



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Lao Pessette Benitez

Raul Corsi Gentil

**VITAMINAS B9, B12 E BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO COMO
PREDITORES DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM ADULTOS:
RESULTADOS DE UMA ANÁLISE TRANSVERSAL**

Florianópolis

2022

Lao Pessette Benitez

Raul Corsi Gentil

**VITAMINAS B9, B12 E BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO COMO
PREDITORES DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM ADULTOS:
RESULTADOS DE UMA ANÁLISE TRANSVERSAL**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do título de Graduado em Nutrição

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Francieli Cembranel

Colaboradora: Ma. Renata Savian Colvero de Oliveira

Florianópolis

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Benitez, Lao Pessette
VITAMINAS B9, B12 E BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO COMO
PREDITORES DE ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM ADULTOS:
RESULTADOS DE UMA ANÁLISE TRANSVERSAL / Lao Pessette
Benitez, Raul Corsi Gentil ; orientador, Francieli
Cembranel, 2022.
64 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Vitamina B9. 3. Vitamina B12. 4.
Aterosclerose Subclínica. 5. Biomarcadores de Inflamação
Crônica de Baixo Grau. I. Gentil, Raul Corsi. II.
Cembranel, Francieli . III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Nutrição. IV. Título.

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA ORIENTADORA

Eu, Francieli Cembranel, professora do Curso de Graduação em Nutrição, lotada no Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com esta versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) dos alunos Lao Pessette Benitez e Raul Corsi Gentil, submetida ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 24 de julho de 2022.

Profa. Dra. Francieli Cembranel
Orientadora do TCC

AGRADECIMENTOS

Encerrando este trabalho de conclusão de curso o sentimento não poderia ser outro, se não, gratidão! Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer a Deus, que nos deu força e guiou nosso caminho.

Agradecemos aos nossos familiares, que sempre nos deram apoio incondicional e não mediram esforços, sempre generosos e atenciosos aos nossos problemas e necessidades, tornando-se peças essenciais neste ciclo.

Agradecemos imensamente nossa orientadora, Francieli Cembranel, por toda a generosidade, calma, atenção e ensinamentos dados desde o início. Sua orientação foi essencial durante toda a execução do trabalho e os ensinamentos nos fizeram crescer muito. Admiramos e respeitamos sua excelência profissional e, esperamos que possamos trabalhar juntos novamente.

Por fim, gostaríamos de agradecer nossa colaboradora, Renata Savian Colvero de Oliveira, que teve um papel fundamental nesta trajetória. Sempre muito atenciosa e calma, não mediu esforços em meio a todas as suas atribuições, sempre nos ajudando prontamente. Desde as dúvidas mais simples, até os processos que exigiram inúmeras explicações repetidas, sempre nos auxiliou. Deixamos este agradecimento especial e temos certeza de sua competência e futuro brilhante.

RESUMO

A aterosclerose subclínica (AS) caracteriza-se como o espessamento da camada íntima média da artéria carótida (EIMC), o que faz com que seja definida como uma doença crônica, inflamatória e progressiva, que após uma longa fase latente e de diagnóstico geralmente tardio, venha a manifestar-se em seu estágio avançado sob distintos desfechos cardiovasculares. Dentre os vários fatores etiológicos do problema, destacam-se a ingestão insuficiente das vitaminas B9 e B12, que impactam na elevação da homocisteína sérica, um conhecido marcador de risco cardiovascular, e os níveis séricos elevados da interleucina 6 (IL-6), do fator de necrose alfa tumoral (TNF- α) e da proteína C reativa ultrasensível (PCRus), também nomeados como biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo grau. Este trabalho objetivou avaliar a relação entre a ingestão alimentar insuficiente das vitaminas B12 e B9 com a AS, assim como dos biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo grau (IL-6, TNF- α e PCRus) com este mesmo desfecho. Trata-se de uma análise transversal, com dados de uma subamostra de participantes (25-65 anos) do estudo longitudinal de base populacional “*EpiFloripa Adultos*”, realizado em Florianópolis, Santa Catarina, Sul do Brasil. O desfecho categórico dicotômico avaliado foi a AS, determinada pela espessura da íntima-média da carótida (EIMC > 0,9 mm). A EIMC foi obtida dos participantes do estudo por meio de exame de ultrassonografia. As exposições foram as vitaminas B9 (μg) e B12 (μg), e a concentração sérica da IL-6 (pg/mL), do TNF- α (pg/mL) e da PCRus (mg/mL), todas avaliadas de forma contínua. A ingestão alimentar das vitaminas B9 e B12 foi obtida a partir de dois recordatórios de 24 horas (R24h), aplicados na amostra em dias não consecutivos, sendo um em dia da semana e outro em dia do final de semana. A concentração de cada um dos biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo grau, por sua vez, foi obtida por citometria de fluxo, aplicada em amostras de sangue dos participantes após um período de 8-12h de jejum. Para avaliar as associações entre cada exposição e o desfecho em estudo foi utilizada a Regressão Logística em quatro modelos: (1) Regressão Logística Bruta (OR bruta); (2) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo e idade; (3) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda e escolaridade; (4) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda, escolaridade, tabagismo, atividade física, circunferência da cintura, IMC, LDL-colesterol e índice HOMA. Os resultados mostram que a prevalência do desfecho foi igual a 1,89% (IC95% 1,11;3,21; n=19) na amostra avaliada, e o Modelo 4, o mais completo, confirmou as hipóteses

deste estudo: 1) aumentos de 1 µg na ingestão das vitaminas B12 e B9 mostraram-se associados a uma redução na prevalência da AS de 94% (OR 0,06, IC95% 0,01;0,39) e de 6% (OR 0,94, IC95% 0,90;0,98), respectivamente; 2) aumentos de 1 pg/mL nas concentrações séricas da IL-6 e do TNF-α, e de 1 mg/mL nas concentrações séricas da PCRus resultaram em aumentos de 13% (OR 1,13, IC95% 1,03;1,23), de 5% (OR 1,05, IC95% 1,01;1,09) e de 39% (OR 1,39, IC95% 1,02;1,89) na prevalência da AS. Consideramos que os resultados encontrados por este estudo mostram-se promissores para a melhor compreensão das relações estudadas em um país de renda média como o Brasil, sobretudo porque os achados são provenientes de uma amostra de base populacional. Todavia, por se tratar de achados transversais preliminares, recomendamos que estes venham a ter sua consistência avaliada por novos estudos de caráter longitudinal ou mesmo experimental, para que deste modo possam, se ratificados, serem utilizados no futuro para embasar práticas clínicas preventivas de rotina.

Palavras-chave: Vitamina B9, Vitamina B12, Aterosclerose Subclínica, Interleucina-6, Proteína C reativa de Alta Sensibilidade, Fator de Necrose Tumoral Alfa, Estudo Transversal.

ABSTRACT

Subclinical atherosclerosis (SA) which is defined as a chronic, inflammatory and progressive disease, which after a long latent and generally late diagnosis phase, will manifest itself in its advanced stage under different cardiovascular outcomes. Among several factors, the problematic is the insufficient intake of vitamins B9 and B12 that elevate serum levels of homocysteine, a known cardiovascular risk marker, and higher serum levels of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and ultrasensitive C-reactive protein (PCRus). This work aimed to evaluate the relationship between insufficient dietary intake of vitamins B12 and B9 with the diagnosis of (SA) and as well as low-grade chronic inflammation biomarkers with this same outcome. A cross-sectional analysis was performed with a subsample of participants (25-65 years old) of a population-based longitudinal study - "EpiFloripa Adults" - carried out in Florianopolis, south of Brazil. The dichotomic and categoric outcome evaluated was SA determined by carotid intima-media thickness (CIMT) >0.9 mm. The (IMT) was obtained by ultrasound examination. The main exposures were dietetic intake of vitamins B9 and B12 (μg) and the serum concentration of IL-6 (pg/mL), TNF- α (pg/mL) and hsCRP (mg/mL) all evaluated as continuous variables. Food intake data that provided the intake of vitamins B9 and B12 were collected in 2012 through two 24-hour recalls (R24h) applied on non-consecutive days, one on a weekday and one on a weekend day, and the serum concentration of each biomarker of low-grade inflammation was obtained by flow cytometry. To investigate associations between exposures and outcome logistic regression was used in four analysis models: (1) Crude Logistic Regression (crude OR); (2) Adjusted Logistic Regression (adjusted OR) for sex and age; (3) Adjusted Logistic Regression (adjusted OR) for sex, age, education and income; (4) Adjusted Logistic Regression (adjusted OR) for sex, age, income, waist circumference, BMI, HOMA-IR, physical activity and low-density cholesterol. The outcome prevalence was 1.8% (95%CI1.11;3.21; n=19). In association comparisons (Model 4), for vitamins B12 and B9, were observed that increases in the intake of 1 μg were associated with a 94% reduction (OR 0,06, 95% CI 0,01;0,39) and 6% (OR 0,94, IC95% 0,90;0,98), respectively, in the prevalence of AS. Likewise, increases of 1 pg/mL in serum concentrations of IL6 and TNF- α and the increase of 1 mg/mL in hsCRP, were associated with a 13% (OR 1,13, CI95% 1,03;1,23), 5% (OR 1,05, CI95% 1,01;1,09) and 39% (OR 1,39, CI95% 1,02;1,89) increase in the prevalence of SA, respectively. Final considerations: We consider that the found results are promising for a better understanding of the studied outcome relationship in a middle-income

country, especially since the findings come from a population-based sample. However, these are preliminary cross-sectional findings, we recommend new longitudinal or even experimental studies to evaluate these findings consistency, so that they can be ratified and used in the future, to support preventive clinical practices.

Keywords: B9 Vitamin, B12 Vitamin, Subclinical Atherosclerosis, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor Alpha, Ultrasensitive C-Reactive Protein, Cross-sectional Study.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo da HCY	16
Figura 2 - Fluxograma de acompanhamento da amostra do estudo longitudinal EpiFloripa Adultos (ondas 2009-2010, 2012, 2014). Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	20

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

- Figura 1** - Fluxograma de acompanhamento da amostra do estudo longitudinal EpiFloripa Adultos (ondas 2009-2010, 2012, 2014). Florianópolis, Santa Catarina Brasil.....29
- Figura 2** - Box plots da distribuição das vitaminas B12, B9 e dos biomarcadores de inflamação segundo categorias de aterosclerose subclínica. Estudo EpiFloripa Adultos, subamostra da terceira onda, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....48

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 - Comparação das características da amostra entre a linha de base (2009-2010) e os segmentos de 2012 e 2014. Estudo longitudinal EpiFloripa Adultos, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.	47
Tabela 2 - Odds ratio bruta e ajustada entre as vitaminas B12 e B9, os biomarcadores de inflamação e a aterosclerose subclínica (AS). Estudo EpiFloripa Adultos, subamostra da terceira onda, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS	Aterosclerose Subclínica
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CV	Cardiovascular
DCV	Doença Cardiovascular
EIMC	Espessura da íntima-média da carótida
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IL-6	Interleucina 6
NO	Óxido Nítrico
PCRus	Proteína C Reativa ultrasensível
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral.....	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
3. METODOLOGIA.....	19
3.1 Desenho do estudo, população e local	19
3.2 Cálculo do tamanho da amostra e processo de amostragem.....	19
3.3 Aspectos Éticos.....	21
3.4 Variáveis	21
3.5 Análise dos dados.....	23
4. RESULTADOS	24
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
7. ANEXOS.....	59

1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose subclínica (AS) é uma doença crônica, inflamatória e progressiva, que possui uma longa fase de lesões clinicamente não aparentes, que se não diagnosticadas precocemente, evoluem de forma silenciosa para aterosclerose propriamente dita. A aterosclerose propriamente dita é caracterizada pelo estreitamento e endurecimento das grandes ou médias artérias, o que ocorre devido ao acúmulo de placas de gordura no seu interior, nos locais em que há lesão endotelial. As lesões endoteliais podem resultar de vários fatores: forças de cisalhamento locais aumentadas pela hipertensão, altas concentrações plasmáticas de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e partículas de lipoproteínas remanescentes, toxinas químicas existentes na fumaça do cigarro, baixa concentração sérica de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), resistência à insulina, entre outros (FUSTER et al., 1994; ZAMAN et al., 2000; TOTH, 2008), o que, conseqüentemente reduz o fluxo sanguíneo, podendo inclusive levar ao bloqueio deste para órgãos vitais, como coração, cérebro, pelve, intestino, braços, pernas e rins, resultando nos estágios mais avançados em doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (TORRES et al., 2015, AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Por se tratar, portanto, do estágio inicial das lesões cardiovasculares, o diagnóstico da AS geralmente é feito pelo uso de métodos não invasivos, como o ultrassom, para medir a espessura da camada íntima-média de artérias como a carótida (EIMC) (STEIN et al., 2008). Valores de EIMC maiores que 0,9 mm são um indicativo de espessamento da camada íntima-média da carótida (IMC) e, portanto, de risco cardiovascular (CV) aumentado segundo os *Guidelines* Europeus (MANCIA et al., 2007; PIEPOLI et al., 2016) e as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (BARROSO et al., 2020).

