R, Garcia-Aymerich J, Monier F, Le Moual N, De Batlle J, Miranda G, et al. Assessment of dietary patterns in nutritional epidemiology: principal component analysis compared with confirmatory factor analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Nov;96(5):1079-92.
14. Philippi S T, Laterzza A R, Cruz A T R, Ribeiro L C. Pirâmide Alimentar Adaptada: Guia para Escolha dos Alimentos. *Rev. Nutr.* 1999; 12(1): 65-80.
15. Hair Jr JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Análise multivariada de dados. 9 ed. Porto Alegre: Bookman; 2005.
16. Berkout OV, Gross AM, Young J. Why so many arrows? Introduction to Structural Equation Modeling for the novice user. *Clin Child Fam Psychol Rev.* In Press 2014.
17. Klaus JR, Hurwitz BE, Llabre MM, Skyler JS, Goldberg RB, Marks JB, Bilsker MS, Schneiderman N. Central obesity and insulin resistance in the cardiometabolic syndrome: pathways to preclinical cardiovascular structure and function. *J Cardiometab Syndr.* 2009;4(2):63-71.
18. Metwally AH, Elgamal MA. The relation between hepatitis C virus and coronary heart disease. *Med Hypotheses.* 2014 Apr;82(4):505.
19. Roed T, Kristoffersen US, Knudsen A, Wiinberg N, Lebech AM, Almdal T, et al. Increased prevalence of coronary artery disease risk markers in patients with chronic hepatitis C--a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Jan 21;10:55-62.
20. Oliveira LPM, Jesus RP, Boulhosa RSSB, Mendes CMC, Lyra AC, Lyra LG. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes. *Clinics* 2012; 67 (3): 219-223.

21. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160–1167.
22. Lagiou P, Kuper H, Stuver SO et al. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1096–1099.
23. Polesel J, Zucchetto A, Montella M et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 353–357.
24. Bélanger M, Poirier M, Jbilou J, Scarborough P. Modelling the impact of compliance with dietary recommendations on cancer and cardiovascular disease mortality in Canada. *Public Health*. 2014 Mar 4.
25. Talamini R1, Polesel J, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, Tommasi LG. et al. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2006;119(12):2916-21.
26. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, Aricò S, Loguercio C, D'Amicis A. Nutrient intakes, nutritional patterns and the risk of liver cirrhosis: an explorative case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(9):861-9.
27. Silva KS, Prata A, Cunha DF. Frequency of metabolic syndrome and the food intake patterns in adults living in a rural area of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(4):425-29.
28. Souza AM, Pereira RA, Yokoo EM, Levy RB, Sichieri R. Alimentos mais consumidos no Brasil: Inquérito Nacional de Alimentação 2008-2009. *Rev Saúde Pública* 2013;47(1 Supl):190S-9S.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Instituto de Pesquisa, Coordenação de Trabalho e Rendimentos. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009.
30. Fedirko V, Trichopolou A, Bamia C, Duarte-Salles T, Trepo E, Aleksandrova K, et al. Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol*. 2013;24(8):2166-73.
31. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(7):1266-82.

32. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen TP, Nurmi T, Voutilainen S. Intake of fruit, berries, and vegetables and risk of type 2 diabetes in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):328-33.
33. Folchetti LD, Monfort-Pires M, de Barros CR, Martini LA, Ferreira SR. Association of fruits and vegetables consumption and related-vitamins with inflammatory and oxidative stress markers in prediabetic individuals. *Diabetol Metab Syndr.* 2014 Feb 18;6(1):22
34. Smilowitz JT, Zivkovic AM, Wan YJ, Watkins SM, Nording ML, Hammock BD, German JB. Nutritional lipidomics: molecular metabolism, analytics, and diagnostics. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(8):1319-35.
35. Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3
36. Dietitians of Canada. Hepatitis C: nutrition care Canadian guidelines for health care providers. *Can J Diet Pract Res* 2003; 64(3):139-41.
37. Plauth M. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in liver disease. e-SPEN, the *Eur e-J Clin Nutr Met* 2010;5:104-6
38. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010;11(4): 1365-402
39. Lagerpusch M, Enderle J, Eggeling B, Braun W, Johannsen M, Pape D, et al. Carbohydrate quality and quantity affect glucose and lipid metabolism during weight regain in healthy men. *J Nutr.* 2013 Oct;143(10):1593-601.
40. Rebello SA, Chen CH, Naidoo N, Xu W, Lee J, Chia KS, et al. Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic Asian population: a cross-sectional study. *Nutr J.* 2011 Jun 2;10:61
41. Singhal P, Kaushik G, Mathur P. Antidiabetic potential of commonly consumed legumes: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(5):655-72.
42. Rebello CJ, Greenway FL, Finley JW. A review of the nutritional value of legumes and their effects on obesity and its related co-morbidities. *Obes Rev.* 2014

43. Shah S, Novak S, Stapleton LM. Evaluation and comparison of models of metabolic syndrome using confirmatory factor analysis. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(5):343-9.
44. Bardenheier BH, Bullard KM, Caspersen CJ, Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS. A novel use of structural equation models to examine factors associated with prediabetes among adults aged 50 years and older: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Diabetes Care.* 2013 Sep;36(9):2655-62.
45. Decock S, Verslype C, Fevery J. Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions. A review. *Acta Clin Belg.* 2007;62(2):111-9.
46. Basaranoglu M, Basaranoglu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(36):4055-62.
47. Mangia A, Ripoli M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. *Hepatol Int.* 2013;7(Suppl 2):782-789.

5. CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO

Neste estudo a intervenção nutricional foi capaz de promover mudanças no padrão de consumo alimentar de pacientes portadores do VHC com aumento do consumo de frutas, verduras, oleaginosas, carnes brancas e reduziu o consumo de gorduras, produtos cárneos e carne vermelha. Estas mudanças no padrão de consumo influenciaram de forma direta ou por mediação da circunferência da cintura, níveis séricos dos triglicérides e de ALT, os valores do índice HOMA-IR dos pacientes com VHC.

Estes e os demais resultados da literatura colaboram para que a orientação nutricional com adoção de hábito alimentar saudável seja incluída como parte do tratamento clínico destes pacientes. Sugere-se que protocolos de atendimento nutricional sejam elaborados visando uma intervenção especializada, que priorize uma dieta hiperproteica e normocalórica, e que possa promover modificações na composição corporal, parâmetros bioquímicos, resultando em impactos mais expressivos nos desfechos metabólicos e clínicos de pacientes com doença hepática crônica por VHC.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não é consensual o tempo ideal para a realização de um trabalho de intervenção similar ao adotado neste estudo, mas acreditamos que um tempo de intervenção maior poderia promover maior impacto sobre os desfechos investigados nesta população, assim como a inclusão da prática de atividade física em uma proposta de mudanças de hábitos.

Na modelagem estruturada, a ausência de informações referentes ao grau de fibrose foi um fator limitante que pode ter influenciado nos parâmetros de ajuste do modelo 02.

Não foi possível realizar a avaliação do padrão de consumo alimentar no desfecho de esteatose hepática, por meio de modelos de equações estruturadas, visto que o software utilizado para a realização da SEM apenas realiza análise com variáveis dependentes na forma contínua. Esta análise poderá ser realizada assim que o grupo de pesquisa adquirir o software estatístico que realiza a análise.

7. REFERÊNCIAS PROJETO DE PESQUISA

1. Popescu CI, Rouillé Y, Dubuisson J. Hepatitis C Virus Assembly Imaging. *Viruses* 2011; 3: 2238-2254.
2. Koike K, Moryia K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005; 40: 329-336
3. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: Does it matter? *Journal of Hepatology* 2012; 56–65
4. Wree A, Boderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis – new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;1-8.
5. Birkenfeld AL, Shulman GI. Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance and Type 2 Diabetes, *Hepatol* no prelo 2013;
6. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Theor Adv Gastroenterol* 2012; 5: 199-207
7. Oliveira LPM, Jesus, RP, Freire TO, Oliveira CP, Lyra AC, Lyra LGC. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp* 2012; 27: 991-998
8. Lima-Cabello E, García-Mediavilla V, Miquilina-Colina ME, Vargas-Castrillón J, Lozano-Rodríguez T, Fernández-Bermejós M, et al. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *Clinical Science* 2011; 120: 239–250
9. Alaei M, Negro F. Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 692-700
10. Basaranolgu M, Basaranoglu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4055-4062
11. El-Zayadi AR, Anis M. Hepatitis C virus induced insulin resistance impairs response to antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2012; 21: 212-224
12. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell G. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: The metabolic movers. *Journ Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 672-690

13. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of epidemiological evidence. *World Journ Gastroenterol* 2011; 17: 3377-3389
14. Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 692-702
15. Wit NJW, Afman LA, Mensink M, Müller M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; article in press.
16. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; 23: 46–52
17. Oliveira LPM, Jesus RP, Boulhosa RSSB, Mendes CMC, Gnoatto MC, Lemaire DC, et al. Effect of soy protein supplementation in patients with chronic hepatitis C: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2203-2211
18. Yang HI, Tzeng YH, Chai CY, Hsieh AT, Chen JR, Chang LS, Yang SS. Soy protein retards the progression of non-alcoholic steatohepatitis via improvement of insulin resistance and steatosis. *Nutrition* 2011; 27: 943–948.
19. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jenings PE, Hepburn DA, Atkins SL. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diab Care* 2002; 25: 1709-1714.
20. Philippi S T, Laterzza A R, Cruz A T R, Ribeiro L C. Pirâmide Alimentar Adaptada: Guia para Escolha dos Alimentos. *Rev. Nutr.* 1999; 12(1): 65-80.
21. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
22. Hans TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401-1405.
23. Lohamn TG, Roche AF, Martorelli R. Anthropometric standardization reference manual. *Abridged* 1991; 90p.

24. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl.. -- Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p.
25. Saverumuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD, Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 13-15.
26. Dietitians of Canada. Hepatitis C: nutrition care Canadian guidelines for health care providers. *Can J Diet Pract Res* 2003; 64(3):139-41.
27. Plauth M. Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in liver disease. e-SPEN, the *Eur e-J Clin Nutr Met* 2010;5:104-6.
28. Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, Simotani Y, Kawamura E, Hagihara A, et al. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (40): 5759-5770.
29. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2006; 84: 1-28.
30. Oliveira LPM, Jesus RP, Boulhosa RSSB, Mendes CMC, Lyra AC, Lyra LG. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes. *Clinics* 2012; 67 (3): 219-223.
31. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The french METAVIR cooperative study group. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
32. Shi L, Wu LZ, Yun L, Cai G, Huan Z, Juan SL, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu. *Biomed Environ Sci* 2012; 25 (4): 383-391.
33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
34. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1944; 21 (1):55-67.

ANEXOS