



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO

**CONTROLE GLICÊMICO, INGESTÃO DE VITAMINAS ANTIOXIDANTES,  
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM DIABÉTICOS TIPO 2**

TERESINA  
2017

VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO

**CONTROLE GLICÊMICO, INGESTÃO DE VITAMINAS ANTIOXIDANTES,  
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM DIABÉTICOS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de mestre em Alimentos e Nutrição.

**Linha de pesquisa:** Nutrição e Saúde

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dra. Maria do Carmo de Carvalho e Martins

TERESINA  
2017

**Universidade Federal do Piauí**  
**Serviço de Processamento Técnico**  
**Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde**

Carvalho, Vanessa Brito Lira de.  
C331c Controle glicêmico, ingestão de vitaminas antioxidantes, estresse oxidativo e inflamação sistêmica em diabéticos tipo 2 / Vanessa Brito Lira de Carvalho. – – 2017.  
89 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Pós- Graduação em Alimentos e Nutrição, 2017.  
“Orientadora : Profa. Dra. Maria do Carmo de Carvalho e Martins.”  
Bibliografia

1. Diabetes mellitus tipo 2. 2. Estresse oxidativo. 3. Inflamação. 4. Vitaminas antioxidantes. I. Título. II. Teresina – Universidade Federal do Piauí.

CDD 616.462

VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO

**CONTROLE GLICÊMICO, INGESTÃO DE VITAMINAS ANTIOXIDANTES,  
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM DIABÉTICOS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de mestre em Alimentos e Nutrição.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Banca Examinadora:**

---

Presidente: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo de Carvalho e Martins  
Universidade Federal do Piauí – UFPI (Orientador)

---

1<sup>o</sup> examinadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Mara de Oliveira e Silva  
Universidade Federal de Sergipe - UFS

---

2<sup>o</sup> examinadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karoline de Macêdo Gonçalves Frota  
Universidade Federal do Piauí – UFPI

---

Suplente: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adriana de Azevedo Paiva  
Universidade Federal do Piauí – UFPI

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua infinita graça, por sempre me direcionar pelo melhor caminho, por me ajudar a superar cada desafio e iluminar meus pensamentos! Foram inúmeras bênçãos concedidas, nada seria possível sem Ele em minha vida.

À minha mãe, Marline, por todo amor e carinho, por cuidar tão bem de mim, sempre me apoiando e incentivando a continuar em frente. Seu apoio foi fundamental para que eu pudesse continuar!

Ao meu pai, Ferdinand, que mesmo distante procura estar presente em minha vida, me ajudando no que é possível.

Ao meu irmão Alessandro e minha cunhada Liliane, pela paciência e compreensão e por sempre ajudarem quando precisei.

Ao meu namorado, Eduardo Basílio, por ter sido tão amoroso e compreensivo durante esse período em que muitas vezes tive que me ausentar e me dedicar a conclusão desta dissertação. E por toda ajuda com a parte tecnológica que eu não dominava. Obrigada por cada palavra de apoio e incentivo e por sempre se mostrar disponível quando precisei!

À Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pela oportunidade de crescimento acadêmico.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela bolsa de estudos concedida.

Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, por todo conhecimento compartilhado com tanta dedicação. Aprendi muito com vocês e me apaixonei ainda mais pelo ensino e pesquisa!

À professora Carminha, minha querida orientadora, pessoa mais humana que já conheci, para mim um exemplo de dedicação ao que faz. Agradeço pela oportunidade de ter sido sua orientanda, por cada conhecimento compartilhado e pela experiência extraordinária que tive com a docência, me mostrando que arte do transmitir saber é mais apaixonante ainda do que eu podia imaginar. Levarei seus ensinamentos sempre comigo, por onde eu for!

Ao Hospital Universitário, pelo apoio para a realização deste estudo. E aos funcionários, recepcionistas, técnicos de enfermagem, médicos, pela colaboração na etapa de coleta de dados.

Às nutricionistas do Hospital Universitário pela colaboração na realização do exame de bioimpedância.

Aos voluntários que aceitaram participar da pesquisa, por terem tão gentilmente disponibilizado seu tempo e serem solícitos na realização dos exames.

Ao bioquímico Francisco Erasmo, responsável pelo Laboratório da Med Imagem, pela contribuição com as análises bioquímicas.

Ao Benedito, por ter gentilmente viabilizado e colaborado na realização de algumas análises bioquímicas nos laboratórios do NPPM, ficando muitas vezes até tarde da noite esperando pacientemente a conclusão das análises e por compartilhar seus conhecimentos sobre os protocolos.

À professora Suzana, por todo apoio com as análises estatísticas.

Às meninas do Lanex Stéfany, Loanne, Priscyla, Daila e Mayara pela colaboração na realização de algumas análises, a ajuda de vocês foi essencial!

Aos alunos de Iniciação Científica, Geraldo, Nicolás, Acácio, João Guilherme e Nathanael pela importante colaboração nas etapas de recrutamento, coleta de dados e separação das amostras.

Aos funcionários do departamento de Nutrição Luana, Karoline, Tiago, dona Graça, dona Máisa, seu Osvaldo e Gilson por gentilmente se disponibilizarem a atender algum pedido.

Aos funcionários do departamento de Biofísica e Fisiologia, Irlene, Lúcia, Adriana e Paulinho, pelo acolhimento e toda assistência dada quando precisei e por serem sempre tão gentis e solícitos.

Ao professor Paulo Humberto, por toda colaboração e por ter se mostrado tão disponível, seja tirando alguma dúvida sobre os protocolos ou ajudando em alguma análise bioquímica.

Às professoras Dilina e Adriana, duas grandes docentes e pesquisadoras, suas colaborações foram de suma importância para o enriquecimento desta pesquisa.

Às professoras Ana Mara e Karoline, pelas contribuições valiosas que fizeram na banca de defesa para melhorar o trabalho.

Ao meu companheiro de mestrado, Eduardo Sátiro, um amigo que levarei pra toda vida! Foram inúmeras situações que precisei de sua ajuda e ele sempre se mostrou disponível em ajudar. Não tenho palavras para descrever o quão maravilhosa foi essa convivência de mais de 2 anos. Sem dúvidas, tive o melhor parceiro de pesquisa! Obrigada pela parceria e por sua amizade tão sincera!

À minha amiga Karolinne Brito, pelos vários anos de amizade! Uma pessoa muito importante pra mim, que me fez abrir os olhos para o mundo maravilhoso da pesquisa, uma pessoa que sempre me incentivou e apoiou em tudo! Obrigada por toda paciência e ajuda sempre que precisei durante a fase das análises bioquímicas e todas as outras fases que se seguiram!

Aos colegas da minha turma de mestrado 2015-2017: Ana Cibelle, Daila, Ednelda, Eduardo, Ennya, Jéssica, Juliana, Lays Rosal, Laís Spíndola, Layanna, Luís, Lunna, Luciana, Lúcia, Paulo, Olímpio, Roseani e Sabrina, por terem sido a melhor turma de pós-graduação, por todos os momentos vividos, seja na angústia pra fazer um seminário ou trabalho, seja nos momentos divertidos de descontração, que certamente serão inesquecíveis.

Às amigas e companheiras das análises de estresse oxidativo Juliana e Daila, foram momentos muito bons que passei com vocês, mesmo com tanta preocupação e trabalho pra fazer, vocês tornaram tudo mais leve e agradável!

Aos meus amigos Laís Spíndola, Eduardo Sátiro e Lunna Paula, pessoas que sempre estiveram comigo ao longo dessa caminhada, sempre me apoiando e ajudando como podiam. Foram momentos incríveis que passamos juntos, agradeço muito por cada oportunidade que tive de estar com vocês!

À minha amiga Larisse Monteles, por toda ajuda na etapa de coleta de dados e na estatística, sua colaboração foi essencial.

Aos queridos do grupo Hamsters, Lays Rosal, Luciana, Geovanni, Karol e Cristian. Foi uma experiência incrível que tive com vocês! Obrigada por todo apoio e pelos momentos maravilhosos que tivemos!

Em especial ao Geovanni, esse amigo tão solícito e companheiro. Pelos momentos compartilhados no estágio docente, por sua disposição em ajudar todas as vezes que precisei nas inúmeras análises que fizemos e na etapa de coleta de dados. Sua amizade foi um presente muito valioso que ganhei nesse mestrado. Obrigada por tudo!

E a todos aqueles que fizeram parte dessa jornada e dedicaram um pouco da sua atenção para atender às diversas dúvidas e solicitações. Obrigada pela gentileza!

*“...Esforça-te e tem bom ânimo; não pases, nem te espantes, porque o Senhor, teu Deus, é contigo, por onde quer que andares.” (Josué 1.9)*



## RESUMO

CARVALHO, V. B. L. **Controle Glicêmico, Ingestão de Vitaminas Antioxidantes, Estresse Oxidativo e Inflamação sistêmica em Diabéticos Tipo 2.** 2017. Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUÇÃO:** A hiperglicemia crônica presente no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está relacionada com a presença de estresse oxidativo e de inflamação, condições associadas com diversas complicações crônicas da doença. As vitaminas antioxidantes podem exercer um papel positivo na prevenção de danos oxidativos induzidos pelo diabetes. Portanto, este estudo avaliou a relação entre controle glicêmico com a ingestão das vitaminas antioxidantes, marcadores de estresse oxidativo e inflamação em diabéticos tipo 2. **MÉTODOS:** Estudo caso-controle de delineamento analítico, envolvendo 86 indivíduos, com idade entre 20 e 59 anos, de ambos os sexos, distribuídos em dois grupos: grupo controle (saudáveis, n=43) e grupo caso (diabéticos tipo 2, n=43). Foram avaliados parâmetros antropométricos e de adiposidade por meio da determinação do IMC, medida da circunferência da cintura e quadril, e do percentual de gordura. A análise da ingestão das vitaminas antioxidantes e macronutrientes foi realizada por meio de dois recordatórios de 24h, utilizando o *software* Virtual Nutri Plus versão 2.0. A determinação da hemoglobina glicada foi realizada por cromatografia de troca iônica, as concentrações séricas de glicose por método colorimétrico-enzimático e insulina por quimioluminescência, respectivamente. A resistência à insulina foi avaliada por meio do índice HOMA-IR. O perfil lipídico foi determinado segundo o método de química seca, e a avaliação de estresse oxidativo por meio da determinação da concentração de malondialdeído e da enzima mieloperoxidase e atividade da enzima superóxido dismutase eritrocitária. Como marcador da atividade inflamatória foi determinada a concentração sérica da Proteína C-reativa por Imunoturbidimetria. Os dados foram analisados no programa estatístico Stata®, versão 12. **RESULTADOS:** Houve predomínio do sexo feminino (69,8%) em ambos os grupos. Os diabéticos apresentaram maior adiposidade corporal ( $p<0,05$ ) e ingestão insuficiente de vitaminas A e E, e acima do recomendado de vitamina C ( $p<0,05$ ). As análises do controle glicêmico revelaram valores elevados de glicemia e insulina séricas, de hemoglobina glicada, e de HOMA-ir nos pacientes diabéticos tipo 2 ( $p<0,05$ ). Os valores de colesterol total e LDL-c foram menores no grupo controle ( $p<0,05$ ) e o HDL-c mostrou-se menor nos diabéticos ( $p<0,05$ ). Observou-se maiores concentrações de mieloperoxidase nos pacientes com DM2 ( $p<0,05$ ) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os valores de MDA. A atividade da superóxido dismutase (SOD) demonstrou maiores valores no grupo controle ( $p<0,05$ ) e verificou-se maiores concentrações de PCR nos pacientes com DM2 ( $p<0,05$ ). A análise de correlação linear simples mostrou que não houve correlação entre os valores de glicemia e malondialdeído no grupo caso. **CONCLUSÕES:** Os diabéticos tipo 2 apresentam baixa ingestão de vitaminas A e E e ingestão adequada de vitamina C, maior peroxidação lipídica e menor atividade da SOD, além de maiores concentrações de PCR, mas não houve relação entre esses marcadores com o controle glicêmico.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus tipo 2; Estresse Oxidativo; Inflamação; Vitaminas antioxidantes.