A prevalência mundial da AS ainda é pouco estudada, contudo, uma metanálise de 59 artigos representativos das quatro regiões do mundo identificou que 37,6% dos indivíduos de 30 a 79 anos tinham a espessura da EIMC aumentada (SONG et al., 2020). Destaca-se que os estudos incluídos nesta metanálise utilizaram como ponto de corte valores de EIMC de 1,0 mm ou superior, o que refletiu em mais de um bilhão de pessoas com AS no mundo. Paralelamente a este achado, estudos pontuais de coorte e transversais mostram uma variação na prevalência da AS que oscila de 18,0 a 41,0% e de 23,4 a

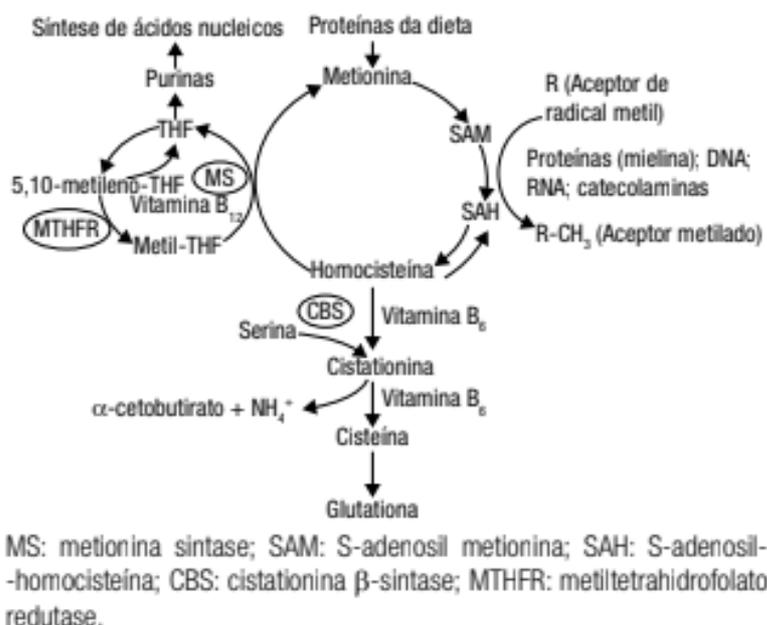
55,0%, respectivamente, e mais uma vez o provável fator por trás de tal oscilação nas prevalências foram os diferentes pontos de corte utilizados pelos pesquisadores para definição da AS (valores de 0,75 mm a 1,2 mm) (RICCIONI et al, 2009 KAUL et al., 2015; LAING et al., 2015; VARLETA et al., 2016; CHAUDURI et al., 2017; GJØDESEN et al., 2017; AL RIFAI et al., 2018; SU et al., 2019; MOHAMMADZADEH et al., 2020), fato este preocupante, uma vez que reflete a não adoção da definição dos *Guidelines* oficiais (MANCIA et al, 2007; PIEPOLI et al, 2016).

No tocante a etiologia da AS, a literatura científica destaca múltiplos fatores como predisponentes do problema, a saber, o avançar da idade (SONG, 2020), a presença de morbidades crônicas como hipertensão arterial (PSATY et al., 2006; NASEH et al., 2016) e diabetes mellitus (JOHNSON et al., 2007; KUPFER et al., 2017; WANG et al., 2018; GAN et al., 2019), o colesterol elevado (ACEVEDO et al., 2012), o hábito tabagista (McEVOY et al., 2015, KIANOUSH et al., 2017), o consumo elevado de álcool (CHEVLI et al., 2020), obesidade geral (EICKEMBERG et al., 2019; JIN et al., 2018), e o estilo de vida sedentário (BERTONI et al., 2008, DIAZ et al., 2019; SANTOS, 2020) em associação com alimentação de baixa qualidade nutricional (elevado em ultraprocessados) (ACOSTA-NAVARRO et al., 2019). Ainda no tocante à alimentação, a insuficiência na ingestão das vitaminas B12 e B9 tem recebido destaque pelo potencial papel preditor da AS, assim, como também a elevação da PCRus, da IL-6 e do TNF- α , conhecidos como biomarcadores de inflamação crônica de baixo grau.

Em termos fisiológicos, as associações das vitaminas B12 e B9 com a AS são atribuídas à participação destas na via de remetilação intracelular da homocisteína (HCY) (Figura 1) (PUSCEDDU et al, 2020). A remetilação da HCY é dependente da vitamina B9, que em sua principal forma ativa no plasma, o 5-metilenotetrahidrofolato (5-MTHF), doa seu grupo metil para a HCY. Esta reação ocorre na presença de uma enzima derivada da cobalamina (vitamina B12), a metilcobalamina, que age como cofator da enzima metionina-sintetase responsável pela transferência do grupo metil (VENÂNCIO, BURINI e YOSHIDA, 2010). Na deficiência destas vitaminas, todos esses processos ficam comprometidos, culminando com a elevação da HCY sérica, que nesta situação é apontada como indutora de disfunção endotelial, por possuir um grupo tiol que é facilmente oxidado, gerando espécies reativas de oxigênio e a redução do óxido nítrico (NO) (BAHIA et al, 2004; OSTRAKHOVITCH, TABIBZADEH, 2018; LAI e KAN, 2015). Os efeitos deletérios da diminuição da concentração do NO incluem perda da ação

protetora do endotélio, aumento da vasoconstrição, inflamação e proliferação celular nas paredes dos vasos sanguíneos, quadro que contribui para o surgimento da AS (BAHIA et al, 2004).

Figura 1 - Ciclo da HCY



Fonte: Vilaça et al. (2015)

Confirmando essa conceituação científica, estudo transversal no sul do Brasil com 96 mulheres na pós menopausa, identificou uma ingestão média de vitamina B9 17,32% menor entre aquelas com EIMC > 0,9 mm em comparação àquelas com EIMC \leq 0,9 mm (EIMC \leq 0,9 mm ingestão média = 505,6 μ g de B9; EIMC >0,9 mm ingestão média = 418 μ g de B9; p=0,024) (FERREIRA et al., 2019). Do mesmo modo, outro estudo transversal realizado na China, com 424 participantes com idade média de 53,9 anos, pertencentes coorte *Fangshan Family Based Ischemic Stroke Study In China*, identificou correlação negativa entre a concentração plasmática da vitamina B12 e o aumento da EIMC (coeficiente de correlação -0,194; p= 0.002) (SUN et al., 2016).

Além das vitaminas B12 e B9, os biomarcadores de inflamação crônica de baixo grau PCRus, IL-6 e TNF α , quando elevados, também têm sido associados ao desenvolvimento e progressão da AS. A IL-6 relaciona-se à quimiotaxia e a mitogênese para as células musculares lisas. Quando elevada, a concentração sérica da IL-6 está relacionada ao aumento da prevalência de DCV, bem como, à gravidade das lesões (AMIN et al, 2020; GOTSMAN et al, 2008; RIDKER et al, 2000). Ela também possui a

capacidade de estimular a produção hepática da PCRus e de regular a expressão de outras citocinas inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1) e o TNF- α (MOTTA et al, 2013). Na mesma direção, a PCRus é uma proteína de fase aguda sintetizada em resposta ao estímulo de algumas citocinas, dentre elas a IL-6 e o TNF- α . Esta proteína tem características pró-inflamatórias, induzindo a expressão de moléculas de adesão e proteína quimiotática de monócitos do tipo 1, o que contribui para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose (MOTTA et al, 2013). Uma metanálise de cinco estudos prospectivos observacionais, com 35.723 participantes identificou que indivíduos com concentrações séricas elevadas de PCRus apresentaram risco de mortalidade geral 103% maior em relação àqueles sem elevação deste marcador (RR 2,03; IC95% 1,65–2,50; 1.612 óbitos por DCV) (LI et al., 2017). O TNF- α , por sua vez, é associado ao aumento do risco cardiovascular por contribuir com a formação das chamadas placas ateroscleróticas, o que ocorre devido ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e redução do NO, além do aumento da permeabilidade do endotélio (URSCHEL e CICHA, 2015). Confirmando tais mecanismos, Gokulakrishnan, Deepa e Mohan (2008), encontraram por meio de um estudo prospectivo na Índia, com 450 participantes, que o grupo de indivíduos normoglicêmicos (n=150) apresentou aumento da EIMC associado ao aumento da concentração sérica do TNF- α (p=0,001).

Diante do exposto, e considerando o pouco conhecimento disponível até o presente sobre como alguns dos preditores supracitados se relacionam com a EIMC em nosso meio, o presente trabalho de conclusão de curso de graduação teve como objetivo avaliar se existe associação entre marcadores dietéticos (vitamina B9 e vitamina B12) e biológicos (IL-6, TNF α e PCRus) com a AS em adultos residentes em uma capital do Sul do Brasil.

Por se tratar de um estudo transversal, caso confirmadas as hipóteses deste estudo preliminar, recomenda-se que novos estudos de caráter longitudinal e experimentais sejam realizados, para que assim, futuramente, profissionais da área da saúde possam monitorar os fatores de exposição em estudo para o melhor manejo de pacientes com predisposição às DCV na prática clínica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação entre a ingestão alimentar insuficiente das vitaminas B12 e B9 com a AS, assim como dos biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo grau (IL-6, TNF α e PCRus) com este mesmo desfecho em adultos residentes em uma capital do Sul do Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência da AS na amostra em estudo;
- Avaliar a associação entre a ingestão dietética das vitaminas B9 e B12 com a AS;
- Avaliar a associação entre cada biomarcador de inflamação crônica de baixo grau (IL-6, TNF α e PCRus) com a AS.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo, população e local

Estudo transversal com dados de uma subamostra de adultos (25-65 anos de idade) que participaram da terceira onda do estudo longitudinal de base populacional *EpiFloripa Adultos* (Figura 1). O *EpiFloripa Adultos* teve sua primeira onda realizada em 2009-2010, a segunda em 2012 e a terceira em 2014. Cada uma destas ondas foi planejada para investigar condições de vida e de saúde em geral de adultos de Florianópolis. Florianópolis é a capital do estado de Santa Catarina, localizado no Sul do Brasil, e destaca-se nacionalmente por apresentar características semelhantes à de países de renda alta, como por exemplo sua baixa taxa de analfabetismo (2,1%) e seu alto Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (o terceiro melhor do Brasil; HDI-M = 0.847) (*United Nations Development*, 2010).

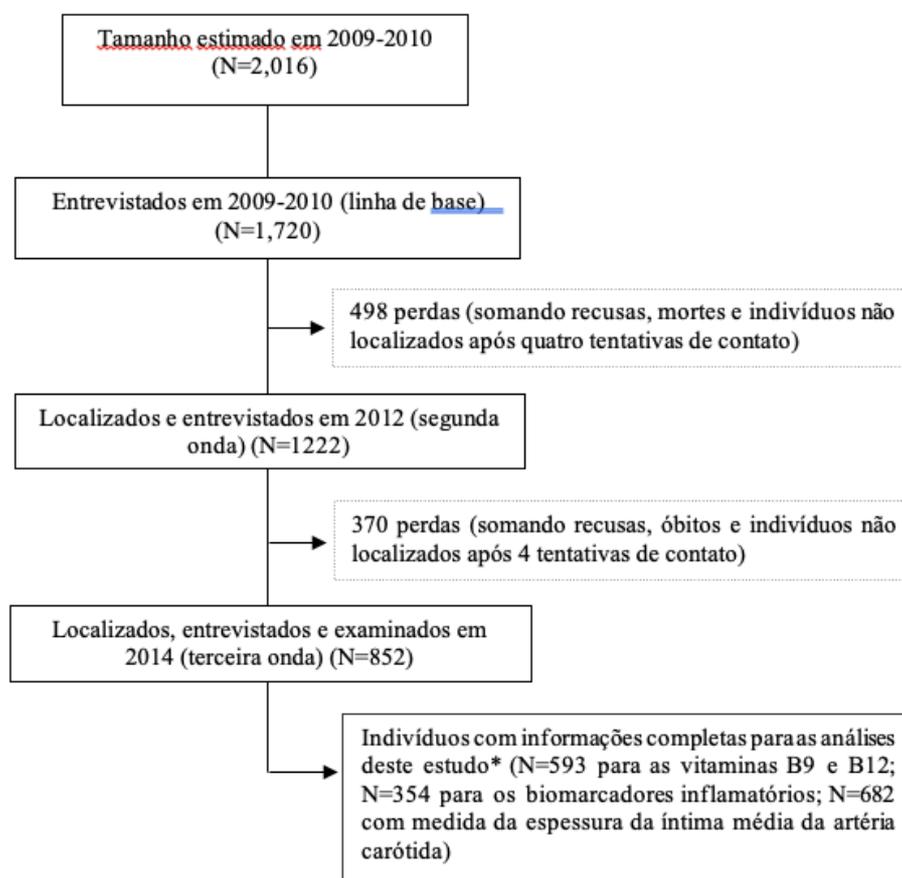
3.2 Cálculo do tamanho da amostra e processo de amostragem

O *software* EpiInfo versão 6.04 foi usado para calcular o tamanho da amostra do *EpiFloripa Adultos* na linha de base (2009-2010). Para o cálculo os parâmetros considerados foram: população de referência de 249,530 adultos de 20 a 59 anos; intervalo de confiança de 95%; prevalência de 50% para desfechos desconhecidos; erro amostral de 3,5pp; efeito de delineamento de 2,0 (devido à amostragem por conglomerados); percentual de perdas de 10%; mais um adicional de 15% para ajustes por fatores de confusão, perfazendo assim uma amostra estimada de 2016 adultos.

A amostragem foi realizada por conglomerados em dois estágios. No primeiro estágio, 63 dos 420 setores censitários urbanos de Florianópolis foram sistematicamente selecionados de acordo com a renda média mensal do chefe da família (R\$192,80 a R\$13.209,50; o equivalente a US\$113.41 a US\$7.770.29; em 2009 US\$1.00 era equivalente a R\$1.70). No segundo estágio foram selecionados os domicílios, 18 em cada setor censitário (1134 domicílios no total, com uma média de 1,7 adultos por domicílio). Todos os residentes de 20 a 59 anos foram considerados elegíveis, exceto aqueles acamados, amputados ou com problemas de saúde mental, considerando a limitação imposta por essas condições na obtenção das variáveis do estudo. Assim, 1,720 adultos foram efetivamente entrevistados em 2009-2010.