## ABSTRACT

CARVALHO, V. B. L. **Glycemic Control, Dietary intake of antioxidant vitamins, oxidative stress and systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus**. 2017. Master's thesis (Food and Nutrition) – Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUCTION:** Chronic hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to the presence of oxidative stress and inflammation, which are associated with several chronic complications of the disease. Antioxidant vitamins may play a positive role in preventing oxidative damage induced by diabetes. Therefore, this study evaluated the relationship between glycemic control and dietary intake of vitamins antioxidants, markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetics. **METHODS:** An analytical case-control conducted with 86 subjects of both sexes, ages between 20 and 59 years, divided into two groups: control group (healthy subjects, n=43) and case group (patients with type 2 diabetes, n=43). Anthropometric and adiposity parameters were evaluated by determining BMI, waist and hip circumference, and fat percentage. Analysis of the dietary intake of antioxidant vitamins and macronutrients were performed through two 24-hour dietary recalls, using Virtual Nutri Plus Software, version 2.0. Glycosylated hemoglobin was performed by ion exchange chromatography; serum fasting glucose levels were analyzed by colorimetric-enzymatic method, and insulin was measured using chemiluminescence assay. Insulin resistance was evaluated by HOMA-IR. Serum lipid profile was evaluated by dry chemistry. Oxidative stress was assessed by measuring malondialdehyde and myeloperoxidase levels. Antioxidant activity was verified using superoxide dismutase assay kit. C-reactive protein was determined by the immunoturbidimetric assay. Data were analyzed using Stata®, version 12. **RESULTS:** There was a predominance of female subjects (69.8%) in both groups. T2DM patients have shown not only higher body fat ( $p < 0.05$ ) but also insufficient dietary intake of vitamins A and E, and above recommended intake of vitamin C ( $p < 0.05$ ). Analysis of glycemic control revealed high levels of glycemia and serum insulin, glycated hemoglobin, and HOMA-ir in type 2 diabetic patients ( $p < 0.05$ ). The values of total and LDL cholesterol were lower in the control group ( $p < 0.05$ ) and HDL-c was lower in diabetics ( $p < 0.05$ ). There were higher concentrations of myeloperoxidase in patients with T2DM ( $p < 0.05$ ) and there was no statistically significant difference between groups for MDA values. Superoxide dismutase activity (SOD) levels were higher in the control group ( $p < 0.05$ ) and higher concentrations of CRP were found in patients with DM2 ( $p < 0.05$ ). Simple linear correlation analysis showed that there was no correlation between glycemia and malondialdehyde values in the case group. **CONCLUSIONS:** Patients with type 2 diabetes had low intake of vitamins A and E and adequate intake of vitamin C, higher lipid peroxidation and lower SOD activity, in addition to higher concentrations of CRP, but there was no relationship between these markers and glycemic control.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; Oxidative stress; Inflammation; Antioxidant vitamins.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 01** – Características sociodemográficas do grupo controle e dos pacientes diabéticos tipo 2..... 47
- Tabela 02** – Valores da média, intervalo de confiança e mediana da idade e variáveis do estado nutricional do grupo controle e dos pacientes diabéticos tipo 2..... 48
- Tabela 03** – Distribuição da classificação do estado nutricional e parâmetros de adiposidade segundo grupo controle e pacientes diabéticos tipo 2.....49
- Tabela 04** – Valores da média, intervalo de confiança e mediana da ingestão de macronutrientes e energia dos participantes do estudo..... 50
- Tabela 05** – Valores da média, intervalo de confiança e mediana da ingestão de vitaminas antioxidantes dos participantes do estudo..... 50
- Tabela 06** – Valores da média, intervalo de confiança e mediana das concentrações séricas de glicose e insulina, percentual de hemoglobina glicada e de HOMA-IR dos grupos estudados.....53
- Tabela 07** – Valores da média, intervalo de confiança e mediana das concentrações séricas de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides dos grupos estudados.....54
- Tabela 08** – Valores da média, intervalo de confiança e mediana da atividade antioxidante e de peroxidação lipídica dos participantes do estudo..... 55
- Tabela 09** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana das concentrações séricas de PCR dos participantes do estudo.....55
- Tabela 10** – Análise de correlação linear simples entre os parâmetros de controle glicêmico, ingestão das vitaminas antioxidantes, marcadores do estresse oxidativo e concentrações de Proteína C-Reativa nos pacientes diabéticos tipo 2.....56

## LISTA DE FIGURAS E QUADROS

<b>Figura 01</b> – Oxidação do ácido ascórbico.....	25
<b>Figura 02</b> – Possíveis mecanismos de resistência à insulina na obesidade.....	28
<b>Figura 03</b> – Recrutamento e seleção dos participantes do estudo.....	33
<b>Figura 04</b> – Fluxograma das atividades realizadas no estudo.....	34
<b>Figura 05</b> – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de vitamina A.....	51
<b>Figura 06</b> – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de vitamina C.....	52
<b>Figura 07</b> – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de vitamina E.....	52
<b>Figura 08</b> – Distribuição percentual dos pacientes diabéticos tipo 2 segundo os valores de percentuais de glicemia e hemoglobina glicada.....	53
<b>Quadro 01</b> – Classificação do estado nutricional, segundo IMC em adultos.....	35
<b>Quadro 02</b> – Classificação do risco de morbidades para adultos utilizando a medida da circunferência da cintura.....	36
<b>Quadro 03</b> – Classificação do risco de morbidades segundo o percentual de gordura.....	37
<b>Quadro 04</b> – Etapas da técnica de <i>Automated Multiple-Pass Method</i> (AMPM) – USDA e seus propósitos.....	38
<b>Quadro 05</b> – Valores de referência dos lipídios séricos para indivíduos adultos.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABS** – Absorbância
- ADA** – *American Diabetes Association*
- AGES** – Produtos de glicação avançada
- AMDR** – Faixa de distribuição aceitável de macronutrientes
- ApoB** – Apoproteína B
- $\alpha$ -TTP** – Proteína transportadora de  $\alpha$ -tocoferol
- CAM** – Moléculas de Adesão Celular
- CAT** – Catalase
- CC** – Circunferência da cintura
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- cm** – Centímetro
- CQ** – Circunferência da Cintura
- CNS** – Conselho Nacional de Saúde
- CT** – Colesterol total
- DNA** – Ácido desoxirribonucleico
- dL** – Decilitro
- DM** – Diabetes Mellitus
- DM2** – Diabetes Mellitus Tipo 2
- DP** – Desvio padrão
- EAR** – Necessidade média estimada
- EDTA** – Ácido etileno diamino tetracético
- ER** – Equivalente de Retinol
- EROs** – Espécies reativas de oxigênio
- g** – Grama
- GLUT4** – Transportador de glicose tipo 4
- GPx** – Glutathione peroxidase
- H<sub>2</sub>O** – Água
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** – Peróxido de hidrogênio
- Hb** – Hemoglobina
- HDL-c** – Colesterol ligado à Lipoproteína de alta densidade
- HOMA-ir** – *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*

**HU** – Hospital Universitário  
**IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
**IR** – Resistência à Insulina  
**Kcal** – Quilocaloria  
**IL-6** – Interleucina-6  
**IMC** – índice de massa corpórea  
**IOM** – Institute of Medicine  
**IRS-1** – Receptor de insulina 1  
**R24h** – Recordatório de 24 horas  
**RCQ** – Razão Cintura/Quadril  
**L** - Litro  
**LDL-c** – Colesterol ligado à Lipoproteína de baixa densidade  
**LOO<sup>•</sup>** – Radical peróxil lipídico  
**LOOH<sup>•</sup>** – Hidroperóxido lipídico  
**Kg** – Quilograma  
**m** – Metro  
**MDA** – Malondialdeído  
**mg** – Miligrama  
**mL** – Mililitro  
**mmol** – Milimol  
**MPO** – Mieloperoxidase  
**MSM** – *Multiple Source Method*  
**NF-K $\beta$**  – Fator de necrose tumoral- $\beta$   
**nm** – Nanômetro  
**NPPM** – Núcleo de Pesquisa em Plantas Medicinais  
**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** – Ânion superóxido  
**<sup>•</sup>OH** – Radical hidroxila  
**PCR** – Proteína C-reativa  
**pH** – Potencial Hidrogeniônico  
**PKC** – Proteína Quinase C  
**rpm** – Rotações por minuto  
**RO<sup>•</sup>** – Radical alcoxila  
**RDA** – Ingestão dietética recomendada  
**SOD** – Superóxido dismutase

**SVCT1** – Transportador de vitamina C tipo 1

**TACO** – Tabela brasileira de composição de alimentos

**TBARS** – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

**TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TG** – Triglicérides

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral alfa

**U** – Unidade

**UFPI** – Universidade Federal do Piauí

**USDA** – United States Department of Agriculture

**$\mu\text{g}$**  – Micrograma

**$\mu\text{L}$**  – Microlitro

**$\mu\text{mol}$**  – Micromol

**$\mu\text{M}$**  – Micromolar

**VET** – Valor energético total

**VLDL-c** – Lipoproteína de densidade muito baixa ligada ao colesterol

**WHO** – World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
<b>2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO</b>	18
<b>2.1 Diabetes Mellitus Tipo 2</b>	18
<b>2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 e Estresse Oxidativo</b>	20
<b>2.3 Vitaminas Antioxidantes</b>	22
2.3.1 Vitamina A	22
2.3.2 Vitamina C	24
2.3.3 Vitamina E	26
<b>2.4 Diabetes Mellitus Tipo 2 e Inflamação</b>	27
<b>3 OBJETIVOS</b>	31
<b>3.1 Objetivo Geral</b>	31
<b>3.2 Objetivos Específicos</b>	31
<b>4 METODOLOGIA</b>	32
<b>4.1 Tipo de Estudo e Local da Pesquisa</b>	32
<b>4.2 População e Amostra</b>	32
<b>4.3 Avaliação dos Parâmetros Antropométricos</b>	34
4.3.1 Peso e Estatura	34
4.3.2 Índice de Massa Corporal (IMC)	35
4.3.3 Circunferência da Cintura	35
4.3.4 Circunferência do quadril	36
4.3.5 Razão cintura/quadril	36
4.3.6 Percentual de gordura	36
<b>4.4 Avaliação do Consumo Alimentar</b>	37
4.4.1 Análise dos Dados Dietéticos	39
<b>4.5 Coleta de Sangue e Preparação das Amostras</b>	40
<b>4.6 Avaliação do Controle Glicêmico, Resistência Insulínica e Perfil Lipídico</b>	41
4.6.1 Concentração Sérica da Glicose de Jejum	41
4.6.2 Determinação do Percentual Hemoglobina Glicada	41
4.6.3 Concentração de Insulina Sérica	41
4.6.4 Caracterização da Resistência Insulínica	41
4.6.5 Determinação do Perfil Lipídico	42



<b>4.7 Determinação da Atividade da Enzima Superóxido Dismutase Eritrocitária (SOD)</b>	43
4.7.1 Determinação da concentração de hemoglobina	44
<b>4.8 Avaliação da Peroxidação Lipídica</b>	44
4.8.1 Determinação da Concentração Plasmática de Malondialdeído (MDA)	44
4.8.2 Determinação da Atividade Plasmática da Mieloperoxidase (MPO)	45
<b>4.9 Determinação da Concentração Sérica de Proteína C-Reativa (PCR)</b>	45
<b>4.10 Análise Estatística</b>	46
<b>4.11 Aspectos Éticos</b>	46
<b>5 RESULTADOS</b>	47
5.1 Características Gerais do Participantes	47
5.2 Avaliação do Consumo Alimentar	49
5.3 Controle Glicêmico dos Pacientes Diabéticos Tipo 2	52
5.4 Avaliação do Perfil Lipídico	54
5.5 Avaliação dos Marcadores de Estresse Oxidativo	54
5.6 Avaliação da Atividade da Proteína C-Reativa	55
5.7 Análise de correlação entre as variáveis de controle glicêmico, ingestão de vitaminas antioxidantes, marcadores de estresse oxidativo e PCR	55
<b>6 DISCUSSÃO</b>	57
<b>7 CONCLUSÃO</b>	63
<b>REFERÊNCIAS</b>	64
<b>APÊNDICES</b>	79
APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES	80
APÊNDICE B - RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24 HORAS	81
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	82
<b>ANEXOS</b>	84
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	85

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é caracterizado por uma disfunção metabólica de etiologia múltipla resultante de um estado de hiperglicemia crônica decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, sendo o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a forma mais frequente da doença, representando 90% a 95% do total de casos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

Considerada uma doença crônica de alta prevalência, sua incidência vem aumentando mundialmente nas últimas décadas, por esse motivo, essa doença está se tornando um dos mais importantes desafios de saúde a nível global. Essa desordem e suas complicações associadas geram grande impacto na qualidade da vida das pessoas e enormes encargos econômicos e sociais (SINGH et al., 2013; WU et al., 2014). Em 2013, o diabetes foi a sétima principal causa de mortes no Brasil (NAGHAVI et al., 2015).

Em longo prazo, a condição de hiperglicemia está diretamente associada a complicações graves de dimensão microvascular (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovascular (eventos cardiovasculares), sendo essas a principal causa de morte nos diabéticos (JOHNSON, 2012; PANENI et al., 2013). Um dos principais fatores envolvidos na patogênese das complicações diabéticas é a manifestação do estresse oxidativo, causado pelo estado de hiperglicemia crônica. Esse fato pode estar relacionado com o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), e também com a redução da atividade do sistema de defesa antioxidante do organismo (PITOCCO et al., 2013; RANI; MYTHILI, 2014).

Outro fator que contribui para o surgimento de complicações diabéticas é o estado de inflamação crônica, que está implicado na patogênese do DM2 e no agravamento do quadro clínico, com aparecimento, por exemplo, de doenças cardiovasculares e retinopatia diabética (WILLIAMS et al., 2007; SHAHI et al., 2016). As respostas inflamatórias podem ter papel duplo no DM2, podendo ter relação causal com a doença, uma vez que estão relacionadas ao surgimento de resistência à insulina, além de também contribuírem para intensificar o estado hiperglicêmico, resultando em complicações do DM2 (CRUZ et al., 2013).

Nos últimos anos, evidências têm apontado que o estresse oxidativo desempenha um papel crucial no desenvolvimento e perpetuação da inflamação,

sendo que essas condições reforçam-se entre si, estabelecendo um ciclo vicioso capaz de prolongar e propagar a resposta inflamatória, contribuindo na patogênese do DM e de várias outras doenças (LUGRIN et al., 2014).

A dieta com antioxidantes parece proteger as células do estresse oxidativo e pode reduzir o risco de complicações do DM2 (RAFIGHI et al., 2013; WEDICK et al., 2012). Nesse contexto, as vitaminas A, C e E, por sua ação antioxidante, exercem um importante papel na proteção contra a peroxidação lipídica. Além disso, elas atuam na proteção da saúde geral em condições que envolvem a participação de radicais livres, associada à hiperglicemia e à função das células  $\beta$ -pancreáticas (PAZDRO; BURGESS, 2010; RAFIGHI et al., 2013).

Embora alguns estudos já tenham avaliado o papel das vitaminas antioxidantes na prevenção de danos oxidativos induzidos pelo diabetes (GARCIA-BAILO et al., 2012; RAFIGHI et al., 2013; ZUJKO et al., 2014), dados que mostrem a influência da ingestão dessas vitaminas sobre os processos inflamatórios e controle glicêmico ainda são escassos. Desse modo, a avaliação da ingestão alimentar de vitaminas antioxidantes e a análise das concentrações sanguíneas dos marcadores de estresse oxidativo e de inflamação sistêmica, bem como relacionar com os parâmetros de controle glicêmico, pode favorecer o entendimento acerca da participação de antioxidantes na hiperglicemia crônica e nos fatores associados à sua regulação em pacientes diabéticos tipo 2.

## 2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

### 2.1 Diabetes Mellitus Tipo 2

O DM2 caracteriza-se pela intolerância à glicose e hiperglicemia, em que a principal alteração fisiopatológica caracteriza-se pela combinação da resistência à ação da insulina (no músculo, fígado e tecido adiposo), disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas e aumento da produção endógena de glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Uma recente análise da prevalência do DM2 revelou que o diabetes mantém um aumento constante nos países desenvolvidos, como Estados Unidos e o Japão. E em países em desenvolvimento tornou-se um problema sério a um nível alarmante. Em 2013, cerca de 382 milhões de adultos em todo o mundo tinham a doença, e é estimado para 2035 um aumento de 55% nos casos, com mais de 70% dos pacientes em países em desenvolvimento, com a maioria dos doentes na faixa etária entre 40 e 59 anos (GUARIGUATA et al., 2014; WU et al., 2014). Para o Brasil, o contingente estimado, passará de 11,9 milhões de casos para até 19,2 milhões em 2035 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2014).

Alguns fatores de risco modificáveis estão relacionados ao aumento da prevalência do diabetes, entre eles destacam-se, a prevalência crescente da obesidade, inatividade física e alimentação inadequada, principalmente devido ao aumento da ingestão de gorduras e açúcares (CARVALHO et al., 2012).

A hiperglicemia, frequentemente acompanhada de dislipidemia, anormalidades do metabolismo de lipoproteínas, obesidade abdominal, hipertensão arterial e disfunção endotelial, também compõem o quadro que caracteriza essa doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). A associação desses fatores é determinante no desencadear de várias complicações que reduzem a esperança de vida dos doentes diabéticos, tais como doenças cardiovasculares, retinopatia, nefropatia e neuropatia (FERREIRA et al., 2011; SOUZA et al., 2012).

Nesses pacientes há um grande comprometimento das células  $\beta$ -pancreáticas, que perdem gradativamente a capacidade de secretar insulina, ocasionada pela maior produção desse hormônio na tentativa de superar a resistência periférica à insulina (ROSENGREN et al., 2012). Alguns fatores podem levar à essa disfunção, entre eles a desregulação da metilação do DNA nessas células, que podem

ser decorrentes de alterações hereditárias e/ou fatores ambientais, podendo ocasionar defeitos na transcrição do DNA e assim, alterações na função endócrina pancreática. Além disso, a redução da sensibilidade dos tecidos-alvo à ação da insulina, condição que pode estar associada especialmente a defeitos na translocação dos transportadores de glicose GLUT4 em células musculares é um outro fator que pode levar à alteração na homeostase glicêmica (LETO; SALTIEL, 2012; SPIJKER et al., 2015).

O aumento da concentração sérica de glicose aumenta a formação endógena dos produtos de glicação avançada (AGEs) circulantes, o que leva ao aumento dos níveis plasmáticos de apoproteína B (ApoB-AGE), que por ser constituinte da lipoproteína de baixa densidade (LDL), leva ao desenvolvimento da aterosclerose por meio da deposição da LDL e ApoB-AGE na parede das artérias. Em decorrência disso, pode ocorrer comprometimento das artérias coronarianas, das artérias dos membros inferiores e das cerebrais, resultando em maior risco de doença arterial coronariana, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral (BARBOSA et al., 2009; FERREIRA et al., 2011).

Os AGEs ligam-se às proteínas, aos lipídios e aos ácidos nucléicos, contribuindo para o surgimento de complicações do DM. Eles interagem também com receptores localizados na membrana plasmática para alterar a sinalização intracelular, a expressão gênica e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, citocinas pró-aterogênicas e radicais livres, o que contribui ainda mais para o desenvolvimento e a progressão das complicações na doença (BANDEIRA et al., 2013; SINGH et al., 2014).

Estudos comprovam que a hiperglicemia, em longo prazo, está associada com a glicação avançada, glicoxidação, estresse oxidativo e inflamação. Nesse sentido, o monitoramento e o controle da glicemia, são fundamentais para a prevenção de complicações e manutenção da qualidade de vida (GARCIA et al., 2010; NAVALE; PARANJAPE, 2013; NEGRE-SALVAYRE et al., 2009). Para tal, recomenda-se que diabéticos tipo 2 adultos mantenham os valores de glicemia de jejum até 130 mg/dL e hemoglobina glicada <7% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

## 2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 e Estresse Oxidativo

Estudos mostram a relação entre hiperglicemia e danos oxidativos aos lipídios, carboidratos, proteínas e ao DNA, em diferentes tecidos, devido ao fato de está relacionada à maior produção de espécies reativas de oxigênio (HENRIKSEN et al., 2011; KARUNAKARAN; PARK, 2013). Os principais eventos metabólicos que explicam essa relação no interior das células estão associados ao aumento da ativação da via dos polióis, da atividade da Proteína Quinase C (PKC) e de aumento da formação de produtos de glicação avançada a partir da auto-oxidação da glicose (BARBOSA et al., 2008; GIACCO; BROWNLEE, 2010; YAMAGISHI, 2011).

A indução do estresse oxidativo é um processo chave no aparecimento de complicações do DM (KOSTIC et al., 2009; MATOUGH et al., 2012). Uma característica importante do estresse oxidativo em pacientes com diabetes está relacionada à manifestação da peroxidação lipídica. A resistência à insulina, presente nesses indivíduos, contribui para o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos e de colesterol total; tornando-se mais susceptíveis ao ataque das espécies reativas de oxigênio, o que leva ao dano oxidativo (CIMBALJEVIC et al., 2007).

A ação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) sobre os ácidos graxos poli-insaturados nas membranas celulares, leva a uma cascata de eventos conhecida como peroxidação lipídica. Em pacientes com DM2, Bandeira et al. (2013) observaram um aumento da peroxidação lipídica, bem como uma estreita relação com altos níveis de glicose sanguínea em jejum e também com o aumento na glicação da hemoglobina. A ocorrência de peroxidação lipídica pode ser atribuída também à redução do consumo de nutrientes antioxidantes e redução da atividade das enzimas antioxidantes (KOSTIC et al., 2009; PAN et al., 2008).

No estudo de Begum et al. (2015), foi detectada precocemente a presença de complicações diabéticas por meio da determinação de marcadores de peroxidação lipídica como a mieloperoxidase (MPO) e malondialdeído (MDA) séricos, bem como pela avaliação do perfil lipídico. No que diz respeito a esses marcadores, Kataoka et al. (2014), observaram que níveis crescentes de MPO estão associados com progressão mais acelerada da aterosclerose em pacientes diabéticos, o que indica a importância potencial de avaliar esse marcador na doença cardiovascular diabética.

A mieloperoxidase é uma enzima que pertence à família das heme peroxidases que constitui um subgrupo da superfamília peroxidase-ciclooxigenase. Ela

catalisa reações de oxidação e redução que envolvem mecanismos complexos, sendo o ciclo da halogenação e o ciclo da peroxidase reações importantes na geração de espécies reativas oxidantes que atuam na gênese e desenvolvimento do processo aterosclerótico. Essa proteína estimula diretamente as células endoteliais a produzirem espécies reativas que podem difundir-se para o microambiente subendotelial (LORIA et al., 2008).

Além do seu envolvimento no estresse oxidativo, a MPO apresenta atuação significativa na inflamação e na aterosclerose. Essa enzima promove disfunção endotelial pela diminuição do óxido nítrico, importante regulador da homeostase vascular e de propriedades anti-inflamatórias (VELLOSA et al., 2013). Além disso, o estímulo direto pela MPO regula positivamente a expressão da interleucina-8 (IL-8) e da interleucina-6 (IL-6). A IL-8 atua como uma potente citocina indutora da ativação e migração de leucócitos, enquanto que a IL-6 promove a gênese e a progressão do processo inflamatório (LEFKOWITZ et al., 2008).

O estado pró-oxidante vem sendo relacionado com várias doenças crônicas, ora como causa e, em alguns casos, como consequência. Além dos fatores de risco clássicos, diversos biomarcadores têm sido relacionados ao estresse oxidativo, entre eles estão os marcadores de inflamação (proteína C-Reativa e ceruloplasmina), marcadores metabólicos (paraoxonase, adipocinas, homocisteína), bem como marcadores do *status* antioxidante, tais como enzimas antioxidantes (superóxido dismutase e glutathiona peroxidase) e microelementos envolvidos com a atividade antioxidante (VELLOSA et al., 2013).