Em 2012 (segunda onda) a taxa de resposta foi de 71%, quando 1222 participantes foram localizados e re-entrevistados em seus domicílios. Na terceira onda, realizada em 2014, 852 participantes da coorte original foram avaliados nas dependências da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) visando complementar a entrevista do estudo com coleta de material biológico (amostras de sangue) e realização de exames de imagem (ultrassonografia de carótida). Na Figura 2 é apresentado o fluxograma de acompanhamentos da amostra do *EpiFloripa Adultos* em suas três ondas.

Figura 2 - Fluxograma de acompanhamento da amostra do estudo longitudinal EpiFloripa Adultos (ondas 2009-2010, 2012, 2014). Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.



NOTA: Onda 1 – obtenção das variáveis sociodemográficas; Onda 2 – obtenção das variáveis dietéticas; Onda 3 - obtenção das variáveis de biomarcadores de inflamação e desfecho

Detalhes adicionais sobre os aspectos metodológicos do *EpiFloripa Adultos* poderão ser consultados em publicação prévia (BOING et al., 2014).

3.3 Aspectos Éticos

O *EpiFloripa Adultos* foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina na linha de base (parecer 351/2008) e na onda de 2012 (1.772/2011), e pelo CEPSH da Universidade do Estado de Santa Catarina em 2014 (parecer 724.824/2014).

3.4 Variáveis

Desfecho

AS: desfecho categórico dicotômico gerado a partir da EIMC. A EIMC foi obtida dos participantes do estudo por meio de exame de ultrassonografia, usando aparelho Toshiba, modelo Viamo®, Japão, com transdutor linear de 7,5 MHz, e profundidade de 4 cm. As ultrassonografias foram realizadas em ambiente com luz semi-apagada e temperatura controlada, com indivíduos em decúbito dorsal, com a cabeça voltada para o lado oposto ao examinado. Após adquirir imagens bidimensionais da artéria carótida direita e esquerda (três medidas de cada), estas foram salvas e transferidas para um *software* específico para o laudo das imagens, seguindo o protocolo proposto por Stein e colaboradores (2008) publicado como “*The recommendations of the Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force*”. Neste estudo os valores da EIMC (média das medidas da IMC direita e IMC esquerda) estão apresentados em mm considerando-se como indicativos de AS aqueles com EIMC > 0,9 mm (MANCIA et al, 2007; PIEPOLI et al, 2016).

Exposições principais

Micronutrientes:

1. *Vitamina B9*: exposição contínua em μg gerada a partir de dados do consumo alimentar da amostra em estudo. Os dados de consumo alimentar foram coletados em 2012 por meio de dois recordatórios de 24 horas (R24h) aplicados em dias não consecutivos, um de semana e outro de final de semana (Verly-Jr et al., 2012), seguindo o *Multiple Pass Method* (Conway et al., 2004). Após a coleta, as informações dos dois R24h foram inseridas no *software Nutrition Data System for Research®* (NDSR da Universidade de Minnesota, Mineápolis, Estados Unidos), seguindo uma padronização recomendada por Fisberg e Marchioni (2012) para inquéritos brasileiros. Do NDSR foi obtida a estimativa

da ingestão alimentar de vitamina B9 em µg para cada participante em estudo, a qual foi ajustada no *software Stata* 14.0 (StataCorp, Texas, USA) pela variabilidade intraindividual, interindividual e pela ingestão média ajustada de energia (Dodd et al., 2006; Institute of Medicine, 2006; Willet, 1997; 2013).

2. *Vitamina B12*: exposição contínua em µg seguindo os mesmos procedimentos de obtenção da vitamina B9. Detalhes adicionais do processo de obtenção das variáveis de consumo alimentar e de seu processamento podem ser consultados em publicação prévia (Cembranel et al., 2017).

Biomarcadores de inflamação crônica de baixo grau:

1. IL-6 (pg/mL): exposição contínua em pg/mL.
2. TNF- α (pg/mL): exposição contínua em pg/mL.
3. PCRus (mg/L): exposição contínua em mg/L.

A concentração sérica de cada um desses biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo grau foi obtida por citometria de fluxo, usando kit *Cytometric Bead Array* (CBA) *Human Inflammatory* (BS-Bioscience® - San Diego/CA/EUA). As concentrações de cada amostra foram calculadas usando o programa FCAP 78 array v.1.0.2 (BD-Biosciences®-Osasco/SP/Brasil). Destaca-se que as amostras de sangue foram coletadas após um período de 8-12 horas de jejum, seguindo protocolo padronizado do Hospital Universitário da UFSC (PRADO, GELBCKEL 2013) para coleta, estocagem (-80°C) e dosagem das concentrações séricas.

Co-variáveis

Após extensa revisão da literatura (ACEVEDO et al., 2012; NASEH et al., 2016; KIANOUSH et al., 2017; JIN et al., 2018; DIAZ et al., 2019; ACOSTA-NAVARRO et al., 2019) foram adotadas como covariáveis no presente estudo as variáveis sexo (feminino, masculino), idade (em anos completos), cor da pele autorreferida (branca, outras), escolaridade (em anos completos de estudo), renda familiar per capita em Reais (R\$), circunferência da cintura (cm), IMC (kg/m²), tabagismo (sim, não), atividade física (sim \geq 150 minutos/semana, não), colesterol LDL (em mg/dL) e índice HOMA (µU/ml).

3.5 Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada no *software Stata* 14.0 (StataCorp®, Texas, USA).

Para a descrição das variáveis categóricas em percentual utilizou-se o teste de Qui-Quadrado com Correção de Rao-Scott (RAO, SCOTT, 1981). As variáveis contínuas por sua vez encontram-se descritas como médias com seus respectivos desvio-padrão ou em mediana e intervalo-interquartil, de acordo com suas distribuições individuais. Box-plots também foram construídos a fim de ilustrar a distribuição média das exposições com seus limites máximo e mínimo para cada categoria da AS.

Para estimar a força de associação entre cada exposição e o desfecho em estudo utilizou-se a Regressão Logística em quatro modelos de análise: (1) Regressão Logística Bruta (OR bruta); (2) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo e idade; (3) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda e escolaridade; (4) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda, escolaridade, tabagismo, atividade física, circunferência da cintura, IMC, LDL-colesterol e índice HOMA. Após rodar cada comando de regressão foram aplicados os pacotes *probit* e *estat class* para respectivamente identificar o % de mudança do desfecho atribuído à exposição e a probabilidade de acerto do modelo.

Consideraram-se como estatisticamente significantes em todas as análises realizadas valores de $p < 0,05$. Destaca-se que todas as análises foram modeladas usando pesos amostrais, considerando o efeito do delineamento da amostra no *baseline* e a probabilidade de localização dos participantes em cada setor censitário (*cluster*) na segunda e na terceira ondas do estudo.

4. RESULTADOS

Os resultados deste trabalho de conclusão de curso de graduação são apresentados nesta sessão no formato de um artigo científico original, o qual, após avaliação pela banca examinadora será submetido à apreciação de um periódico científico com *qualis* CAPES no mínimo B1 nacional ou internacional.

Artigo Original

Título: Vitaminas B9 e B12 dietéticas, e biomarcadores de inflamação crônica de baixo grau como preditores de aterosclerose subclínica em adultos residentes no Sul do Brasil

Autores: Lao Pessette Benitez¹, Raul Corsi Gentil¹, Renata Savian Colvero de Oliveira², Francieli Cembranel³.

¹ Discentes do curso de Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

² Mestre em Saúde Coletiva e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Informática em Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

³ Professora do Departamento de Nutrição e do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Resumo

Introdução: A aterosclerose subclínica (AS) caracteriza-se como o espessamento da camada íntima média da artéria carótida (EIMC). É definida como uma doença crônica, inflamatória e progressiva. Entre os seus preditores, destacam-se a ingestão insuficiente das vitaminas B9 e B12 e os níveis séricos elevados da interleucina 6 (IL-6), do fator de necrose alfa tumoral (TNF- α) e da proteína C reativa ultrasensível (PCRus). **Objetivo:** Avaliar a relação entre a ingestão alimentar insuficiente das vitaminas B12 e B9 com a AS, assim como dos biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo grau com este mesmo desfecho. **Método:** Estudo transversal com uma subamostra de participantes (25-65 anos) do estudo longitudinal de base populacional “*EpiFloripa Adultos*” realizado no Sul do Brasil. O desfecho avaliado foi a AS determinada pela EIMC > 0,9 mm. As exposições foram as vitaminas B9 e B12 (μ g), a concentração sérica de IL-6 (pg/mL), TNF- α (pg/mL) e PCRus (mg/mL). Nos modelos de análise foi utilizada a regressão logística. **Resultados:** A prevalência de AS foi de 1,89% (IC95% 1,11; 3,21; n=19). Nas análises de associação, para as vitaminas B12 e B9, aumentos de 1 μ g na ingestão destes micronutrientes associaram-se a uma redução na prevalência da AS de 94% (OR 0,06, IC95% 0,01; 0,39) e de 6% (OR 0,94, IC95% 0,90; 0,98), respectivamente. Igualmente, aumentos de 1 pg/mL nas concentrações séricas da IL-6 e do TNF- α e de 1 mg/mL nas

concentrações séricas da PCRus resultaram em aumentos de 13%, de 5% e de 39% na prevalência da AS. Conclusão: A realização deste estudo confirmou as hipóteses iniciais identificando associação entre a ingestão inadequada das vitaminas B9 e B12 e dos biomarcadores de inflamação com a AS. Estes resultados necessitam de confirmação por novos estudos, no entanto, já demonstram grande relevância para a saúde pública.

Palavras-chave: vitamina B9, vitamina B12, inflamação crônica de baixo grau, doença cardiovascular, estudo transversal.

Introdução

Em 2017, 42% da carga global de mortalidade foi atribuída às DCV. No Brasil a dados de 2020 evidenciam que mais de um terço das mortes foram causadas por DCV (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A aterosclerose subclínica (AS) é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DCV. A AS configura-se como uma doença crônica, inflamatória e progressiva que possui uma fase subclínica longa e silenciosa (FRIERA et al, 2015, TORRES et al, 2015).

Normalmente o diagnóstico da AS é tardio, após o aparecimento das primeiras manifestações clínicas ou de um evento cardiovascular grave (FRIERA et al, 2015, TORRES et al, 2015). Marcadores não invasivos como o exame de ultrassom normalmente são utilizados para verificar a estrutura, a saúde das grandes artérias e a presença da AS, por meio da mensuração da espessura da íntima-média da carótida (EIMC), onde valores da EIMC acima de 0,9 mm são considerados alterados e representativos de risco cardiovascular aumentado (MANCIA et al, 2007; PIEPOLI et al, 2016).

Apesar da relevância clínica do diagnóstico da AS para a prevenção das DCV graves, ainda são poucos os estudos publicados avaliando este problema. Globalmente, uma metanálise publicada em 2020 estimou a prevalência da AS em 37,6% entre indivíduos de 30 a 79 anos, traduzindo esse percentual como representativo de mais de um bilhão de pessoas com este desfecho no mundo (SONG et al., 2020). Paralelamente, estudos pontuais de coorte e transversais mostram uma variação na prevalência da AS que oscila de 18,0 a 41,0% e de 23,4 a 55,0%, respectivamente, devido aos diferentes pontos de corte adotados para a determinação da EIMC aumentada (oscilação de 0,75 mm a 1,2 mm) (RICCIONI et al, 2009 KAUL et al., 2015; LAING et al., 2015; VARLETA et

al., 2016; CHAUDURI et al., 2017; GJØDESEN et al., 2017; AL RIFAI et al., 2018; SU et al., 2019; MOHAMMADZADEH et al., 2020).

De acordo com a literatura científica, diversos são os fatores que contribuem para o espessamento da íntima média da carótida, a saber, hipertensão arterial (NASEH et al., 2016), colesterol elevado (ACEVEDO et al., 2012), toxinas do cigarro (KIANOUSH et al., 2017), obesidade (JIN et al., 2018), sedentarismo/inatividade física (DIAZ et al., 2019), consumo alimentar elevado de ultraprocessados (ACOSTA-NAVARRO et al., 2019), deficiência de micronutrientes dietéticos como as vitaminas B12 e B9, e a elevação de biomarcadores de inflamação crônica de baixo grau como a proteína C reativa ultrasensível (PCRus), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Especificamente em relação a estes últimos fatores supracitados, quando deficientes ou em quantidades insuficientes na dieta, as vitaminas B9 e B12 tem sido correlacionadas diretamente com a elevação da homocisteína sérica, um marcador biológico com papel cientificamente reconhecido no aumento da EIMC (FERREIRA et al, 2019; SUN et al, 2016). Adicionalmente, a maior probabilidade de AS decorrente da elevação da PCRus, da IL-6 e do TNF- α , é cientificamente associada ao papel desses biomarcadores no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), na redução do óxido nítrico (NO) e no aumento da permeabilidade do endotélio (MOTTA et al, 2013; MIN et al, 2017).

Nessa perspectiva, considerando que o diagnóstico da AS em estágio inicial pode reduzir a ocorrência de lesões cardiovasculares graves (JAFFER et al, 2002), e a fim de contribuir com desenvolvimento do conhecimento científico destas associações particulares em nosso meio, este estudo objetivou avaliar a relação entre a ingestão alimentar insuficiente das vitaminas B12 e B9 com a AS, assim como dos biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo-grau com este mesmo desfecho em adultos residentes em Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, Sul do Brasil.