A avaliação do estresse oxidativo pode ser medida de forma direta, por meio da concentração de moléculas resultantes da reação com as espécies reativas em fluidos biológicos e tecidos, ou indireta, mediante a quantificação do dano produzido pelas espécies reativas sobre biomoléculas, tais como lipídios, proteínas e o DNA, e ainda pela determinação da concentração de antioxidantes (REYES et al., 2006). Com relação a essa última abordagem, os organismos possuem um sistema de defesa antioxidante constituído por componentes enzimáticos e não enzimáticos, que atuam conjuntamente na proteção celular.

O sistema enzimático é considerado a primeira linha de defesa, uma vez que evita o acúmulo do radical ânion superóxido ( $O_2^-$ ) e do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), e é constituído principalmente pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona reduzida (GSH) e glutathiona peroxidase (GPx) (HALLIWELL, 2006).

A SOD é a primeira enzima na eliminação do ânion superóxido (RODRIGUEZ et al., 2004; TOWNSEND et al., 2003).

A auto-oxidação da glicose, causada pela hiperglicemia promove maior formação mitocondrial de ânions superóxido e de peróxido de hidrogênio, além de promover o desacoplamento da membrana mitocondrial interna, que contribuem para o aumento da formação de superóxido. A superprodução de espécies reativas, na dependência de NADPH oxidase desempenha um papel fundamental na promoção do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia. A NADPH oxidase aumenta o estresse oxidativo e, conseqüentemente, o desenvolvimento de complicações diabéticas (GIACCO; BROWNLEE, 2010; MATOUGH et al., 2012).

Já o sistema não enzimático corresponde especialmente aos compostos obtidos da dieta, entre eles, as vitaminas antioxidantes A, C e E, os minerais antioxidantes zinco, selênio e cobre e os fitoquímicos com atividade antioxidante, tais como os compostos fenólicos e carotenoides (BARBOSA, et al., 2010; CAROCHO; FERREIRA, 2013; FRANÇA et al., 2013; SILVA et al., 2012).

As vitaminas antioxidantes podem inibir a atividade de radicais livres por meio de vários mecanismos, incluindo sua participação nas enzimas que sequestram esses radicais e a sua capacidade de se ligarem a metais que estimulam a produção de radicais livres, inibindo assim, sua formação, além disso participam de reações de inativação de radicais livres por meio da doação de átomos de hidrogênio ou de elétrons, o que transforma os radicais em substâncias estáveis e, ainda, favorecer o reparo e a reconstituição das estruturas biológicas (CHATURVEDI, 2007; KAUR; HENRY, 2014).

O efeito protetor das vitaminas antioxidantes tem sido mostrado em estudos clínicos, experimentais e epidemiológicos, os quais enfatizam sua utilização no tratamento do diabetes e suas complicações (MATOUGH et al., 2012; PSALTOPOULOU et al., 2011).

## **2.3 Vitaminas antioxidantes**

### **2.3.1 Vitamina A**

O termo vitamina A é empregado genericamente para todos os derivados de  $\beta$ -ionona com atividade biológica do retinol (ésteres retinílicos, retinol, retinal e formas



conjugadas de retinol), com exceção dos carotenoides, cujo termo utilizado é provitamina A. O retinol é um sólido cristalino solúvel em lipídeos, amarelo pálido, que é obtido a partir de fontes animais. As plantas são desprovidas de retinol e contêm carotenoides (pigmentos lipossolúveis vermelhos, laranja e amarelos), que servem como provitaminas A (GROFF et al., 1995). Dentre os 600 carotenoides que existem na natureza, menos de 10% são fontes potenciais de vitamina A, entre esses destaca-se o  $\beta$ -caroteno, que é o mais importante (MUELLER; BOEHM, 2011; IQBAL; NASSEM, 2015).

A vitamina A pré-formada (retinoides) e os carotenóides são substâncias lipossolúveis, portanto, precisam ser ingeridos juntamente com os lipídeos para que sejam adequadamente absorvidos. A liberação das moléculas de ésteres de retinila ou carotenoides ocorre após a ruptura mecânica e enzimática da matriz alimentar na boca, no estômago e no duodeno, que por sua vez são incorporadas às gotículas de lipídios em emulsão no estômago. Após o processo de absorção na mucosa intestinal, tanto os ésteres de retinil quanto os carotenoides são convertidos em retinol, que é armazenado no fígado. O retinol armazenado pode ser convertido na forma de aldeído, retinal, ou ainda oxidado para produzir ácido retinoico (DURING; HARRISON, 2007; D'AMBROSIO et al., 2011).

Considerada essencial ao organismo, a vitamina A deve ser obtida por meio de uma alimentação que seja fonte desse composto. A vitamina pré-formada é encontrada apenas em alimentos de origem animal, como fígado, gema de ovo, leite, manteiga, margarina, e peixes, como sardinha, atum e arenque. Enquanto os carotenoides pró-vitamínicos são encontrados especialmente principalmente nas frutas e hortaliças amarelos alaranjados, como abóbora, manga, caqui, acerola, cenoura, buriti e também nos verde escuros. Em países em desenvolvimento, os carotenoides presentes em frutas e hortaliças fornecem a maior parte (> 70%) da vitamina A (MAIANI et al., 2009; TANG, 2010).

Algumas diferenças com relação à biodisponibilidade da vitamina A precisam ser destacadas; aquela proveniente de alimentos de origem animal (pré-formada) pode ser absorvida e estocada no organismo de maneira bastante efetiva. Já a provitamina A, proveniente de carotenoides, depende de alguns fatores, entre eles, o conteúdo de gordura na alimentação, a matriz alimentar e tipo de preparação do alimento (HARRISON, 2005; DURING; HARRISON, 2007). A vitamina A contida nos alimentos é expressa em termos de equivalentes de retinol (ER), ou seja, a soma das

vitaminas provenientes do retinol pré-formado e dos carotenóides. De acordo com a necessidade média estimada (EAR), a recomendação é de 625 µg/dia para homens e 500 µg/dia para mulheres (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

A vitamina A tem uma séria de funções importantes no organismo humano; ela participa de múltiplos processos metabólicos, tais como a expressão gênica, regulação do crescimento da diferenciação celular, os quais têm um papel importante no sistema imunológico, no desenvolvimento fetal, na visão, audição, apetite e espermatogênese (BROWN et al., 2004; KAWAGUCHI et al., 2007). Além dessas funções, vários estudos têm mostrado que o β-caroteno, apresenta atividade antioxidante, mediante a sua capacidade de capturar radicais livres, ajudando assim a manter a homeostase do organismo quando submetido a várias formas de estresse (DI TOMO et al., 2012; NOVO et al., 2013; KASPERCZYK et al., 2014; IQBAL; NASSEM, 2015). O β-caroteno é capaz de atenuar o oxigênio *singlet* ou atuar como sequestrador dos radicais peroxila, hidroxila e radicais de superóxido, reduzindo a oxidação do DNA e lipídios. Ao combater as espécies reativas de oxigênio, pode interagir na transferência de elétrons, na remoção de íons de hidrogênio ou na adição de espécies radicalares (GRUNE et al, 2010).

Os carotenoides têm sido apontados como agentes redutores do dano oxidativo ao DNA, lipídios e proteínas. Além disso, têm sido associados a marcadores de inflamação e disfunção endotelial (AGARWAL et al., 2012; CHAPMAN, 2012). Os retinóides também podem estar envolvidos no metabolismo lipídico hepático, adipogênese, função pancreática de células β e homeostase energética (VALDÉS-RAMOS et al., 2015).

Devido a sua ação antioxidante, a maior ingestão de β-caroteno se faz necessária para a prevenção de muitas doenças crônicas que envolvem a participação do estresse oxidativo, principalmente neoplasias e doenças cardiovasculares (ELLIOTT, 2005; KASPERCZYK et al., 2014). No entanto, é importante mencionar que o β-caroteno também pode apresentar propriedades pró-oxidantes em condições específicas (OMENN, 2007; CHIU et al., 2008).

### 2.3.2 Vitamina C

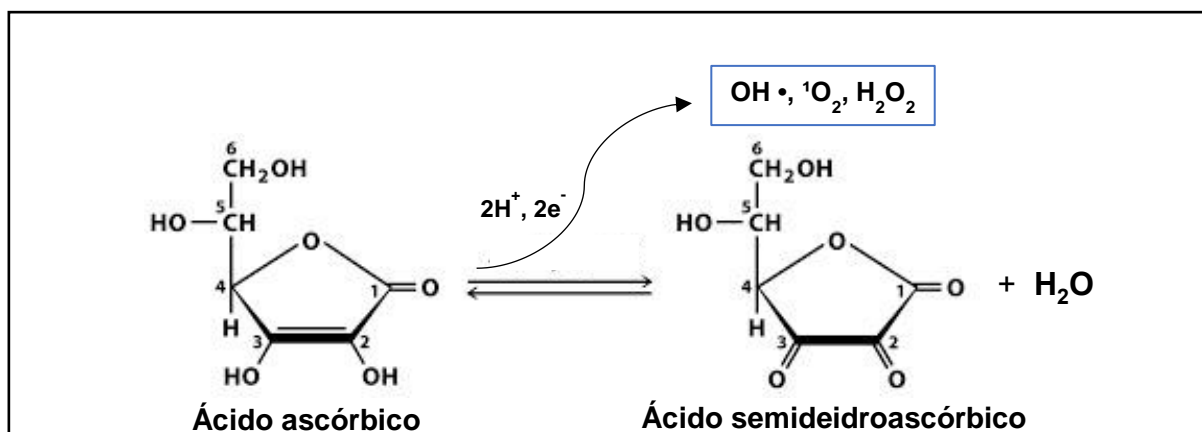
Considerada um nutriente essencial, a vitamina C (ácido ascórbico ou ascorbato) é uma vitamina hidrossolúvel que pode ser encontrada na natureza sob

duas formas: reduzida ou oxidada (ácido deidroascórbico) (LEVINE et al., 2009). A transformação do ácido ascórbico em ácido deidroascórbico ocorre de forma natural no organismo e é reversível. Ambas são igualmente ativas, porém a forma oxidada está menos difundida nas substâncias naturais (WANNAMETHEE et al., 2006).

O ácido ascórbico é necessário para a ocorrência de várias reações no organismo humano, ele participa na síntese de colágeno, aumento da absorção de ferro, inibição da liberação de histamina, síntese de neurotransmissores e estimulação do sistema imunológico. Além dessas funções, a vitamina C atua como agente redutor em reações enzimáticas, por sua capacidade de doar dois elétrons da dupla-ligação entre os carbonos dois e três, tornando-se oxidada e a outra substância, reduzida. Quando há perda do primeiro elétron, a vitamina C se oxida e forma o radical livre L-ascorbila (ácido semideidroascórbico), que em relação aos outros radicais livres é relativamente estável e não reativo, possuindo assim, importante atividade antioxidante (ENGLARD; SEIFTER, 1986; BÜRZLE; HANDGER, 2012).

A vitamina C tem um papel importante na função imune e em vários processos oxidativos e inflamatórios. Ela é um dos vários compostos que fazem parte da primeira linha de defesa do corpo contra os danos celulares mediados por radicais livres, como a eliminação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, impedindo o início das reações em cadeia que levam à glicação da proteína, protegendo contra peroxidação lipídica. A representação da reação de oxidação do ácido ascórbico por ser observada na figura 01. Além disso, o ácido ascórbico possui capacidade de regenerar outros antioxidantes, como a vitamina E e a glutatona de suas formas oxidadas, pela sua capacidade de rapidamente doar elétrons e íons de hidrogênio (CALDER et al., 2009; CHAKRABORTHY et al., 2014).

**Figura 01** – Oxidação do ácido ascórbico.



Fonte: Adaptado de Toralles et al. (2008).

O ácido ascórbico apresenta uma excelente biodisponibilidade, quando a fonte alimentar é de frutas e hortaliças. Sua absorção ocorre no intestino delgado via transporte ativo por meio do transportador de vitamina C tipo 1 sódio-dependente (SVCT1) (CALDER et al., 2009; GARCIA-BAILO et al., 2011). A necessidade média estimada recomendada de vitamina C é de 75 mg para homem e 60 mg para mulher (ISTITUTO OF MEDICINE, 2000). Dentre os alimentos ricos em vitamina C, estão as frutas cítricas e vegetais, sendo que os produtos animais possuem pouca vitamina C e os grãos não a possuem (SILVA; COZZOLINO, 2009).

Em indivíduos com DM2 há uma maior demanda de vitamina C, devido ao alto nível de estresse oxidativo causado pela hiperglicemia. Concentrações reduzidas de vitamina C foram encontradas em pacientes diabéticos em relação a controles saudáveis em estudo realizado com adultos (ODUM et al., 2012).

### 2.3.3 Vitamina E

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel, que existe em múltiplas formas, naturais e sintéticas. Essa vitamina é encontrada naturalmente nos alimentos em oito isoformas,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, e  $\delta$ -tocoferol e  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, e  $\delta$ -tocotrienol (NIKI; TRABER, 2012). Essas isoformas possuem diferentes distribuições nos tecidos, mas o  $\alpha$ -tocoferol é a forma mais abundante no plasma e tecidos humanos. Além disso, possui a mais elevada biodisponibilidade, provavelmente devido a sua maior afinidade com a proteína transportadora de  $\alpha$ -tocoferol ( $\alpha$ -TTP) e baixa taxa de metabolismo (AZZI, 2007; NIKI, 2014).

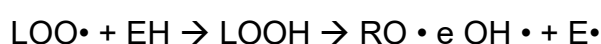
Nos alimentos, as isoformas  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  não são reconhecidas de forma eficiente pela  $\alpha$ -TTP. Assim, o requerimento nutricional de vitamina E, corresponde a ingestão de  $\alpha$ -tocoferol em mg/dia (PINHEIRO et al., 2011). A recomendação diária da ingestão de vitamina E para um adulto saudável, ao considerar a *Dietary Reference Intakes* (DRI) para vitamina E (na forma de  $\alpha$ -tocoferol) é de 15 mg/dia para mulheres e homens adultos e ao considerar a necessidade média estimada (EAR), 12 mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000; PHILIPPI, 2008).

As fontes mais comuns de  $\alpha$ -tocoferol nos alimentos naturais são: óleos vegetais (soja, canola, milho, girassol, linhaça, algodão, palma, gergelim, oliva, amendoim, gérmen de trigo); margarinas; sementes (gergelim, girassol); nozes; amêndoas; amendoim; castanha do Pará; e grãos de cereais, como milho e arroz.

Também são considerados fontes de  $\alpha$ -tocoferol a manga, mamão papaia, abacate, abóbora, ameixa seca, fígado, ovos, leite e derivados (TRABER, 2007).

As funções da vitamina E no organismo incluem a ação antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral e antiaterogênica, além de possuir efeitos diretos sobre atividades enzimáticas e regulação na transcrição de alguns genes (SAREMI; ARORA, 2010; SCHNEIDER, 2005). Considerada como a principal vitamina antioxidante presente em membranas celulares e lipoproteínas (YOUNG; WOODSIDE, 2001), ela é capaz de eliminar eficazmente o radical peróxido nas membranas celulares e reduzir a oxidação de lipídios, bloqueando a etapa de propagação da peroxidação lipídica dos ácidos graxos poli-insaturados (CERQUEIRA et al., 2007), sendo assim importante para a preservação do equilíbrio entre reações pró-oxidantes e antioxidantes nos tecidos (GARCIA-BAILO, 2011).

A ação antioxidante da vitamina E está relacionada à fase lipídica, por interferência na propagação da cadeia de radicais livres quando o  $\alpha$ -tocoferol reage com o radical peroxil lipídico ( $\text{LOO}\cdot$ ). Nessa reação ocorre a formação do hidroperóxido lipídico ( $\text{LOOH}\cdot$ ), que, se clivado homoliticamente, forma mais dois radicais reativos ( $\text{RO}\cdot$  e  $\text{OH}\cdot$ ), causando a ramificação da cadeia de radicais livres e formando também o radical  $\alpha$ -tocoferil ( $\text{E}\cdot$ ). Esse radical é relativamente não reativo e estável, de modo suficiente para formar outro produto não reativo, a tocoferilquinona (BRIGELIUS-FLOHÉ, 2009). O esquema dessa reação pode ser observado a seguir:



Estudos têm avaliado o papel antioxidante da vitamina E. Uma pesquisa realizada com 55 pacientes com DM2 mostrou que eles apresentaram níveis plasmáticos significativamente mais baixos de vitamina E em comparação com indivíduos saudáveis, o qual pode resultar de estresse oxidativo (ODUM; EJILEMELE; WAKWE, 2012).

## 2.4 Diabetes Mellitus Tipo 2 e Inflamação

Outra característica importante do DM2 é a presença de inflamação sistêmica crônica, em que fatores ambientais, metabólicos e genéticos estão envolvidos. Além disso, a inflamação está associada com o aumento do risco de desenvolver

complicações (GARCIA et al, 2010). No DM2 os componentes do sistema imune sofrem alterações, principalmente no tecido adiposo, fígado e ilhotas pancreáticas. Essas modificações constituem importantes alterações imunológicas na liberação de citocinas e quimiocinas específicas, no número de leucócitos e no aumento da apoptose e fibrose de tecidos (DONATH; SHOELSON, 2011).

A inflamação aguda ocorre como resposta a uma alteração da integridade do tecido a fim de restaurar a homeostase por meio da indução de vários mecanismos de reparação (GOLDSZMID; TRINCHIERI, 2012). Quando essas alterações ocorrem por tempo prolongado ocorre o processo inflamatório crônico que pode ser a continuação de uma reação aguda, mas, frequentemente acontece de maneira insidiosa e, muitas vezes assintomática. O aumento da inflamação promove o aumento na migração de células, tais como neutrófilos e monócitos, citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e proteínas pró-inflamatórias (proteína C-Reativa) (PEDICINO et al., 2013; TEXEIRA et al., 2014).

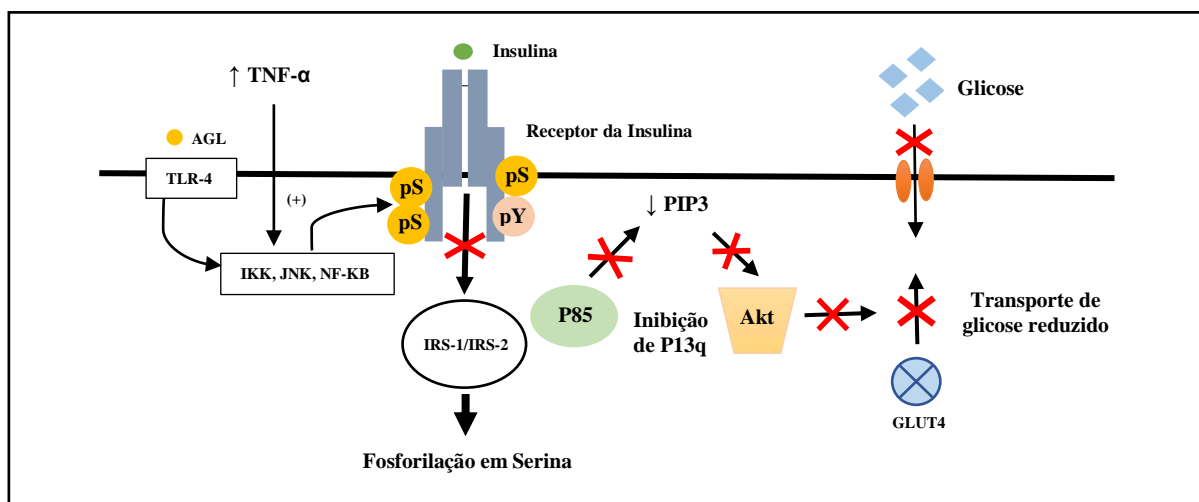
Nos últimos anos foi comprovado que processos que envolvem reações redox desencadeantes de estresse oxidativo celular podem levar ao desenvolvimento do processo de inflamação (LIAUDET et al., 2009; NATHAN; CUNNINGHAM-BUSSEL, 2013). O estresse oxidativo provoca inflamação por vários mecanismos, incluindo ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-KB), o que leva ao recrutamento e ativação de células imunes (AMINZADEH et al., 2013). Vários estudos têm mostrado que a inflamação, mais especificamente a presença de citocinas pró-inflamatórias, é um fator determinante no desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares no diabetes (MORA; NAVARRO, 2006; WU et al., 2012; NAVALE; PARANJAPÉ, 2013).

A inflamação consiste em um importante fator para o aumento do estado da hiperglicemia presente no diabetes, pois ela leva ao desenvolvimento de resistência à insulina. Com base nisso, é importante considerar que o excesso de adiposidade corporal promove um estado de inflamação crônica de baixo grau. (CARVALHO et al., 2006; NEWSHOLME; KRAUSE, 2012; FREITAS et al., 2014). Na figura 02, pode-se observar os possíveis mecanismos envolvidos na resistência à insulina na obesidade. O excesso de Ácidos Graxos Livres (AGL) influencia no desenvolvimento da resistência à insulina por meio da ativação de TLR-4 (*toll like receptors 4*) na membrana plasmática, ativando subsequentemente as proteínas inflamatórias JNK,

IkK e NF-KB. O TNF- $\alpha$ , adipocina secretada pelo tecido adiposo, também é capaz de ativar essas proteínas inflamatórias (STANLEY et al., 2011; STAGAKIS et al., 2012).

A resposta inflamatória causada por essas moléculas implica na redução na concentração e atividade de quinase do receptor de insulina e fosforilação em substratos de tirosina (IRS-1 e IRS-2) e em resíduos de serina, com consequente redução da atividade da proteína PI3q (fosfatidilinositol 3-quinase), interrompendo a interação com a p85 para a formação do PIP3 (fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato) na membrana plasmática e inibindo o recrutamento de Akt (fosfatidilinositol-quinase dependente de proteína) e, assim, inibindo a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática para possibilitar a captação de glicose nas células musculares (ALVARO et al., 2004; VALEDO et al., 2009).

**Figura 02** – Possíveis mecanismos de resistência à insulina na obesidade.



Fonte: Adaptado de Freitas et al. (2014).

A resistência à insulina resulta em perturbação na homeostase de lipídios e citocinas, e na produção de adipocitocinas, resultando em aumento da inflamação, bem como em níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, tais como a proteína C-Reativa (GARCIA et al., 2010; PEDICINO et al., 2013).

A proteína C-Reativa (PCR) é considerada uma proteína inflamatória de fase aguda, sintetizada pelos hepatócitos e regulada predominantemente pela interleucina-6 (IL-6) e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) quando estimulados, sendo assim um marcador distal da inflamação. Elevações modestas dos níveis séricos de PCR estão também presentes em situações crônicas inflamatórias, como a aterosclerose. Seus níveis aproximadamente triplicam na presença de risco de doenças vasculares

periféricas. Uma de suas funções mais importantes é sua capacidade de se ligar aos componentes da membrana celular, formando complexos que ativam a via clássica, com liberação de opsoninas, com fagocitose e remoção dessas estruturas da circulação (KINLAY; SELWYN, 2003; ALISSON et al., 2012; SANTOS et al., 2008).

A PCR promove a expressão de moléculas de adesão (CAM), as quais facilitam a adesão de monócitos e células T à parede arterial nos primeiros passos do processo aterogênico. Elevadas concentrações plasmáticas de PCR aumentam o risco de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte e doença vascular periférica) até mesmo entre adultos que não apresentaram processos crônicos anteriores (WILLERSON; RIDKER, 2004).

Considerada o melhor marcador do processo inflamatório crônico arterial, sua determinação tem sido recomendada na estratificação do risco de eventos coronarianos. Indivíduos que apresentam concentrações séricas de PCR iguais ou maiores a 1,0 mg/L apresentam maior risco de apresentar eventos coronarianos (CARDOSO et al., 2016).