Método

Desenho do estudo, população e local

Estudo transversal com dados de uma subamostra de adultos (25-65 anos de idade) que participaram da terceira onda do estudo longitudinal de base populacional *EpiFloripa Adultos* (Figura 1). O *EpiFloripa Adultos* teve sua primeira onda realizada em 2009-2010, a segunda em 2012 e a terceira em 2014. Cada uma destas ondas foi planejada para

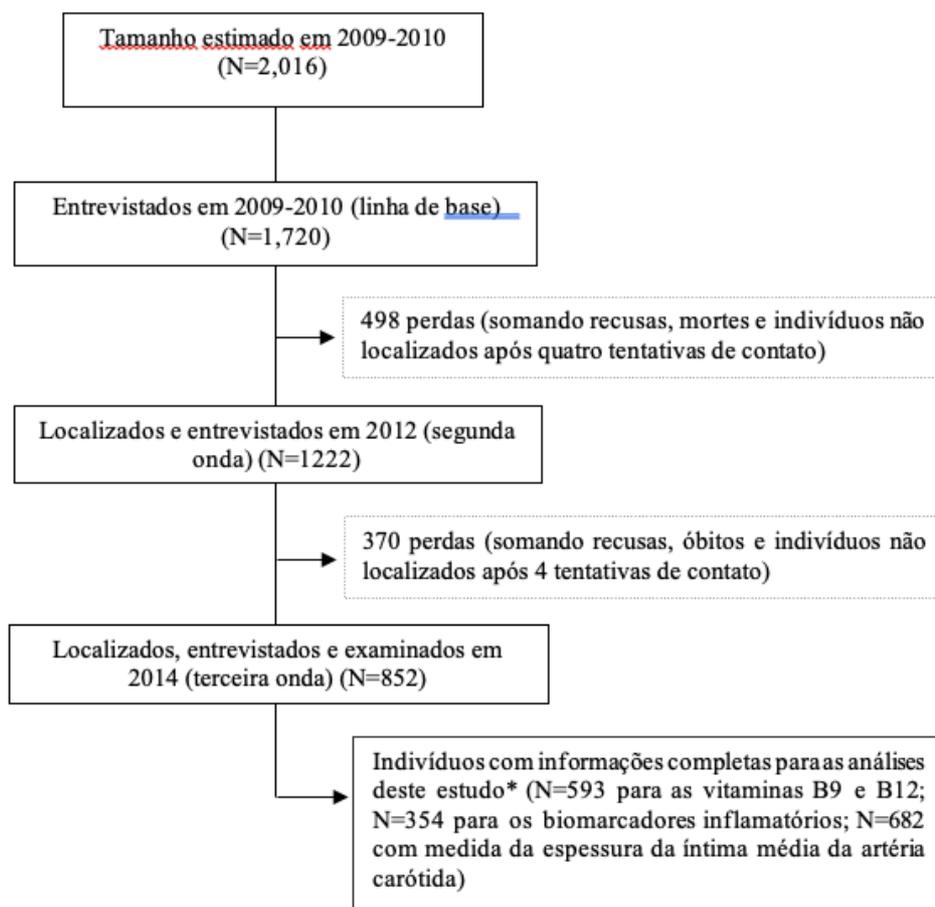
investigar condições de vida e de saúde em geral de adultos de Florianópolis. Florianópolis é a capital do estado de Santa Catarina, localizado no Sul do Brasil, e destaca-se nacionalmente por apresentar características semelhantes à de países de renda alta, como por exemplo sua baixa taxa de analfabetismo (2,1%) e seu alto Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (o terceiro melhor do Brasil; HDI-M= 0.847) (*United Nations Development*, 2010).

Cálculo do tamanho da amostra e processo de amostragem

O *software* EpiInfo versão 6.04 foi usado para calcular o tamanho da amostra do *EpiFloripa Adultos* na linha de base (2009-2010). Para o cálculo os parâmetros considerados foram: população de referência de 249,530 adultos de 20 a 59 anos; intervalo de confiança de 95%; prevalência de 50% para desfechos desconhecidos; erro amostral de 3,5pp; efeito de delineamento de 2,0 (devido à amostragem por conglomerados); percentual de perdas de 10%; mais um adicional de 15% para ajustes por fatores de confusão, perfazendo assim uma amostra estimada de 2016 adultos.

A amostragem foi realizada por conglomerados em dois estágios. No primeiro estágio, 63 dos 420 setores censitários urbanos de Florianópolis foram sistematicamente selecionados de acordo com a renda média mensal do chefe da família (R\$192,80 a R\$13.209,50; o equivalente a US\$113.41 a US\$7,770.29; em 2009 US\$1.00 era equivalente a R\$1.70). No segundo estágio foram selecionados os domicílios, 18 em cada setor censitário (1134 domicílios no total, com uma média de 1,7 adultos por domicílio). Todos os residentes de 20 a 59 anos foram considerados elegíveis, exceto aqueles acamados, amputados ou com problemas de saúde mental, considerando a limitação imposta por essas condições na obtenção das variáveis do estudo. Assim, 1,720 adultos foram efetivamente entrevistados em 2009-2010.

Em 2012 (segunda onda) a taxa de resposta foi de 71%, quando 1222 participantes foram localizados e re-entrevistados em seus domicílios. Na terceira onda, realizada em 2014, 852 participantes da coorte original foram avaliados nas dependências da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) visando complementar a entrevista do estudo com coleta de material biológico (amostras de sangue) e realização de exames de imagem (ultrassonografia de carótida). Na Figura 1 é apresentado o fluxograma de acompanhamentos da amostra do *EpiFloripa Adultos* em suas três ondas.



NOTA: Onda 1 – obtenção das variáveis sociodemográficas; Onda 2 – obtenção das variáveis dietéticas; Onda 3 - obtenção das variáveis de biomarcadores de inflamação e desfecho

Figura 1. Fluxograma de acompanhamento da amostra do estudo longitudinal *EpiFloripa Adultos* (ondas 2009-2010, 2012, 2014). Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Detalhes adicionais sobre os aspectos metodológicos do *EpiFloripa Adultos* poderão ser consultados em publicação prévia (BOING et al., 2014).

Aspectos Éticos

O *EpiFloripa Adultos* foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina na linha de base (parecer 351/2008) e na onda de 2012 (1.772/2011), e pelo CEPSH da Universidade do Estado de Santa Catarina em 2014 (parecer 724.824/2014).

Variáveis:

Desfecho

AS: desfecho categórico dicotômico gerado a partir da EIMC. A EIMC foi obtida dos participantes do estudo por meio de exame de ultrassonografia, usando aparelho Toshiba, modelo Viamo®, Japão, com transdutor linear de 7,5 MHz, e profundidade de 4 cm. As ultrassonografias foram realizadas em ambiente com luz semi-apagada e temperatura controlada, com indivíduos em decúbito dorsal, com a cabeça voltada para o lado oposto ao examinado. Após adquirir imagens bidimensionais da artéria carótida direita e esquerda (três medidas de cada), estas foram salvas e transferidas para um *software* específico para o laudo das imagens, seguindo o protocolo proposto por Stein e colaboradores (2008) publicado como “*The recommendations of the Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force*”. Neste estudo os valores da EIMC (média das medidas da IMC direita e IMC esquerda) estão apresentados em mm considerando-se como indicativos de AS aqueles com EIMC > 0,9 mm (MANCIA et al, 2007; PIEPOLI et al, 2016).

Exposições principais

Micronutrientes

1. *Vitamina B9*: exposição contínua em μg gerada a partir de dados do consumo alimentar da amostra em estudo. Os dados de consumo alimentar foram coletados em 2012 por meio de dois recordatórios de 24 horas (R24h) aplicados em dias não consecutivos, um de semana e outro de final de semana (Verly-Jr et al., 2012), seguindo o *Multiple Pass Method* (Conway et al., 2004). Após a coleta, as informações dos dois R24h foram inseridas no *software Nutrition Data System for Research*® (NDSR da Universidade de Minnesota, Mineápolis, Estados Unidos), seguindo uma padronização recomendada por Fisberg & Marchioni (2012) para inquéritos brasileiros. Do NDSR foi obtida a estimativa da ingestão alimentar de vitamina B9 em μg para cada participante em estudo, a qual foi ajustada no *software* Stata 14.0 (StataCorp, Texas, USA) pela variabilidade intraindividual, interindividual e pela ingestão média ajustada de energia (Dodd et al., 2006; Institute of Medicine, 2006; Willet, 1997; 2013).

2. *Vitamina B12*: exposição contínua em μg seguindo os mesmos procedimentos de obtenção da vitamina B9. Detalhes adicionais do processo de obtenção das variáveis de consumo alimentar e de seu processamento podem ser consultados em publicação prévia (Cembranel et al., 2017).

Biomarcadores de inflamação crônica de baixo grau

1. IL-6 (pg/mL): exposição contínua em pg/mL.
2. TNF- α (pg/mL): exposição contínua em pg/mL.
3. PCRus (mg/L): exposição contínua em mg/L.

A concentração sérica de cada um desses biomarcadores séricos de inflamação crônica de baixo grau foi obtida por citometria de fluxo, usando kit *Cytometric Bead Array (CBA) Human Inflammatory* (BS-Bioscience® - San Diego/CA/EUA). As concentrações de cada amostra foram calculadas usando o programa FCAP 78 array v.1.0.2 (BD-Biosciences®-Osasco/SP/Brasil). Destaca-se que as amostras de sangue foram coletadas após um período de 8-12 horas de jejum, seguindo protocolo padronizado do Hospital Universitário da UFSC (PRADO, GELBCKEL 2013) para coleta, estocagem (-80°C) e dosagem das concentrações séricas.

Co-variáveis

Após revisão da literatura (ACEVEDO et al., 2012; NASEH et al., 2016; KIANOUSH et al., 2017; JIN et al., 2018; DIAZ et al., 2019; ACOSTA-NAVARRO et al., 2019) foram adotadas como co-variáveis no presente estudo as variáveis sexo (feminino, masculino), idade (em anos completos), cor da pele autorreferida (branca, outras), escolaridade (em anos completos de estudo), renda familiar per capita em Reais (R\$), circunferência da cintura (cm), IMC (kg/m²), tabagismo (sim, não), atividade física (sim \geq 150 minutos/semana, não), colesterol LDL (em mg/dL) e índice HOMA (μ U/ml).

Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada no *software Stata 14.0* (StataCorp®, Texas, USA).

Para a descrição das variáveis categóricas em percentual utilizou-se o teste de Qui-Quadrado com Correção de Rao-Scott (RAO, SCOTT, 1981). As variáveis contínuas por sua vez encontram-se descritas como médias com seus respectivos desvio-padrão ou em mediana e intervalo-interquartil, de acordo com suas distribuições individuais. Box-plots também foram construídos a fim de ilustrar a distribuição média das exposições com seus limites máximo e mínimo para cada categoria da AS.

Para estimar a força de associação entre cada exposição e o desfecho em estudo utilizou-se a Regressão Logística em quatro modelos de análise: (1) Regressão Logística Bruta (OR bruta); (2) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo e idade; (3) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda e escolaridade; (4) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda, escolaridade, tabagismo, atividade física, circunferência da cintura, IMC, LDL-colesterol e índice HOMA. Após rodar cada comando de regressão foram aplicados os pacotes *probit* e *estat class* para respectivamente identificar o % de mudança do desfecho atribuído à exposição e a probabilidade de acerto do modelo.

Consideraram-se como estatisticamente significantes em todas as análises realizadas valores de $p < 0,05$. Destaca-se que todas as análises foram modeladas usando pesos amostrais, considerando o efeito do delineamento da amostra no *baseline* e a probabilidade de localização dos participantes em cada setor censitário (*cluster*) na segunda e na terceira ondas do estudo.

Resultados

Os dados para as análises deste estudo foram provenientes de uma subamostra da terceira onda do *EpiFloripa Adultos*. De acordo com a Tabela 1, é possível observar que mesmo diante a redução do tamanho da amostra durante o período de seguimento que as características sociodemográficas se mantiveram semelhantes nas três ondas, a exceção da renda familiar per capita que aumentou devido a inflação natural na passagem do tempo. Quanto ao desfecho em estudo, apesar de ter sido avaliado somente na terceira onda, sua prevalência se mostrou baixa na amostra avaliada, igual a 1,89% (IC95% 1,11-3,2) (dado não apresentado em tabelas).

Na Figura 2 é possível observar a distribuição média de cada exposição principal conforme as categorias da AS, com seus respectivos limites mínimo e máximo. Conforme esperado, observou-se uma ingestão média mais baixa das vitaminas B12 e B9, respectivamente, entre aqueles com AS (B12 e EIMC $\leq 0,9$ mm: média 3,02 μg ; B12 e EIMC $> 0,9$ mm: média 2,28 μg ; B9 e EIMC $\leq 0,9$ mm: média 341,04 μg ; B9 e EIMC $> 0,9$ mm: média 310,44 μg), assim como uma concentração sérica mais alta de IL-6 (IL-6 e EIMC $\leq 0,9$ mm: média 13,04 pg/mL; IL-6 e EIMC $> 0,9$ mm: média 13,21 pg/mL). Na direção contrária, as exposições TNF- α e PCRus apresentaram médias mais altas entre aqueles sem AS (TNF- α e EIMC $\leq 0,9$ mm: média 19,18 pg/mL; TNF- α e EIMC $> 0,9$

mm: média 14,11 pg/mL; PCRus e EIMC \leq 0,9 mm: média 2,80 mg/L; PCRus e EIMC $>$ 0,9 mm: média 2,36 mg/L).