Sua dosagem geralmente é útil em pacientes com risco cardiovascular intermediário; e considera-se que pacientes com DM2 tenham risco cardiovascular intermediário a alto. No entanto, a importância prognóstica da PCR em pacientes com DM2 ainda é controversa, apesar de alguns estudos mostrarem associação com a ocorrência de eventos cardiovasculares (BAARS et al., 2013; LANDMAN et al, 2016; CARDOSO et al, 2016) outros rejeitaram essa observação (SCHÖTTKER et al, 2013; KOSKA et al, 2013; SOEDAMAH-MUTHU et al, 2015).

Com relação às propriedades anti-inflamatórias das vitaminas com capacidade antioxidante, elas são atribuídas a sua capacidade de modular a atividade de ligação do NF- $\kappa$ B ao DNA. Essa ativação é promovida principalmente pelo estresse oxidativo e leva à expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular e à produção de PCR induzida pela liberação de TNF- $\alpha$  e IL-6 no fígado. Tendo em vista que as vitaminas antioxidantes A, C e E são capazes de inibir a capacidade de ligação do NF- $\kappa$ B ao DNA *in vitro*, é provável que os efeitos anti-inflamatórios desses antioxidantes sejam por meio de seu potencial redox (BRIGHENTI et al, 2005).



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a ingestão dietética de vitaminas antioxidantes, a concentração plasmática de marcadores de estresse oxidativo e de inflamação e possível relação com o controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a adequação de energia e a ingestão alimentar dos macronutrientes e das vitaminas antioxidantes A, C e E;
- Determinar as concentrações de glicose, insulina, lipídios séricos e frações e o percentual de hemoglobina glicada;
- Quantificar marcadores de estresse oxidativo e de inflamação;
- Verificar a relação entre os parâmetros de controle glicêmico com a ingestão das vitaminas A, C e E, marcadores de estresse oxidativo e inflamação em diabéticos tipo 2.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de Estudo e Local da Pesquisa**

Estudo do tipo caso-controle de delineamento analítico, realizado no setor de endocrinologia do ambulatório do Hospital Universitário de Teresina/PI, no período de maio a dezembro de 2016.

### **4.2 População e Amostra**

A pesquisa foi realizada com indivíduos diagnosticados com DM2, adultos, de ambos os sexos, que constituiu o grupo caso, e indivíduos saudáveis constituindo o grupo controle. Para cada participante do grupo caso foram coletados dados de voluntários saudáveis (grupo controle), que apresentassem características semelhantes ao grupo caso com relação à faixa etária, nível socioeconômico e estado nutricional.

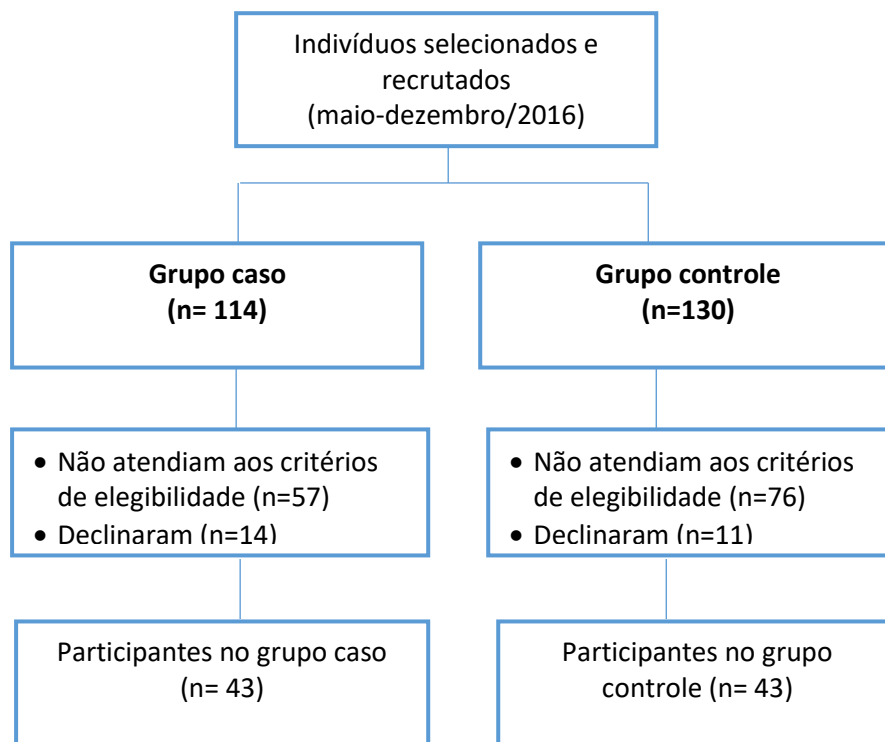
A definição da amostra do estudo foi baseada na população de 3.414 doentes, determinada com base no número médio de pacientes atendidos em 2014 no setor de endocrinologia do HU. Adotou-se intervalo de confiança de 95%, margem de erro de 5%, e prevalência de 2,8% de adultos com diabetes tipo 2 de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (ISER et al., 2015), sendo a amostra estimada em 42 diabéticos tipo 2 de ambos os sexos. A amostra do estudo constituiu-se de 43 pacientes diabéticos tipo 2 de ambos os sexos e 43 indivíduos no grupo controle, totalizando uma amostra final de 86 participantes.

Os participantes do grupo caso foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: ter idade entre 20 a 59 anos; ter diagnóstico de DM2 confirmado pelo menos 6 meses antes do estudo; estar em tratamento apenas com hipoglicemiantes orais; não fumantes; sem uso de suplemento vitamínico-mineral e sem apresentar complicações como nefropatia, polineuropatia, retinopatia e doenças cardiovasculares; não apresentar neoplasias ou processos infecciosos em atividade ou que tenham estado ativos há menos de 3 meses; não apresentar doença inflamatória crônica grave, deficiência por amputação de membro ou deficiência cognitiva.

Para os indivíduos do grupo controle os critérios de elegibilidade considerados foram: não ser fumantes; não fazer uso de suplemento vitamínico-mineral; não ter doenças crônicas, processos infecciosos em atividade ou que estiveram ativos há menos de 3 meses; e não ter doença inflamatória crônica grave, deficiência por amputação de membro e deficiência cognitiva.

A seleção dos participantes do grupo caso foi realizada por meio de entrevista com os pacientes encaminhados ao setor de endocrinologia do ambulatório do HU-UFPI. Os participantes do grupo controle foram selecionados entre pessoas da comunidade, funcionários da UFPI e do Hospital Universitário que se apresentaram como voluntários que tinham interesse em participar da pesquisa. A figura 01 apresenta um esquema do processo de recrutamento e seleção das participantes do estudo.

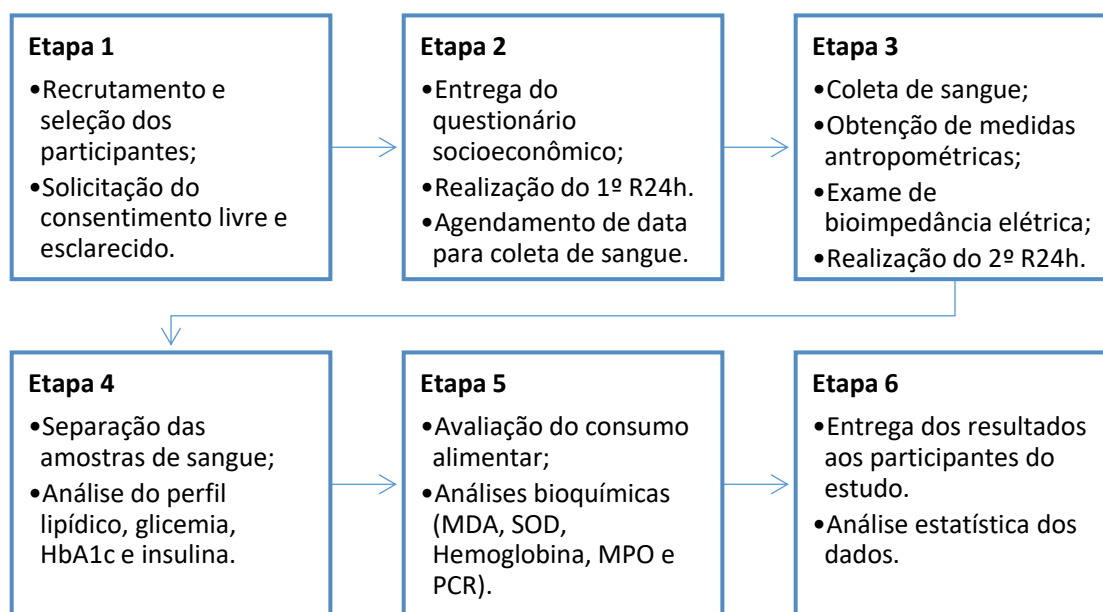
**Figura 01** – Recrutamento e seleção dos participantes do estudo.



Após esclarecimentos detalhados sobre a pesquisa, aqueles que obedeciam aos critérios de elegibilidade e que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), em seguida responderam questionário socioeconômico e de dados clínicos (Apêndice A) e de consumo alimentar. Na ocasião, foram agendadas datas para obtenção de medidas antropométricas,

avaliação da composição corporal, avaliação da ingestão alimentar de macronutrientes e vitaminas antioxidantes, bem como coleta de sangue para determinação do controle glicêmico, do perfil lipídico e dos marcadores de atividade antioxidante, peroxidação lipídica e inflamação. As atividades realizadas durante o estudo estão esquematizadas na figura 02.

**Figura 02** – Fluxograma das atividades realizadas no estudo.



### 4.3 Avaliação dos Parâmetros Antropométricos

#### 4.3.1 Peso e Estatura

Para determinar o estado nutricional global, foram realizadas medidas de peso e estatura dos participantes. O peso corporal foi determinado utilizando uma balança digital da marca Líder®, modelo P150C, capacidade para 200 Kg, graduada em 100 gramas, estando os participantes descalços e usando roupas leves. A estatura foi medida em um antropômetro acoplado à balança com escala métrica vertical de 2,1 metros e divisão de 0,5 centímetros, com haste horizontal fixa para posicionamento sobre a cabeça do indivíduo, estando o participante descalço, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente. As aferições foram realizadas três vezes para cada participante, sendo então obtida a média dessas medidas. O peso foi medido em quilogramas e a estatura em centímetros (DUARTE, 2007).

#### 4.3.2 Índice de Massa Corporal (IMC)

As medidas de peso corporal e estatura foram utilizadas para o cálculo do IMC, expresso em  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , e que foi calculado a partir do valor médio de peso corporal, em quilogramas, dividido pelo valor médio de estatura, em metros, elevada ao quadrado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m)}^2$$

A classificação do estado nutricional foi realizada a partir dos pontos de corte de IMC para adultos, conforme categorias propostas pela *World Health Organization* (2000), e é apresentada no quadro 01.

**Quadro 01** – Classificação do estado nutricional, segundo IMC em adultos.

Classificação	IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )
Magreza grau III	<16,0
Magreza grau II	16,0 – 16,9
Magreza grau I	17,0 – 18,4
Eutrófico	18,5 – 24,9
Pré-obesidade	25,0 – 29,9
Obesidade classe I	30,0 – 34,9
Obesidade classe II	35,0 – 39,9
Obesidade classe III	$\geq 40$

Fonte: World Health Organization (2000).

#### 4.3.3 Circunferência da Cintura

A medida da circunferência da cintura (CC) foi realizada com o indivíduo em posição ereta, utilizando-se fita métrica não extensível da marca Seca<sup>®</sup>, circundando a cintura um centímetro acima da altura do umbigo (BRASIL, 2011). O quadro 02 apresenta os pontos de corte da CC associados ao risco cardiovascular e desenvolvimento de complicações metabólicas descritos em níveis de ação, tanto no uso clínico como em programas de saúde, conforme a seguir apresentado: nível 1 de ação ou risco aumentado para morbidades associadas à obesidade (CC entre 80 e 88 cm para mulheres e entre 94 e 102 cm para homens), em que o indivíduo deve ser

aconselhado a parar de ganhar peso e adotar um estilo de vida saudável; e nível 2 ou risco muito aumentado ( $\geq 88$  em mulheres e  $\geq 102$  em homens), em que o indivíduo deve procurar ajuda de profissional de saúde para perda de peso e pesquisa de outros fatores de risco.