A Tabela 2 apresenta os resultados das análises de associação brutas e ajustadas entre as exposições principais e a AS. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada nas análises envolvendo os modelos brutos, modelos 2 e modelos 3, com exceção dos modelos tendo as vitaminas B12 e B9 como exposições principais. Especificamente para a vitamina B12 foi possível observar que aumentos de 1 μ g na ingestão desta vitamina pela dieta se mostraram associados a uma redução na prevalência da aterosclerose subclínica de 75% no modelo bruto (OR 0,25, IC95% 0,09;0,71), de 70% no modelo 2 (OR 0,30, IC95% 0,10;0,90), de 74% no modelo 3 (OR 0,26, IC95% 0,07;0,94), e de 94% no modelo 4 (OR 0,06, IC95% 0,01;0,39). Para a vitamina B9 a direção das associações foi a mesma, porém indicando um efeito mais discreto de cada aumento de 1 μ g na ingestão desta vitamina pela dieta na redução da prevalência da AS: de 3% no modelo bruto (OR 0,97, IC95% 0,96;0,99), de 3% no modelo 2 (OR 0,97, IC95% 0,95;0,99), de 7% no modelo 3 (OR 0,93, IC95% 0,89;0,97), e de 6% no modelo 4 (OR 0,94, IC95% 0,90;0,98). Quanto as demais exposições, somente no modelo 4 foram encontradas associações estatisticamente significantes: observou-se uma probabilidade de aumentos de 13% na prevalência da AS para cada aumento de 1 pg/mL na concentração sérica de IL-6 (OR 1,13, IC95% 1,03;1,23); de 5% para cada aumento de 1 pg/mL na concentração sérica de TNF- α (OR 1,05, IC95% 1,01;1,09); e de 39% para cada aumento de 1 mg/L na concentração sérica de PCRus (OR 1,39, IC95% 1,02;1,89).

Conforme ainda a Tabela 2, foi possível identificar pelo modelo 4, que neste estudo, a vitamina B12 foi capaz de explicar 39,3% da variabilidade do desfecho, a vitamina B9 28%, a IL-6 36,4%, o TNF- α 30% e a PCRus 24,6%, evidenciando que ainda existem outros fatores além dos analisados envolvidos na etiologia do desfecho em estudo já que todos os modelos analisados apresentaram probabilidade de acerto de mais de 92%.

Discussão

De acordo com a literatura disponível até o momento, este é o primeiro estudo de base populacional em país de renda média a avaliar a relação entre a ingestão das vitaminas B9 e B12 com a AS determinada pela EIMC, assim como a associação de biomarcadores inflamatórios com este desfecho. De todos os resultados encontrados, destacamos como principais: 1) a evidência de que adultos com AS têm uma ingestão

média inferior das vitaminas B9 e B12 em relação àqueles sem este desfecho, fato que nas análises de associação permitiu constatar que aumentos na ingestão dietética destes micronutrientes contribuíram para a redução da probabilidade de AS; e 2) em relação a IL-6, ao TNF- α e a PCRus, nas análises de associação, individualmente, cada um desses três biomarcadores elevou a probabilidade da AS, com maior destaque para a PCRus.

Os resultados referentes as vitaminas B9 e B12, mostram-se consistentes com a literatura prévia (FERREIRA et al, 2019; SUN et al, 2016). Estudo transversal realizado no Brasil, com dados de uma amostra de 96 mulheres na menopausa, de 45 a 65 anos, comparou a ingestão média de vitamina B9 entre aqueles com EIMC $\leq 0,9$ mm e aqueles com $> 0,9$ mm, e encontrou que o grupo com EIMC $> 0,9$ mm possuía uma ingestão média de vitamina B9 17,32% menor em relação ao grupo com EIMC $\leq 0,9$ mm (EIMC $\leq 0,9$ mm ingestão média B9= 505,6 μ g, EIMC $> 0,9$ mm ingestão média B9= 418 μ g, p= 0,024) (FERREIRA et al, 2019). Em outro estudo conduzido na China (SUN et al., 2016), com 424 participantes saudáveis, com idade média de 53 anos, sem histórico de doenças cardiovasculares, pertencentes à coorte *Fangshan Family-based Ischemic Stroke Study In China* foi verificada uma correlação negativa entre a concentração plasmática da vitamina B12 e o aumento da EIMC (coeficiente de correlação -0,194; p=0,002). Nesta coorte indivíduos fazendo uso de suplementação de vitamina B12 foram excluídos, determinando-se assim a concentração plasmática decorrente exclusivamente da ingestão dietética. Destaca-se que apesar da concentração plasmática ser influenciada por fatores como a absorção intestinal, a qual diminui com a idade, a ingestão alimentar é a principal responsável por aumentar ou diminuir as concentrações séricas da vitamina B12 (GREEN, MILLER, 2022).

Fisiologicamente, as associações descritas podem ser explicadas pelo fato de as vitaminas B12 e B9 fazerem parte da via de remetilação do metabolismo intracelular da HCY, processo este, que ocorre quando a biodisponibilidade da metionina não atinge níveis suficientes para que aconteça a via de transulfuração (PUSCEDDU et al, 2020). A remetilação da HCY é dependente da vitamina B9, que em sua principal forma ativa no plasma, o 5-metilenotetrahidrofolato (5-MTHF), doa seu grupo metil para a HCY. Esta reação ocorre na presença de uma enzima derivada da cobalamina (vitamina B12), a metilcobalamina, que age como cofator da enzima metionina-sintetase, responsável pela transferência do grupo metil (VENÂNCIO, BURINI e YOSHIDA, 2010). A HCY, por sua vez, é apontada como indutora da disfunção endotelial. Este aminoácido é composto

por um grupo tiol que é facilmente oxidado, gerando espécies reativas de oxigênio que reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (OSTRAKHOVITCH, TABIBZADEH, 2018; LAI e KAN, 2015). O NO é uma das substâncias anti-aterogênicas no metabolismo humano e a principal substância vasodilatadora liberada pelo endotélio (BAHIA et al, 2004). A perda ou diminuição de sua biodisponibilidade pode desencadear a doença aterosclerótica. Os efeitos deletérios da diminuição da concentração do NO incluem perda da ação protetora do endotélio, aumento da vasoconstrição, inflamação e proliferação celular nas paredes dos vasos sanguíneos, quadro que contribui para o surgimento da AS (BAHIA et al, 2004). Esta evidência é corroborada por meio de estudo transversal realizado na Alemanha, com 75 participantes saudáveis, recrutados aleatoriamente (homens e mulheres), com idade média de 49 anos, no qual foi observada associação significativa entre a elevação da concentração plasmática de HCY e o aumento da EIMC ($R= 0,4729$; $p < 0,0001$) (WILLINEK et al, 2000).

Paralelamente aos achados para as vitaminas B9 e B12, os resultados deste estudo para os biomarcadores inflamatórios também se mostram alinhados à literatura prévia (OJIMA et al, 2020; PUZ e BAL, 2017; LEE et al, 2007; MOTTA et al, 2013; GOKULAKRISHNAN, DEEPA e MOHAN, 2008). Estudo conduzido por Lee et al. (2007) nos EUA, com amostra de 732 indivíduos adultos maiores de 40 anos, residentes no sul da Califórnia e pertencentes a coorte *Rancho Bernardo Study*, encontrou que a concentração plasmática da IL-6 e da PCRus após ajuste para fatores de confusão (idade, sexo, IMC, pressão sistólica, triglicerídeos, glicemia, colesterol total, diabetes, hipertensão, exercício físico, tabagismo e uso de estrogênio) associaram-se positivamente à EIMC (IL-6 $\beta= 0,159$, $p < 0,01$; PCRus $\beta= 0,135$, $p < 0,05$). Em outro estudo, conduzido na Índia, em Madras, a quarta maior cidade do país, com 450 participantes acima de 20 anos ($n= 150$ com glicemia normal, $n= 150$ com tolerância a glicose reduzida e $n= 150$ com DM2), pertencentes ao estudo epidemiológico *Chennai Urban Rural Epidemiology Study* (CURES), observou-se associação entre a PCRus e a EIMC ($\beta= 0,025$; $p= 0,003$), bem como, entre o TNF- α e este desfecho ($\beta= 0,050$; $p= 0,001$) (GOKULAKRISHNAN, DEEPA e MOHAN, 2008). Em outro estudo, realizado no Japão, com 10.035 participantes com idades entre 45 e 67 anos, foi identificada associação entre a PCRus e a AS, porém com um valor inferior ao deste estudo e sem significância estatística (OR 1,01; $p=0,8$). Este resultado, apesar de se mostrar na mesma direção dos nossos resultados, não foi significativo devido as características da amostra (de não base

populacional) e a metodologia de análise adotada (o ajuste da PCRus foi feito apenas pela idade) (OJIMA et al., 2020).

De acordo com a literatura científica, a ação desses biomarcadores pró-inflamatórios no desenvolvimento e progressão da AS pode ser compreendida por meio de diferentes mecanismos. A IL-6 relaciona-se à quimiotaxia e a mitogênese para as células musculares lisas, além de possuir a capacidade de estimular a produção hepática da PCRus e de regular a expressão de outras citocinas inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1) e o TNF- α (MOTTA et al, 2013). Na mesma direção, a PCRus induz a expressão de moléculas de adesão e proteína quimiotática de monócitos do tipo 1, o que contribui para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose (MOTTA et al, 2013). Por fim, o TNF- α pode contribuir para o aumento da placa aterosclerótica por meio da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), redução do óxido nítrico (NO), além do aumento da permeabilidade do endotélio (URSCHEL, CICHA, 2015).

Tendo por base esses conhecimentos, e considerando que a dieta do tipo ocidental pode implicar tanto na deficiência dos micronutrientes em estudo (vitaminas B9 e B12), quanto elevar o risco de processos inflamatórios que culminam com a elevação da IL-6, do TNF- α e da PCRus, faz-se importante a discussão do quanto esse fator de risco modificável pode ser manejado na perspectiva de melhorar as exposições em estudo e consequentemente minimizar o risco de desfechos cardiovasculares (MOUBARAC et al., 2013; BUTJOR et al., 2021). Estudo realizado no Brasil, com dados provenientes da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 1987-1988, 1995-1996, 2002-2003, 2008-2009, por exemplo, evidenciou declínios significativos na participação calórica de alimentos in natura e minimamente processados na dieta dos brasileiros, ao mesmo tempo em que registrou um aumento exponencial da tendência de participação de produtos prontos para consumo (ultraprocessados), independente da classe de renda em todo o período analisado (MARTINS et al., 2013). Esta tendência nacional está alinhada com dados mundiais, que evidenciam uma alta prevalência de inadequação na ingestão dietética dos micronutrientes como cálcio, ferro, vitamina A, folato, zinco, riboflavina e vitamina B12 conforme aumento do consumo de ultraprocessados (BEAL et al., 2017). Além disso, o aumento do consumo de ultraprocessados contribui não somente para a redução da ingestão dos micronutrientes essenciais da dieta, como também, para o aumento da ingestão de gorduras do tipo saturada e trans, sódio e açúcar de adição (MOUBARAC et al., 2013; BUTJOR et al., 2021), componentes dietéticos estes diretamente associados ao

maior risco de doenças cardiovasculares, conforme registrado por um grande estudo de coorte de base populacional na França (OR 1,12 IC95% 1,05;1,20) com amostra de 105.159 participantes com idade média de 42,7 anos, e após 5,2 anos de acompanhamento (SROUR et al., 2019). Complementarmente a esses resultados, outro estudo no Brasil, após a realização de uma modelagem cardiovascular, inferiu que em um cenário ideal de redução de 50% no consumo de ultraprocessados, poder-se-ia chegar no ano de 2030 a uma redução de cerca de 44.190 (IC95% 37.570;51.240) mortes relacionadas a este desfecho (MOREIRA et al., 2018).

Frente ao exposto, vemos que os resultados do presente estudo se mostram promissores da perspectiva da prevenção da AS pela dieta. Todavia, por se tratarem de resultados preliminares, destaca-se que não é recomendada a suplementação das vitaminas B12 e B9 para a população em geral, haja vista que a ingestão destas e de outras vitaminas deve ser feita primordialmente pela alimentação, sobretudo porque autores como Mozzaffarian e Ludwig (2010) e Willett e Skerret (2005) sugerem que a suplementação não possui os mesmos efeitos protetores da alimentação, devendo ser utilizada somente em casos específicos, com acompanhamento médico e avaliação nutricional, evitando-se a suplementação indiscriminada.

Como limitações do presente estudo, destacam-se: o delineamento transversal, que limitou a possibilidade de determinação de causalidade nas associações testadas; a prevalência do desfecho que foi baixa, fato que também limitou em parte as associações testadas, como por exemplo, a não análise das exposições como variáveis categóricas; e, os dados dietéticos, considerando que na aplicação dos dois recordatórios alimentares de 24 horas não foi utilizado álbum fotográfico de alimentos e bebidas para um relato mais preciso das porções consumidas por parte dos participantes. Todavia, como meio de enfrentar tal limitação, destacamos o uso do *Multiple Pass Method*, assim como todos os cuidados metodológicos adotados desde a etapa de coleta do dados até a obtenção das estimativas da ingestão vitamínica, a saber, tabulação dos dados dos R24h no NDSR com padronização para inquéritos brasileiros, a estimativa e extração da composição nutricional baseada na tabela da USDA, mais ajustes das estimativas pela variabilidade intraindividual, interindividual e ingestão energética. Apesar dessas limitações, destacamos todos os cuidados metodológicos adotados nas três ondas do Estudo EpiFloripa Adultos para a obtenção dos dados analisados, assim como o ineditismo das

associações testadas no Sul global tendo por base dados de uma amostra de base populacional.