**Quadro 02** – Classificação do risco de morbidades para adultos utilizando a medida da circunferência da cintura.

<b>Sexo</b>	<b>Risco elevado</b>	<b>Risco muito elevado</b>
Homem	$\geq 94$ e $< 102$ cm	$\geq 102$ cm
Mulher	$\geq 80$ e $< 88$ cm	$\geq 88$ cm

Fonte: World Health Organization (2008).

#### 4.3.4 Circunferência do quadril

A medida da circunferência do quadril (CQ) foi realizada com o indivíduo em posição ereta, utilizando-se fita métrica não extensível da marca Seca<sup>®</sup>, circundando a região mais larga do quadril (LOHMAN et al., 1988).

#### 4.3.5 Razão cintura/quadril

A Razão cintura/quadril (RCQ) foi determinada mediante divisão de medida da circunferência da cintura em centímetros pela medida da circunferência do quadril também em centímetros. O risco de morbidades segundo a RCQ foi classificado como risco aumentado se  $> 1,0$  para homens e  $> 0,85$  para mulheres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

#### 4.3.6 Percentual de gordura

A avaliação da composição corporal foi realizada utilizando um bioimpedancímetro elétrico tetrapolar modelo InBody S10<sup>®</sup>. Os participantes foram orientados a: ficar em jejum por período mínimo de 4 horas antes do teste; não consumir alimentos ricos em cafeína nas 12 horas que antecederam o exame; não praticar exercícios físicos intensos ou moderados 24 horas antes e não ingerir bebidas alcoólicas nas 48 horas anteriores. No momento do teste foram orientados a

esvaziarem a bexiga urinária, removerem os sapatos, meias, cintos e todos os objetos metálicos em contato com o corpo, como brincos, colares, anéis, relógios, presilhas e outros acessórios.

Antes da fixação dos eletrodos, a pele foi umedecida com água para melhorar a condutividade elétrica. Foram afixados dois eletrodos em cada membro superior (um no polegar e outro no dedo médio) e dois eletrodos em cada membro inferior (na região do tornozelo). A classificação do risco de morbidades segundo o percentual de gordura corporal (quadro 03) foi realizada conforme pontos de corte de percentual de gordura corporal propostos por Lohman (1992).

**Quadro 03** – Classificação do risco de morbidades segundo o percentual de gordura.

<b>Classificação</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
Risco de doenças associadas à desnutrição	≤ 5%	≤ 8%
Abaixo da média	6 – 14%	9 – 22%
Média	15%	23%
Acima da média	16 – 24%	24 – 31%
Risco de doenças associadas à obesidade	≥ 25%	≥ 32%

Fonte: Lohman (1992).

#### **4.4 Avaliação do Consumo Alimentar**

O consumo alimentar habitual foi estimado por meio da técnica de recordatórios de 24 horas (R24h), que abrangeu 2 dias não consecutivos (no momento do recrutamento e replicado na data agendada para coleta de sangue, em toda a amostra, com intervalo de tempo de até dois meses em relação ao 1º R24h), sendo o instrumento aplicado por dois nutricionistas e um estudante de Nutrição que foram previamente treinados.

Com o objetivo de auxiliar os participantes na identificação e relato das quantidades de alimentos ingeridos, foram demonstradas imagens de medidas caseiras tradicionalmente usadas e fotografias de diferentes tamanhos de porções de alimentos. As quantidades de alimentos e bebidas relatados em medidas caseiras nos recordatórios, foram convertidas em gramas ou mililitros com auxílio da Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras de Pinheiro et al. (2005).

Os participantes do estudo foram orientados a relatar de forma detalhada o consumo de alimentos do dia anterior à coleta das informações (APÊNDICE B), incluindo o nome da preparação, os ingredientes que a compõem, a forma de preparação e quantidade em medidas caseiras, utilizando a técnica do *Multiple-Pass Method* (1999), que consiste em 5 etapas, conforme apresentado no quadro 04.

**Quadro 04** – Etapas da técnica de *Automated Multiple-Pass Method* (AMPM) – USDA e seus propósitos.

<b>Passo</b>	<b>Propósito</b>
<b>1º passo</b>	Relato de todos os alimentos e bebidas consumidos no período de 24 horas anteriores à entrevista e horários de ingestão;
<b>2º passo</b>	Revisão da lista de alimentos relatados para verificar possíveis alimentos e bebidas frequentemente omitidos;
<b>3º passo</b>	Agrupamento dos alimentos para nomear as refeições, e questionamento sobre o consumo de alimentos/bebidas entre as refeições;
<b>4º passo</b>	Descrição detalhada sobre a forma de preparação, procedência, marca comercial, tamanho da porção, além da adição de ingredientes nas preparações;
<b>5º passo</b>	Revisão final junto com o entrevistado, para lembrar informações adicionais não relatadas nas etapas anteriores.

Fonte: Moshfegh et al. (2008).

As quantidades de energia e os valores de macronutrientes e das vitaminas antioxidantes A, C e E das dietas foram calculados pelo *software* Virtual Nutri Plus®, versão 2.0, que utiliza a Tabela de Composição de Alimentos (TACO, 2011) e a tabela de composição de alimentos de Philippi (2002). Para as informações nutricionais dos alimentos que não foram encontrados no programa foi utilizada a Tabela de Composição de Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011), em razão de apresentar informações nutricionais de alimentos regionais.



#### 4.4.1 Análise dos Dados Dietéticos

Na análise dos dados de ingestão, o consumo alimentar usual dos macronutrientes e vitaminas antioxidantes foi estimado por meio do *Multiple Source Method* (MSM), versão 1.0.1 (<https://nugo.dife.de/msm/>), do Departamento de Epidemiologia do Instituto Alemão de Nutrição Humana Potsdam-Rehbruecke (DIfE), Nuthetal, Brandenburg, Alemanha (2011).

O *software* além de estimar a ingestão alimentar habitual a partir de dados de medição de curto prazo, como o R24h, corrige a variância intrapessoal de cada nutriente por meio de modelagem estatística que compreende três etapas, que são descritas a seguir: No primeiro passo é estimada a probabilidade de ingerir um alimento ou nutriente em um dia aleatório pelo indivíduo ( $p_i^*$ ) por regressão logística, onde são incluídas as covariáveis consideradas preditivas para a ingestão alimentar (sexo e idade). Nessa etapa são somados o modelo de predição de probabilidade do consumo do indivíduo ( $m_{i/z}$ ) o resíduo correspondente após transformação inversa ( $g_{back}$ ) e a correção da variância da probabilidade do consumo do indivíduo ( $\hat{t}_i$ ) (HAUBROCK et al., 2011), conforme demonstrado a seguir:

$$p_i^* = m_{i/z} + g_{back} + (\hat{t}_i)$$

No passo seguinte, é estimado o consumo observado do indivíduo ( $Y_i^*$ ) e a variância intrapessoal e interpessoal por meio de regressão linear simples, onde são somados o modelo de predição do dia de consumo observado ( $M_{i/z}$ ), o resíduo correspondente após transformação inversa ( $F_{back}$ ), e a correção da variância do consumo observado do indivíduo ( $\hat{T}_i$ ), conforme descrito na seguinte fórmula:

$$Y_i^* = M_{i/z} + F_{back} + (\hat{T}_i)$$

No último passo é estimada a ingestão alimentar usual dos nutrientes para cada indivíduo multiplicando os dados obtidos nas etapas anteriores, ou seja,  $p_i^*$  e  $Y_i^*$  (HAUBROCK et al., 2011).

Após o ajuste dos nutrientes em estudo, os valores de macronutrientes, em relação ao valor energético total (VET), foram comparados com a referência de adequação baseada nos Intervalos de Distribuição Aceitáveis de Macronutrientes – AMDR, cujos valores são: 45 - 65% para carboidratos, 10 - 35% para proteínas, 20 - 35% para lipídios (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002/2005).

Em relação às vitaminas antioxidantes, comparou-se os valores ajustados com a Necessidade Média Estimada (*Estimated Average Requirement* – EAR). A EAR utilizada para vitamina C foi de 75 mg para homem e 60 mg para mulher; para vitamina E 12 mg; e para vitamina A 625 e 500 µg para homem e mulher, respectivamente, considerando pessoas na faixa etária de 18 a 59 anos (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

#### **4.5 Coleta de Sangue e Preparação das Amostras**

Realizou-se coleta de sangue para determinação dos parâmetros de controle glicêmico, perfil lipídico, atividade da enzima Superóxido dismutase, marcadores de peroxidação lipídica e da Proteína C-Reativa. Foi realizado agendamento para comparecimento ao laboratório de análises clínicas do HU-UFPI para coleta de sangue. Os participantes ficaram em jejum de, no mínimo, 12 horas antes de serem colhidas amostras de 13 mL de sangue venoso no período da manhã, utilizando adaptadores para tubo à vácuo descartáveis e agulhas descartáveis de aço inoxidável e estéreis. Esse procedimento foi realizado por profissional capacitado no setor de coleta de sangue do HU-UFPI, seguindo todas as normas de biossegurança.

O sangue colhido foi distribuído em 3 tubos distintos: 2 tubos vacuette® (4 mL cada) contendo ácido etileno diamino tetracético (EDTA) como anticoagulante para a análise do percentual de glicação da hemoglobina, dos marcadores de peroxidação lipídica e de atividade antioxidante; 1 tubo vacuette® (5 mL) sem anticoagulante para a determinação da insulina sérica, glicose sérica, perfil lipídico e proteína C-reativa.

O plasma foi separado do sangue total por centrifugação a 2.500 rpm durante 15 minutos a 4°C (Centrífuga SIGMA® 6K15), e o soro foi separado do sangue total por centrifugação a 2.500 rpm durante 15 minutos a 25°C (Centrífuga SIGMA®). Posteriormente, as amostras foram acondicionadas em tubos criogênicos. A massa eritrocitária obtida do sangue total foi lavada com 5 mL de solução salina 0,9% e então homogeneizada lentamente por inversão, e centrifugada a 2.000 rpm por 10 minutos

a 4 °C (Centrífuga SIGMA® 6K15), sendo o sobrenadante descartado. O procedimento foi repetido três vezes para remover contaminantes dos eritrócitos (plaquetas e leucócitos). Após isso, a solução salina foi aspirada, descartada e a massa eritrocitária foi transferida para tubos criogênicos e mantidos à temperatura de – 80°C até o momento da análise da enzima antioxidante superóxido dismutase.

## **4.6 Avaliação do Controle Glicêmico, Resistência Insulínica e Perfil Lipídico**

### **4.6.1 Concentração Sérica da Glicose de Jejum**

A análise das concentrações séricas da glicose de jejum foi realizada por meio do método de química seca. Os valores que ficaram entre 75 a 99 mg/dL para a glicemia de jejum foram considerados adequados para o controle glicêmico e valores acima de 130 mg/dL foram considerados controle glicêmico alterado, segundo os critérios definidos pela *American Diabetes Association* (2017).

### **4.6.2 Determinação do Percentual de Glicação da Hemoglobina**

O percentual de hemoglobina glicada foi determinado por meio de cromatografia de troca iônica. A avaliação do controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2 foi realizada segundo os critérios da *American Diabetes Association* (ADA, 2017), que considera indicativo de controle glicêmico alterado em adultos valores acima de 7% para a hemoglobina glicada.

### **4.6.3 Concentração Sérica de Insulina**

A avaliação da concentração sérica de insulina foi realizada segundo o método de quimioluminescência, e foram adotados como valores de referência concentrações entre 6,0-27 U/mL (ADA, 2012).