Considerações finais

O aumento da mortalidade causada pelas DCV evidencia a necessidade de execução de pesquisas com objetivo de identificar fatores de risco e propor novos métodos preventivos. Deste modo, a realização deste estudo confirmou as hipóteses iniciais e apresentou a relação entre a ingestão inadequada das vitaminas B9 e B12, assim como, a elevação dos biomarcadores de inflamação e a AS. Estes resultados necessitam de mais investigação por novos estudos, entretanto, já demonstram grande relevância para a saúde pública, visto que, comparado ao alto custo para o estado relacionado às diversas manifestações das DCV, o manejo da alimentação de modo a promover o maior consumo destas vitaminas, coloca-se como uma estratégia viável e eficiente.

Referências

ACEVEDO, M.; et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. **Revista médica de Chile**, v. 140, n. 8, p. 969–976, 2012. DOI: 10.4067/S0034-98872012000800001. Disponível em:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000800001.

Acesso em: 29 set. 2021

ACOSTA-NAVARRO, J.C.; et al. Consumption of animal-based and processed food associated with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis biomarkers in men. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 1, p. 43–50, 2019.

DOI:10.1590/1806-9282.65.1.43. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/ramb/a/K8vpfnxfkgGLXWMbLTPkSvd/abstract/?lang=en>.

Acesso em: 29 set. 2021

AL RIFAI, M.; et al. The prevalence and correlates of subclinical atherosclerosis among adults with low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSABrasil). **Atherosclerosis**, v. 274, p. 61-66, 2018. DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29751286/>. Acesso em: 03 dez. 2021

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Atherosclerosis**. 2020. Disponível em:

<https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/atherosclerosis>

BAHIA, L. et al. Endotélio e aterosclerose. **Rev SOCERJ**, v. 17, n. 1, p. 26, 2004.

Disponível em:

http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2004_01/a2004_v17_n01_art03.pdf. Acesso em: 03 dez. 2021

BEAL, T. et al. Global trends in dietary micronutrient supplies and estimated prevalence of inadequate intakes. **PLOS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0175554, 11 abr. 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0175554>. Acesso em: 03 dez. 2021

BOING, A. C. et al. EpiFloripa Health Survey: the methodological and operational aspects behind the scenes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 1, p. 147–162, mar. 2014. DOI: 10.1590/1415-790X201400010012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/Jh6pRBJThdRvhgvmqkgF7f/?lang=en>. Acesso em:

BUJTOR, M. Can dietary intake protect against low-grade inflammation in children and adolescents? **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 18, p. 100369, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354621001721>. Acesso em: 01 dez. 2021

CEMBRANEL, F. et al. Relação entre consumo alimentar de vitaminas e minerais, índice de massa corporal e circunferência da cintura: um estudo de base populacional com adultos no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 12, 18 dez. 2017. DOI:10.1590/0102-311X00136616. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/XVYqc8Djg93srLMxdmNj8zh/abstract/?lang=en>. Acesso em: 03 out. 2021

CHAUDURI, J.R; et al. Association of Serum 25-hydroxyvitamin D in Carotid Intimamedia Thickness: A Study from South India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 20, n. 3, p. 242-247, 2017. DOI: 10.4103/aian.AIAN_37_17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5586119/>. Acesso em: 03 dez. 2021

CONWAY, J. M.; INGWERSEN, L. A.; MOSHFEGH, A. J. Accuracy of dietary recall using the USDA five-step multiple-pass method in men: an observational validation study. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 104, n. 4, p. 595–603, abr. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15054345/>. Acesso em: 03 nov. 2021

DIAZ, K. M.; et al. Sedentary behavior and subclinical atherosclerosis in African Americans: cross-sectional analysis of the Jackson heart study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 31-40, 2016. DOI:10.1186/s12966-016-0349-y . Disponível em: <https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-016-0349-y>. Acesso em: Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/365/bmj.11451>>. Acesso em: 13 jan. 2022

DODD, K. W. et al. Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: a review of the theory. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 106, n. 10, p. 1640–1650, out. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000197/>. Acesso em: 15 jan. 2022

FERNÁNDEZ-FRIERA L.; et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. **Circulation**, v. 131, n. 24, p. 2104-13, 2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882487/>. Acesso em: 13 jan. 2022

FERREIRA, L. L. et al. Dietary intake of isoflavones is associated with a lower prevalence of subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women: cross-sectional study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 32, n. 6, p. 810–818, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jhn.12683>. Acesso em: 13 jan. 2022

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L. **Manual de avaliação do consumo alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA)**. São Paulo: FSP/USP, 2012. Disponível em: <http://colecoes.sibi.usp.br/fsp/items/show/2419>. Acesso em: 19 jan. 2022

GJØDESEN, C.U.; et al. Associations between vitamin D status and atherosclerosis among Inuit in Greenland. **Atherosclerosis**, v. 268, p. 145-151, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227867/>. Acesso em: 27 abr. 2022

GOKULAKRISHNAN, K.; DEEPA, R.; MOHAN, V. Association of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) with carotid intimal medial thickness in subjects with different grades of glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-31). **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 7–8, p. 480–485, maio 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328265/>. Acesso em: 13 out. 2022

GREEN, R.; MILLER, J. W. Chapter Fifteen - Vitamin B12 deficiency. Em: LITWACK, G. (Ed.). **Vitamins and Hormones**. Vitamin B12. [s.l.] Academic Press, 2022. v. 119, p. 405–439. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0083672922000309?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mai. 2022

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes: the essential guide to nutrient requirements**. Washington (DC): National Academy Press; 2006. Disponível em: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf. Acesso em: 13 dez. 2022

JAFFER, F. et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 22, p. 849–854, 1 maio 2002. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.atv.0000012662.29622.00>. Acesso em: 24 jan. 2022

JIN, Y.; et al. Association between Obesity and Carotid Intima-Media Thickness in Korean Office Workers: The Mediating Effect of Physical Activity. **BioMed Research**

International, p.1–10, 2018. DOI:10.1155/2018/4285038. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4285038/>. Acesso em: 24 jan. 2022

KAUL S.; et al. Prevalence and risk factors of carotid intima-media thickness in asymptomatic individual subjects in a tertiary care center in India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 18, n. 4, p. 430-434, 2015. DOI: 10.4103/0972-2327.165481. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683883/>. Acesso em: 24 jan. 2022

KIANOUSH, S.; et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). **J Am Heart Assoc.**, v. 6, n. 6, p. 1-15, 2017. DOI: 10.1161/JAHA.116.005088. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647689/>. Acesso em: 24 jan. 2022

LAI, W. K. C.; KAN, M. Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 67, n. 1, p. 1–12, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201664/>. Acesso em: 24 jan. 2022

LAINING, S.T.; et al. Subclinical atherosclerosis and obesity phenotypes among Mexican Americans. **J Am Heart Assoc.**, v. 4, n. 3, p. 1-10, 2015. DOI:10.1161/JAHA.114.001540. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392436/>. Acesso em: 24 jan. 2022

LEE, W.-Y. et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein with subclinical carotid atherosclerosis (the Rancho Bernardo Study). **The American Journal of Cardiology**, v. 99, n. 1, p. 99–102, 1 jan. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17196470/>. Acesso em: 26 jan. 2022

MANCIA G.; et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **J Hypertens.**, v. 25, N. 6, p. 1105-1187, 2007. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563527/>. Acesso em: 26 jan. 2022

MARTINS, A. P. B. et al. Participação crescente de produtos ultraprocessados na dieta brasileira (1987-2009). **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 656–665, ago. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/VxDyNppnrq8vv6jQtZfSsRP/?lang=pt>. Acesso em: 23 mai. 2022

MIN, X. et al. Serum Cytokine Profile in Relation to the Severity of Coronary Artery Disease. **BioMed Research International**, v. 2017, p. e4013685, 2 mar. 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/4013685/>. Acesso em: 12 jan. 2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dia Nacional de Prevenção e Controle do Colesterol**. Brasília (DF); 2020. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/component/content/article?id=3264>. Acesso em: 23 fev. 2022

MOHAMMADZADEH, V.; et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical atherosclerosis in healthy population. **Current Journal of Neurology**, v. 19, n. 2, p. 53-8, 2020. DOI:10.18502/cjn.v19i2.4941. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874889/>. Acesso em: 25 abr. 2022

MOREIRA, P. V. et al. Effects of reducing processed culinary ingredients and ultra-processed foods in the Brazilian diet: a cardiovascular modelling study. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 181–188, jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885137/>. Acesso em: 12 fev. 2022

MOTTA, N. A. V. DA et al. Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêuticas. **Rev. bras. cardiol. (Impr.)**, p. 390–399, 2013. Disponível em: http://isao.med.br/artigos/artigos/2013-Inflamacao_e_Aterosclerose.pdf. Acesso em: 23 nov. 2022

MOUBARAC, J.-C. et al. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. **Public Health Nutrition**, v. 16, n. 12, p. 2240–2248, dez. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23171687/>. Acesso em: 02 abr. 2022

MOZAFFARIAN, D.; LUDWIG, D. S. Dietary guidelines in the 21st century--a time for food. **JAMA**, v. 304, n. 6, p. 681–682, 11 ago. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20699461/>. Acesso em: 04 mai. 2022

NASEH, G.; et al. Comparison of Carotid Intima-media Thickness in Hypertensive Patients and Control Group. **J Cardiovasc Echogr.**, v. 26, n. 2, p. 48-51, 2016. DOI: 10.4103/2211-4122.183749. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224654/>. Acesso em: 03 mar. 2022

OJIMA, S. et al. Association of risk factors for atherosclerosis, including high-sensitivity C-reactive protein, with carotid intima-media thickness, plaque score, and pulse wave velocity in a male population. **Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension**, v. 43, n. 5, p. 422–430, maio 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980747/>. Acesso em: 04 fev. 2022

OSTRAKHOVITCH, E. A.; TABIBZADEH, S. Homocysteine and age-associated disorders. **Ageing Research Reviews**, v. 49, p. 144–164, jan. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163718300771?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021

PIEPOLI, M.F.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). **European Heart Journal**, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, 2016. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952>. Acesso em: 04 mai. 2022

PRADO, M.L., GELBCKE, F.L. **Fundamentos para o cuidado profissional de enfermagem**. 3ª edição. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Editora Progressiva,

2013. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/wp-content/uploads/2019/02/e-book-Fundamentos-da-Enfermagem-3.pdf>. Acesso em: 06 jan. 2022

PUSCEDDU, I. et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. **European Journal of Nutrition**, v. 59, 1 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230054/>. Acesso em: 01 abr. 2022

PUZ, P.; LASEK–BAL, A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. **Atherosclerosis**, v. 263, p. 97–103, 1 ago. 2017. Disponível em: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(17\)30257-5/fulltext#relatedArticles](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(17)30257-5/fulltext#relatedArticles). Acesso em: 04 out. 2021

RAO, J. N. K.; SCOTT, A. J. The Analysis of Categorical Data from Complex Sample Surveys: Chi-Squared Tests for Goodness of Fit and Independence in Two-Way Tables. **Journal of the American Statistical Association**, v. 76, n. 374, p. 221–230, jun. 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.2307/2287815>. Acesso em: 04 dez. 2021

RICCIONI, G.; et al. Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Study. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.**, v. 16, n. 3, p. 351-357, 2009. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328325d807. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384236/>. Acesso em: 15 dez. 2021

SONG, P.; et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 5, p. 721–729, 2020. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30117-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30117-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30117-0/fulltext). Acesso em: 17 nov. 2022

SROUR, B. et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). **BMJ**, v. 365, p. 11451, 29 maio 2019.

STEIN, J. H. et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 21, n. 2, p. 93–111, fev. 2008. DOI:10.1016/j.echo.2007.11.011. Disponível em: <https://www.onlinejase.com/action/showPdf?pii=S0894-7317%2807%2900818-8>.

SU, T.C; et al. Application of Intima-media Thickness and Early Atherosclerosis at Carotid Arteries as a Window for Cardiovascular Diseases in Preventive Cardiology. **Journal of Medical Ultrasound**, v. 15, n. 2, p. 112–125, 2007. DOI: 10.1016/s0929-6441(08)60029-6. Disponível em: <https://scholars.lib.ntu.edu.tw/handle/123456789/519771>. Acesso em: 24 mai. 2022

SUN, K. et al. Associations between homocysteine metabolism related SNPs and carotid intima-media thickness: a Chinese sib pair study. **Journal of Thrombosis and**

Thrombolysis, v. 43, n. 3, p. 401–410, 2017. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822905/>. Acesso em: 18 jan. 2022

TORRES N.; et al. Nutrition and Atherosclerosis. **Arch Med Res.**, v. 46, n. 5, p. 408-416, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amr.2013.05.001>. Acesso em: 29 set. 2021

United Nations Development (PNUD) (2010) Atlas of Human Development in Brazil. **Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M)**. Profile of the

Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. Disponível em:

<https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>. Acesso em: 29 set. 2021

URSCHEL, K.; CICHA, I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. **International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research**, v. 7, p. 9–25, 9 jul. 2015. Disponível em:

<https://www.dovepress.com/tnf-alpha-in-the-cardiovascular-system-from-physiology-to-therapy-peer-reviewed-fulltext-article-IJICMR>. Acesso em: 29 set. 2021

VARLETA, P.; et al. Aterosclerosis subclínica en población de riesgo cardiovascular bajo y moderado por Framingham chileno. **Revista médica de Chile**, v. 144, n. 1, p. 30–38, 2016. DOI:10.4067/s0034-98872016000100005. Disponível em:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000100005. Acesso em: 29 set. 2021

Acesso em: 29 set. 2021

VENÂNCIO, L. DE S.; BURINI, R. C.; YOSHIDA, W. B. Tratamento dietético da hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 9, n. 1, p. 28–41, 2010. Disponível em:

<https://www.redalyc.org/pdf/2450/245016483004.pdf>. Acesso em: 29 set. 2021

VERLY, E. et al. Precision of usual food intake estimates according to the percentage of individuals with a second dietary measurement. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, n. 7, p. 1015–1020, jul. 2012. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22889632/>. Acesso em: 01 mar. 2022

WILLET, W. C. **Nutritional Epidemiology**. 3. ed, New York Oxford University Press, 2013. Disponível em: <https://www.worldcat.org/title/nutritional-epidemiology/oclc/1041641943>. Acesso em: 01 mar. 2022

Acesso em: 01 mar. 2022

WILLET, W. C.; SKERRETT, P. J. **Eat, Drink, and Be Healthy**. Free Press, 2005.

Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/2005/07/07/eat-drink-and-be-healthy/>. Acesso em: 01 mar. 2022

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220-1228, 1997. DOI:10.1093/ajcn/65.4.1220S. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9094926/>. Acesso em:

WILLINEK, W. A. et al. High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. **Journal of Hypertension**, v. 18, n. 4, p. 425–430, abr. 2000. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10779093/>. Acesso em: 01 mar. 2022

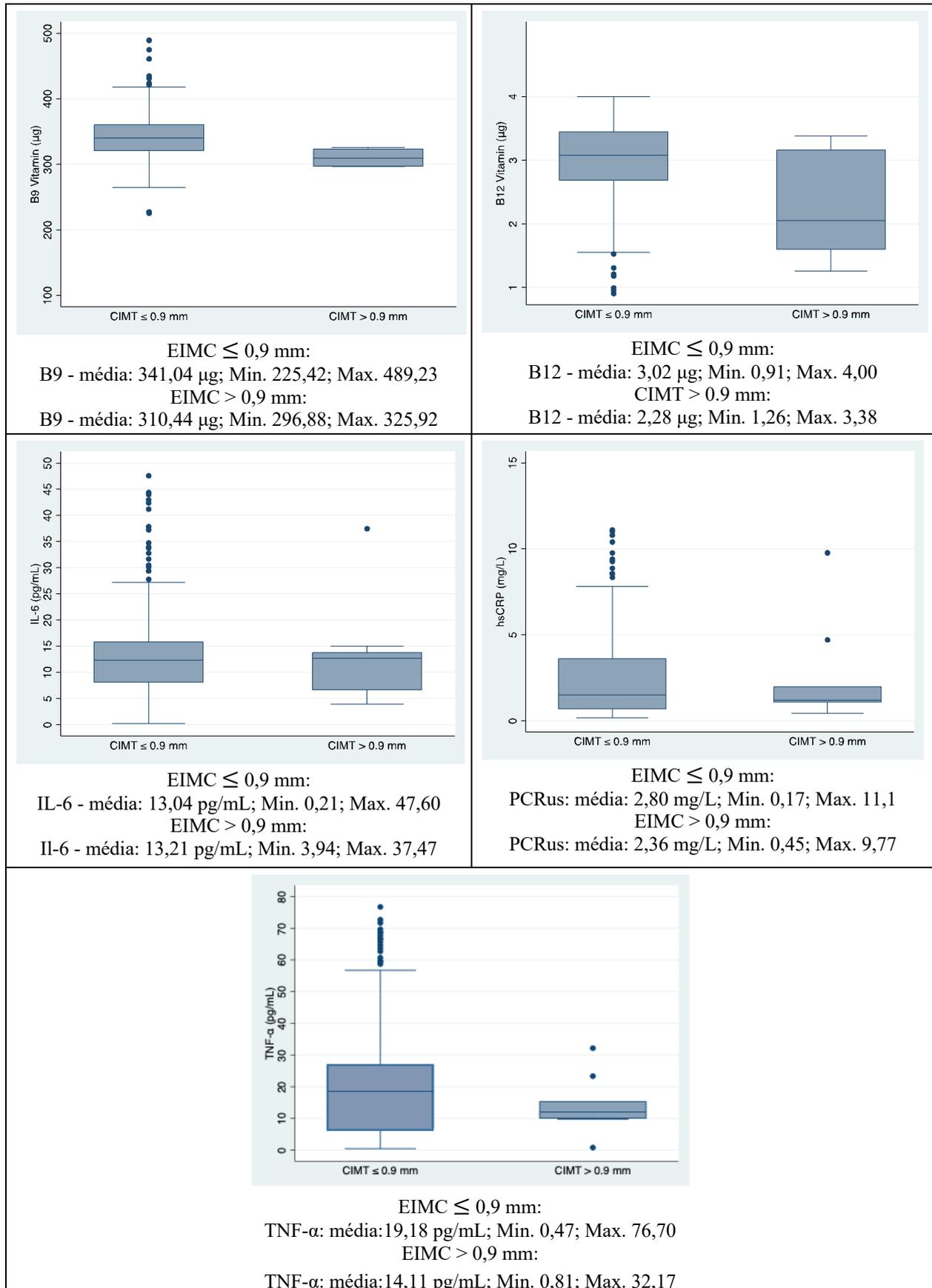
Tabela 1 - Comparação das características da amostra entre a linha de base (2009-2010) e os segmentos de 2012 e 2014. Estudo longitudinal EpiFloripa Adultos, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Características	Entrevistados na linha de base (N=1720)	Entrevistados em 2012 (N=1222)	Entrevistados em 2014 (N=852)
Sexo (feminino) - %	55,8	57,3	57,5
Idade (anos) - Média±DP	38,0±11,6	41,9±11,3	44,7±11,4
Cor da pele (branca) - %	89,6	84,0	89,4
Escolaridade (anos de estudo) - Média±DP	11,7±4,6	11,7±4,7	12,9±5,6
Renda familiar per capita (em R\$) - Mediana (p25-p75)	875(500-1733)	1125(667-2050)	1500(793-3000)

DP = Desvio-padrão;

R\$ = moeda brasileira (US\$1,00 equivalente a R\$1,70 in 2009, e R\$2,16 em 2014);

p25-p75 = intervalo interquartil



Nota: CIMENT = EIMC

Figura 2. Box plots da distribuição das vitaminas B12, B9 e dos biomarcadores de inflamação segundo categorias da aterosclerose subclínica. Estudo EpiFloripa Adultos, subamostra da terceira onda, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Tabela 2 - Odds ratio bruta e ajustada entre as vitaminas B12 e B9, os biomarcadores de inflamação e a aterosclerose subclínica (AS). Estudo EpiFloripa Adultos, subamostra da terceira onda, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Exposições	Aterosclerose Subclínica			
	OR bruta (IC95%) Modelo 1	OR ajustada (IC95%) Modelo 2	OR ajustada (IC95%) Modelo 3	OR ajustada (IC95%) Modelo 4
Vitamina B9 (µg)	0,97 (0,96;0,99)	0,97 (0,95;0,99)	0,93 (0,89;0,97)	0,94(0,90;0,98)
				§
<i>p-value</i>	0,002	0,001	0,001	0,009
<i>Pseudo R2</i>	8,9	18,3	36,1	28,0
<i>Correctly classified</i>	99,3%	99,0%	96,0%	92,9%
Vitamina B12 (µg)	0,25 (0,09;0,71)	0,30 (0,10;0,90)	0,26 (0,07;0,94)	0,06 (0,01;0,39)
<i>p-value</i>	0,010	0,038	0,002	<0,001
<i>Pseudo R2</i>	12,1	7,92	16,2	39,3
<i>Correctly classified</i>	97,9%	98,1%	98,1%	97,7%
IL-6 (pg/mL)	1,01 (0,95;1,06)	1,04 (0,97;1,12)	1,05 (0,97;1,14)	1,13(1,03;1,23)
				†
<i>p-value</i>	0,852	0,228	0,215	0,009
<i>Pseudo R2</i>	0,1	2,8	9,1	36,4
<i>Correctly classified</i>	96,9%	97,8%	97,8%	98,1%
TNF-α (pg/mL)	1,00 (0,98;1,03)	1,02 (0,97;1,07)	1,02 (0,97;1,08)	1,05(1,01;1,09)
				‡
<i>p-value</i>	0,853	0,406	0,409	0,013
<i>Pseudo R2</i>	0,1	1,5	7,5	30,0
<i>Correctly classified</i>	96,8%	97,8%	97,8%	97,1%
PCRus (mg/L)	0,98 (0,78;1,23)	1,19 (0,83;1,69)	1,17 (0,79;1,73)	1,39(1,02;1,89)
				†
<i>p-value</i>	0,848	0,336	0,422	0,038
<i>Pseudo R2</i>	0,2	3,9	7,4	24,6
<i>Correctly classified</i>	97,2%	97,7%	97,7%	98,0%

Modelo1 = OR bruta;

Modelo2 = OR ajustada por sexo e idade;

Modelo3 = OR ajustada por sexo, idade, renda e escolaridade;

Modelo4 = OR ajustada por sexo, idade, renda, escolaridade, tabagismo, atividade física, LDL-colesterol, circunferência da cintura, IMC e índice HOMA;

§ Modelo4 = OR ajustada por sexo, idade, renda, escolaridade e tabagismo.

† Modelo4 = OR ajustada por sexo, idade, renda, escolaridade, tabagismo, atividade física, circunferência da cintura, IMC e índice HOMA;

‡ Modelo4 = OR ajustada por sexo, idade, renda, escolaridade, tabagismo, atividade física, circunferência da cintura e índice HOMA.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da mortalidade causado pelas DCV evidencia a necessidade de execução de pesquisas com objetivo de identificar fatores de risco e propor novos métodos preventivos. Deste modo, a realização deste estudo confirmou as hipóteses iniciais, evidenciando associação entre a ingestão inadequada das vitaminas B9 e B12, assim como dos biomarcadores de inflamação elevados com a AS. Estes resultados carecem de confirmação por novos estudos, no entanto, já demonstram grande relevância para a saúde pública, visto que, comparado ao alto custo para o estado relacionado às diversas manifestações das DCV, o manejo da alimentação de modo a promover o maior consumo destas vitaminas e prevenir a inflamação, coloca-se como uma estratégia viável e eficiente.

Destacamos ainda que a realização deste trabalho foi acompanhada de grande desenvolvimento pessoal e profissional. A estruturação do projeto resgatou aprendizados adquiridos ao longo da graduação, assim como, apresentou novos conceitos, ferramentas e conhecimento relacionados a pesquisa, enriquecendo toda a trajetória de execução.

Para além do trabalho relacionado à estruturação do projeto, a compreensão da importância das pesquisas relacionadas à saúde coletiva trouxe enorme contribuição e desejo de seguir participando do desenvolvimento científico.

6. REFERÊNCIAS

ACEVEDO, M.; et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. **Revista médica de Chile**, v. 140, n. 8, p. 969–976, 2012. DOI: 10.4067/S0034-98872012000800001. Disponível em:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000800001.

Acesso em: 29 set. 2021

ACOSTA-NAVARRO, J.C.; et al. Consumption of animal-based and processed food associated with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis biomarkers in men. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 1, p. 43–50, 2019.

DOI:10.1590/1806-9282.65.1.43. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/ramb/a/K8vpfnxfkgGLXWMBLTPkSvd/abstract/?lang=en>.

Acesso em: 29 set. 2021

AL RIFAI, M.; et al. The prevalence and correlates of subclinical atherosclerosis among adults with low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSABrasil). **Atherosclerosis**, v. 274, p. 61-66, 2018. DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29751286/>. Acesso em: 03 dez. 2021

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Atherosclerosis**. 2020. Disponível em:

<https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/atherosclerosis>.

Acesso em: 03 mai. 2022

AMIN, M. N. et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. **SAGE Open Medicine**, v. 8, p. 2050312120965752, 1 jan. 2020.

Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050312120965752>. Acesso

em: 25 abr. 2022

BAHIA, L. et al. Endotélio e aterosclerose. **Rev SOCERJ**, v. 17, n. 1, p. 26, 2004.

Disponível em:

http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2004_01/a2004_v17_n01_art03.pdf. Acesso

em: Acesso em: 03 dez. 2021

BARROSO, W. K. S.; et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2020. DOI: 10.36660/abc.20201238. Disponível

em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.

Acesso em: Acesso em: 03 mai. 2022

BERTONI, A. G.; et al. The Association Between Physical Activity and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 4, p. 444–454, 2008. DOI: 10.1093/aje/kwn350. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075250/>. Acesso em: 13 mar. 2022

CHAUDURI, J.R.; et al. Association of Serum 25-hydroxyvitamin D in Carotid Intimamedia Thickness: A Study from South India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 20, n.

3, p. 242-247, 2017. DOI: 10.4103/aian.AIAN_37_17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5586119/>. Acesso em: Acesso em: 03 dez. 2021

CHEVLI, P.A.; et al. Alcohol consumption and subclinical atherosclerosis among South Asians: Findings from the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 30, n. 1, p. 123-131, 2020. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753783/>. Acesso em: Acesso em: 23 mai. 2022

DIAZ, K. M.; et al. Sedentary behavior and subclinical atherosclerosis in African Americans: cross-sectional analysis of the Jackson heart study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 31-40, 2016. DOI:10.1186/s12966-016-0349-y . Disponível em: <https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-016-0349-y>. Acesso em: 13 jan. 2022

EICKEMBERG M., et al. Indicators of Abdominal Adiposity and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 3, p. 220-227, 2019. DOI:10.5935/abc.20180273. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/YKnKHLnNN6B79CGdqPFwQqR/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 12 mar. 2022

GAN, W.; et al. Genetic Predisposition to Type 2 Diabetes and Risk of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases Among 160,000 Chinese adults. **Diabetes**, v. 68, n. 11, p. 2155-2164, 2019. DOI: 10.2337/db19-0224. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399431/>. Acesso em: 15 fev. 2022

GJØDESEN, C.U.; et al. Associations between vitamin D status and atherosclerosis among Inuit in Greenland. **Atherosclerosis**, v. 268, p. 145-151, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227867/>. Acesso em: 27 abr. 2022

GOKULAKRISHNAN, K.; DEEPA, R.; MOHAN, V. Association of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) with carotid intimal medial thickness in subjects with different grades of glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-31). **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 7-8, p. 480-485, maio 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328265/>. Acesso em: 13 out. 2021

GOTSMAN, I. et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: Indicators of an active inflammatory burden? **The Israel Medical Association journal : IMAJ**, v. 10, p. 494-8, 1 ago. 2008. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/23218271_Serum_cytokine_tumor_necrosis_factor_alpha_and_interleukin-6_associated_with_the_severity_of_coronary_artery_disease_Indicators_of_an_active_inflammatory_burden. Acesso em: 29 out. 2021

JIN, Y.; et al. Association between Obesity and Carotid Intima-Media Thickness in Korean Office Workers: The Mediating Effect of Physical Activity. **BioMed Research International**, p.1–10, 2018. DOI:10.1155/2018/4285038. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4285038/>. Acesso em: 24 jan. 2022

JOHNSON, H.M.; et al. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. **Stroke**, v. 38, n. 3, p. 900-905, 2007. DOI: 10.1161/01.STR.0000258003.31194.0a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17272779/>. Acesso em: 19 mar. 2022

KAUL S.; et al. Prevalence and risk factors of carotid intima-media thickness in asymptomatic individual subjects in a tertiary care center in India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 18, n. 4, p. 430-434, 2015. DOI: 10.4103/0972-2327.165481. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683883/>. Acesso em: 24 jan. 2022

KIANOUSH, S.; et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). **J Am Heart Assoc.**, v. 6, n. 6, p. 1-15, 2017. DOI: 10.1161/JAHA.116.005088. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647689/>. Acesso em: 24 jan. 2022

KUPFER R.; et al. Predictors of subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intimamedia thickness in asymptomatic young women with type 1 diabetes mellitus. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 115–121, 2017. DOI:10.1590/2359-3997000000255. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/GWBNxbxhpTpPny7xRHh57jx/?lang=en>. Acesso em: 16 abr. 2022

LAI, W. K. C.; KAN, M. Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 67, n. 1, p. 1–12, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201664/>. Acesso em:

LAING, S.T.; et al. Subclinical atherosclerosis and obesity phenotypes among Mexican Americans. **J Am Heart Assoc.**, v. 4, n. 3, p. 1-10, 2015. DOI:10.1161/JAHA.114.001540. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392436/>. Acesso em: 24 jan. 2022

LI, Y. et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 259, p. 75–82, abr. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327451/>. Acesso em: 25 mai. 2022

MANCIA G.; et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **J Hypertens.**, v. 25, N. 6, p. 1105-1187, 2007. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563527/>. Acesso em: 26 jan. 2022

MCEVOY, J. W. et al. Relationship of Cigarette Smoking With Inflammation and Subclinical Vascular Disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 35, n. 4, p. 1002–1010, abr. 2015. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/atvbaha.114.304960>. Acesso em: 13 fev. 2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dia Nacional de Prevenção e Controle do Colesterol**. Brasília (DF); 2020. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/component/content/article?id=3264>. Acesso em: 23 fev. 2022

MOHAMMADZADEH, V.; et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical atherosclerosis in healthy population. **Current Journal of Neurology**, v. 19, n. 2, p. 53-8, 2020. DOI:10.18502/cjn.v19i2.4941. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874889/>. Acesso em: 25 abr. 2022

MOTTA, N. A. V. DA et al. Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêuticas. **Rev. bras. cardiol. (Impr.)**, p. 390–399, 2013. Disponível em: http://isao.med.br/artigos/artigos/2013-Inflamacao_e_Aterosclerose.pdf. Acesso em: 23 nov. 2022

NASEH, G.; et al. Comparison of Carotid Intima-media Thickness in Hypertensive Patients and Control Group. **J Cardiovasc Echogr.**, v. 26, n. 2, p. 48-51, 2016. DOI: 10.4103/2211-4122.183749. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224654/>. Acesso em: 03 mar. 2022

NASH, S.D.; et al. Socioeconomic status and subclinical atherosclerosis in older adults. **Prev Med.**, v. 52, n 3-4. p. 208-212, 2011. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.12.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195728/>. Acesso em: 08 mar. 2022

OSTRAKHOVITCH, E. A.; TABIBZADEH, S. Homocysteine and age-associated disorders. **Ageing Research Reviews**, v. 49, p. 144–164, jan. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163718300771?via%3Dihub>. Acesso em: 04 dez. 2021

PIEPOLI, M.F.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). **European Heart Journal**, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, 2016. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952>. Acesso em: 04 mai. 2022

PSATY, B.M.; et al. Association Between Levels of Blood Pressure and Measures of Subclinical Disease: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 11, p. 1110–1117, 2006. DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.04.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070420/>. Acesso em: 14 abr. 2022

PUSCEDDU, I. et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study.

European Journal of Nutrition, v. 59, 1 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230054/>. Acesso em: 01 abr. 2022

REDONDO-BRAVO, L.; et al. Does Socioeconomic Status Influence the Risk of Subclinical Atherosclerosis? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 4, p. 526-535, 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.042. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/334616571_Does_Socioeconomic_Status_Influence_the_Risk_of_Subclinical_Atherosclerosis. Acesso em: 15 abr. 2022.

RICCIONI, G.; et al. Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Study. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.**, v. 16, n. 3, p. 351-357, 2009. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328325d807. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384236/>. Acesso em: 15 dez. 2021

RIDKER, P. M. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 12, p. 836–843, 23 mar. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733371/>. Acesso em: 14 dez. 2021

SANTOS, F. A. A. **Nível de atividade física e risco cardiovascular aterosclerótico em adultos de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional Epifloripa Adulto**. 2020. 180 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/220432>. Acesso em: 30 mai. 2022

SONG, P.; et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 5, p. 721–729, 2020. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30117-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30117-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30117-0/fulltext). Acesso em: 17 nov. 2021

STEIN, J. H. et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 21, n. 2, p. 93–111, fev. 2008. DOI:10.1016/j.echo.2007.11.011. Disponível em: <https://www.onlinejase.com/action/showPdf?pii=S0894-7317%2807%2900818-8>. Acesso em: 17 nov. 2021

SU, T.C; et al. Application of Intima-media Thickness and Early Atherosclerosis at Carotid Arteries as a Window for Cardiovascular Diseases in Preventive Cardiology. **Journal of Medical Ultrasound**, v. 15, n. 2, p. 112–125, 2007. DOI: 10.1016/s0929-6441(08)60029-6. Disponível em: <https://scholars.lib.ntu.edu.tw/handle/123456789/519771>. Acesso em: 24 mai. 2022

SUN, K. et al. Associations between homocysteine metabolism related SNPs and carotid intima-media thickness: a Chinese sib pair study. **Journal of Thrombosis and**

Thrombolysis, v. 43, n. 3, p. 401–410, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822905/>. Acesso em: 18 jan. 2022

TAN, T.Y.; et al. Factors associated with gender difference in the intima-media thickness of the common carotid artery. **Clinical Radiology**, v. 64, n. 11, p. 1097–1103, 2009. DOI:10.1016/j.crad.2009.06.009. Disponível em: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(09\)00251-7/fulltext](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(09)00251-7/fulltext). Acesso em: 08 abr. 2022.

TORRES N.; et al. Nutrition and Atherosclerosis. **Arch Med Res.**, v. 46, n. 5, p. 408-415. URSCHEL, K.; CICHA, I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. **International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research**, v. 7, p. 9–25, 9 jul. 2015. Disponível em: <https://www.dovepress.com/tnf-alpha-in-the-cardiovascular-system-from-physiology-to-therapy-peer-reviewed-fulltext-article-IJICMR>. Acesso em: 29 set. 2021

VARLETA, P.; et al. Aterosclerosis subclínica en población de riesgo cardiovascular bajo y moderado por Framingham chileno. **Revista médica de Chile**, v. 144, n. 1, p. 30–38, 2016. DOI:10.4067/s0034-98872016000100005. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000100005. Acesso em:

VENÂNCIO, L. DE S.; BURINI, R. C.; YOSHIDA, W. B. Tratamento dietético da hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 9, n. 1, p. 28–41, 2010. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2450/245016483004.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2021

WANG, P., et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Angiology**, v. 70, n. 2, p. 141-159, 2018. DOI: 10.1177/0003319718787366. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009613/>. Acesso em: 29 mar. 2022

7. ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC: ESTUDO EPIFLORIPA ADULTO 200



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

CERTIFICADO *Nº 317*

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

APROVADO

PROCESSO: 351/08 FR- 229872

TÍTULO: Condições de saúde da população adulta do Município de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional.

AUTOR: Marco Aurélio de Anselmo Peres.

DPTO.: Saúde Pública/CCS/UFSC

FLORIANÓPOLIS, 15 de dezembro de 2008.


Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC: ESTUDO EPIFLORIPA ADULTO 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 1772

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 1772 **FR:** 402177

TÍTULO: Condições de saúde bucal e condições de saúde geral em adultos: estudo de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa

AUTOR: Marco Aurélio de Anselmo Peres, Karen Glazer de Anselmo Peres Antonio Fernando Boing João Luiz Dornelles Bastos Eleonora D'Orsi David Alejandro Gonzalez Chica

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

Coordenador do CEPSH/UFSC

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS: ESTUDO EPIFLORIPA ADULTOS 2014



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Obesidade abdominal e dieta como determinantes de alterações metabólicas e de risco cardiovascular em adultos no sul do Brasil: estudo longitudinal EpiFloripa

Pesquisador: DAVID ALEJANDRO GONZALEZ CHICA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31020214.4.0000.0118

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 724.824

Data da Relatoria: 15/07/2014

Apresentação do Projeto:

O pesquisador visa analisar sujeitos contactados no hospital em que será desenvolvida a pesquisa e obter medidas antropométricas além de caracterizar o perfil lipídico, de hemoglobina glicosilada, além de outros parâmetros que possa conter informação sobre o risco de doenças cardiovasculares. Questionários também serão aplicados e o mais invasivo consistiria na coleta de amostras de sangue venoso. O número de sujeitos é de 1200.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto visa "identificar os pontos de corte de CC e RCA mais apropriados para o rastreamento de alterações em marcadores biológicos (hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, proteína C-reativa (PCR), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamilttransferase (GGT)), em exames de imagem (ultrassom de carótida e percentual de gordura corporal) e sua associação com flexibilidade, aptidão aeróbica e atividade física relacionados com DCV entre indivíduos adultos residentes no município de Florianópolis. O projeto pretende ainda avaliar longitudinalmente os efeitos do incremento da CC e da RCA e do consumo de alimentos ultra-processados sobre estes mesmos marcadores."

Endereço: Av. Madre Benvenutta, 2007

Bairro: Itacorubi

CEP: 88.035-001

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3321-8195

Fax: (48)3321-8195

E-mail: cepsh.reitoria@udesc.br



Continuação do Parecer: 724.824

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Conforme indicado pelo Pesquisador Responsável será coletada uma amostra total de sangue de aproximadamente 65 mL, o que não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Radiação mínima do DEXA, para avaliação de corpo inteiro 0,0005 msv, sendo que o recomendado para um indivíduo normal é de 3 msv/ano, esta radiação é muito menor que a emitida por um raio X convencional (raio X de tórax 0,1 msv), ou que uma mamografia (0,4 msv. Mesmo em situações mais convencionais como um voo de longa duração a radiação recebida é muito maior do que a emitida pelo equipamento (voo de 10 horas recebe 0,03 msv). O DEXA não é recomendado para gestantes, anteriormente à realização do exame todas as mulheres serão questionadas sobre gestação ou suspeita de gravidez. Em caso positivo, as mesmas nas serão avaliadas no DEXA.

Benefícios:

Acompanhar mudanças no estado de saúde é importante para estabelecer medidas de promoção e prevenção. Os avaliados serão contatados por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no estado de saúde e para obtenção de informações adicionais sobre os exames. Indivíduos com camada íntima média da carótida aumentada, serão encaminhados para Ambulatório do Hospital Universitário, para investigação e tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A obesidade abdominal têm sido alvo de muitas pesquisas, devido às suas consequências na saúde dos indivíduos, por isso pode ser considerado este projeto de relevância social, com importante benefício não só aos sujeitos da pesquisa bem como à comunidade em geral.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto está corretamente preenchida datada e assinada, inclusive pelos responsáveis pelas instituições participantes. O termo de consentimento livre esclarecido está acessível ao leitor não especialista e indica os benefícios em participar da pesquisa assim como os procedimentos a que os sujeitos estão submetidos. O contato do pesquisador está presente e consistente.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1) Alterar no projeto básico a menção que indica o risco ser inexistente e colocá-la como médio.

Endereço: Av Madre Benvenutta, 2007
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.035-001
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3321-8195 Fax: (48)3321-8195 E-mail: cepsh.reitoria@udesc.br



Continuação do Parecer: 724.824

além de indicar os procedimentos a serem tomados em caso de o risco de algum problema na punção para coleta de sangue se realizar, assim como no caso de sujeitos estarem em período inicial de gestação. - PENDENCIA CUMPRIDA.

2)Conforme Resolução 466/2012 - "VII.1 - Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à apreciação do Sistema CEP/CONEP, que, ao analisar e decidir, se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes". Assim, se faz necessário incluir no TCLE o endereço do CEP/SH/UDESC, conforme constam em nossos formulários na página do CEP no site da UDESC. - PENDENCIA CUMPRIDA

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado Aprova o parecer da Relatoria, Processo Aprovado.

FLORIANOPOLIS, 22 de Julho de 2014

Assinado por:
Luciana Dornbusch Lopes
(Coordenador)