### **4.6.4 Caracterização da Resistência Insulínica**

A avaliação da resistência insulínica foi realizada por meio do cálculo do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), que é utilizado para avaliar a sensibilidade ou resistência à insulina e a função das células  $\beta$  pancreáticas a partir das

concentrações de insulina e glicose de jejum convertida para concentração expressa em mmol/L por meio de multiplicação do valor em mg/dL por 0,0555. Em seguida, o HOMA-IR foi calculado utilizando a fórmula de Matthews et al. (1985):

$$\text{Resistência à insulina (IR)} = [\text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicose (mmol/L)}] / 22,5$$

#### 4.6.5 Determinação do Perfil Lipídico

As análises das concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total e HDL-colesterol, foram determinadas segundo método de Química seca. A fração LDL-colesterol foi calculada de acordo com a fórmula de Friedwald et al (1972):

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - (\text{HDL-c} + \text{TG}/5)$$

Onde TG/5 representa o colesterol ligado à VLDL-c, sendo válida para valores de triglicérides até 400 mg/dL. Os valores obtidos foram classificados conforme os valores mostrados no quadro 05.

**Quadro 05** – Valores de referência dos lipídios séricos para indivíduos adultos.

PARÂMETROS	VALORES (mg/dL)	CATEGORIA
Colesterol Total	< 190	Desejável
	190 – 239	Limítrofe
	≥ 240	Aumentado
LDL-colesterol	< 100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	>160	Aumentado
HDL-colesterol	< 40	Baixo
Triglicerídeos	< 150	Desejável
	151 – 200	Limítrofe
	201 – 499	Aumentado

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017).

#### 4.7 Determinação da Atividade da Enzima Superóxido Dismutase (SOD)

A atividade da enzima foi determinada de acordo com o método descrito por Das et al. (2000), em que foi analisada a quantidade de SOD capaz de inibir em 50% a formação de nitrito em reação de ponto final. A análise foi realizada no Núcleo de Pesquisa em Plantas Medicinais – NPPM na Universidade Federal do Piauí.

O meio de reação foi preparado em tubos de ensaio onde foram adicionados 1.110 µL de tampão fosfato, 75 µL de L-metionina, 40 µL de Triton X-100, 75 µL de cloreto de hidroxilamina, 100 µL de EDTA e 100 µL da amostra (eritrócitos). Um tubo controle foi preparado com 100 µL de tampão fosfato no lugar da amostra. Após essa etapa, a mistura foi incubada em banho-maria a 36°C por 10 minutos. Posteriormente, foram adicionados 80 µL de riboflavina a todos os tubos, os quais foram expostos a luz durante 10 minutos. Em microplacas de Elisa foram colocados 50 µL do meio de reação e 50 µL do reagente de Griess e, após 10 minutos realizou-se a leitura de absorbância em comprimento de onda de 550 nm no leitor de microplacas modelo *Microplate Reader EZ Read 400* da *Biochrom®*.

Uma curva analítica de calibração foi construída utilizando nitrito de sódio em concentrações variando entre 5 e 50 µM. O cálculo da atividade da SOD foi realizado com base na absorbância do controle (v0) e absorbância do teste (v), conforme a fórmula:

$$\text{SOD} = v0 / v - 1$$

Por fim, foi determinada a quantidade de superóxido dismutase capaz de inibir em 50 % a formação de nitrito. Os resultados da SOD foram expressos em U/g Hb, Para isso, paralelamente à preparação das amostras para análise dessa enzima foram preparadas amostras para determinação da concentração de hemoglobina nos eritrócitos. Os resultados obtidos foram utilizados para cálculo da atividade enzimática, segundo as seguintes fórmulas:

$$\text{SOD (U/mL)} = \text{Absorbância} \times \text{Diluição}$$

$$\text{SOD (U/g Hb)} = \text{SOD (U/mL)} / [\text{Hb}] \text{ (g/mL)}$$

#### 4.7.1 Determinação da concentração de hemoglobina

Para determinação da concentração de hemoglobina primeiramente foi preparado um lisado a partir de amostra de massa de eritrócitos, que foi diluída na proporção de 1:4 em água Milli-Q® Water System. Em tubos de ensaio foram colocados 5 mL da solução de Drabikin, preparada a partir da solução padrão de hemoglobina da Labtest®, conforme especificações do fabricante e, posteriormente, foram adicionados 20 µL de lisado, sendo então o tubo homogeneizado. Para a preparação do tubo padrão, no lugar do lisado, foram colocados 20 µL do padrão de hemoglobina Labtest®. O procedimento foi realizado em triplicata e na ausência de luz. Em seguida, realizou-se a leitura de absorbância em espectrofotômetro em comprimento de onda de 540 nm.

O cálculo da concentração de hemoglobina foi realizado com base no fator de calibração (FC) que é igual a 10 dividido pela absorbância do padrão. Por fim, calculou-se a concentração de hemoglobina, multiplicando-se o valor de absorbância da amostra (ABS amostra) pelo fator calibração e pela diluição, conforme a fórmula a seguir:

$$\text{Hb} = \text{ABS amostra} \times \text{FC} \times \text{diluição}$$

### 4.8 Avaliação da Peroxidação Lipídica

A avaliação da peroxidação lipídica foi realizada por meio da determinação da concentração de MDA e da atividade de MPO no plasma. As análises foram realizadas no Núcleo de Pesquisa em Plantas Medicinais – NPPM na Universidade Federal do Piauí.

#### 4.8.1 Determinação da Concentração Plasmática de Malondialdeído (MDA)

As concentrações de MDA foram determinadas por meio de medida de produção de substância reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), de acordo com o método descrito por Ohkawa et al. (1979). Para isso, 200 µL de plasma ou água destilada (branco) foram adicionados a 350 µL de ácido acético a 20% (pH 3,5) e 600 µL de ácido tiobarbitúrico 0,5%. Em seguida, a mistura foi incubada em banho-maria

por 45 minutos a 100°C e, posteriormente, foi resfriada em banho de gelo durante 15 minutos. Após resfriamento foram adicionados 50 µL de dodecil sulfato de sódio a 8,1%. A mistura foi agitada por 30 segundos, e depois centrifugada em centrífuga da marca SIGMA 10014 por 15 minutos a 12.000 rpm a 25°C. O sobrenadante foi coletado para leitura de absorvância nos comprimentos de onda de 532, 510 e 560 nm em espectrofotômetro marca Biospectro SP-220, para posterior cálculo da absorvância corrigida, proposta para minimizar a interferência dos pigmentos heme e da hemoglobina (PYLES et al., 1993).

$$\text{ABS} = 1,22 \times [A_{532} - (0,56 \times A_{510}) + (0,44 \times A_{560})]$$

Antes do processamento das amostras, uma curva analítica de calibração foi preparada utilizando MDA como padrão, em concentrações de 1, 5, 10, 25 e 50 nmol/mL. Os resultados foram expressos em nmol de MDA por mL de plasma.

#### 4.8.2 Determinação da Atividade Plasmática da Mieloperoxidase (MPO)

A medida de atividade da MPO baseia-se na velocidade de oxidação do substrato o-dianisidina na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e evidenciada pela mudança de absorvância medida a 450 nm (BRADLEY et al., 1982). A leitura foi realizada em microplaca ELISA com 10 µL de material e 200 µL da solução de leitura, preparada pela mistura de 27 mL de H<sub>2</sub>O destilada com 3 mL de tampão fosfato pH 6,0, 15 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 1% e 5 mg de o-dianisidina.

A monitorização da velocidade de formação do produto de oxidação da o-dianisidina foi realizada pela observação do aumento da absorvância da mistura a 450 nm. As leituras foram obtidas em intervalos de 1 minuto. A atividade da MPO foi calculada a partir da velocidade máxima da reação, e o resultado foi expresso em U MPO/µL de amostra. Uma unidade de MPO é definida como a quantidade de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (µmol) degradada por minuto.

#### 4.9 Determinação da Concentração Sérica de Proteína C-Reativa (PCR)

A determinação da concentração de PCR ultra-sensível foi realizada segundo o método de imunoturbidimetria utilizando kit Labtest®. A análise foi feita de acordo com as recomendações do fabricante e foi realizada no Laboratório de Nutrição

Experimental (LANEX) da UFPI. Valores > 1,0 mg/L foram considerados como indicativo de processos inflamatórios.

#### **4.10 Análise Estatística**

Os dados obtidos foram organizados, primeiramente, em uma planilha de dados criada no Excel® e posteriormente foram exportados para o programa Stata®, v.12 (Statacorp, College Station, Texas, USA), para análise estatística dos resultados. A análise descritiva dos dados foi realizada com apresentação de médias, medianas e intervalo de confiança para as variáveis quantitativas e frequência simples para as variáveis qualitativas.

Verificou-se a normalidade dos dados por meio de aplicação do teste de Shapiro-Wilk. O teste de Mann Whitney foi realizado para a comparação das médias dos dados. O teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi utilizado para identificar a existência de associações entre as variáveis de estudo. Para verificar relação entre os dados, foi utilizado o coeficiente de correlação linear de *Pearson*. O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$  e intervalo de confiança de 95%.

#### **4.11 Aspectos Éticos**

O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil para encaminhamento e apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI, conforme prevê a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com aprovação por meio do Parecer Consubstanciado do CEP nº 1.522.965 (ANEXO A).

Os participantes da pesquisa foram esclarecidos quanto aos objetivos, procedimentos realizados, bem como possíveis benefícios e riscos da pesquisa e a adesão ao estudo foi confirmada pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C). Todos os participantes foram assegurados quanto ao sigilo e anonimato, estando a guarda dos dados sob total responsabilidade do pesquisador.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características Gerais do Participantes

Na Tabela 01 são apresentadas as características sociodemográficas dos participantes da pesquisa. Em ambos os grupos houve predomínio do sexo feminino (cerca de 70% dos participantes), e quase metade dos voluntários do grupo controle e um terço dos pacientes diabéticos tinham o ensino médio completo e apenas 14% dos indivíduos do grupo controle e 9,3% dos diabéticos referiram ter concluído o ensino superior. Com relação a renda familiar mensal, aproximadamente metade dos participantes em ambos os grupos possuíam renda entre 1 e 3 salários mínimos. O tempo médio da doença nos diabéticos foi de  $4,3 \pm 4,2$  anos.

**Tabela 01** – Características sociodemográficas do grupo controle e dos pacientes diabéticos tipo 2.

Variáveis	Controles (n=43) % (n)	Diabéticos (n=43) % (n)	Valor p
<b>Sexo</b>			
Masculino	30,2 (13)	30,2 (13)	0,999
Feminino	69,8 (30)	69,8 (30)	
<b>Escolaridade</b>			
Não alfabetizado	-	6,9 (3)	0,177
Fundamental incompleto	11,6 (5)	23,3 (10)	
Fundamental Completo	25,6 (11)	27,9 (12)	
Ensino Médio	48,8 (21)	32,6 (14)	
Ensino Superior	14,0 (6)	9,3 (4)	
<b>Renda mensal (salários mínimos)</b>			
< 1	25,6 (11)	32,6 (14)	0,946
1 a 3	48,9 (21)	44,2 (19)	
4 a 6	18,6 (8)	16,3 (7)	
Acima de 6	6,9 (3)	6,9 (3)	

Teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

Os valores médios dos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional do grupo controle e dos pacientes diabéticos tipo 2 estão demonstrados na tabela 02.

**Tabela 02** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana da idade e variáveis do estado nutricional do grupo controle e dos pacientes diabéticos tipo 2.

Variáveis	Controles (n=43)	Diabéticos (n=43)	Valor p
	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	
Idade (anos)	50,3 (48,4 – 52,2) 51,0	49,8 (47,7 – 51,9) 51,0	0,903
Peso (kg)	58,0 (55,7 – 60,4) 56,5	68,3 (65,4 – 71,3) 67,7	<0,001*
Estatura (cm)	155,7 (153,3 – 158,2) 155,0	156,7 (153,2 – 160,1) 154,0	0,822
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 (23,3 – 24,4) 23,8	28,2 (27,2 – 29,2) 27,8	<0,001*
CC (cm)	83,6 (81,3 – 85,8) 85,0	96,8 (94,5 – 99,2) 96,0	<0,001*
RCQ	0,87 (0,85 – 0,90) 0,9	0,94 (0,92 – 0,96) 0,9	<0,001*
Gordura corporal (%)	30,8 (29,0 – 32,6) 32,0	37,3(34,5 – 40,1) 39,4	<0,001*

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confiança 95%; \*Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle, Teste U de Mann-Whitney (p<0,05).

Na Tabela 03 encontra-se a distribuição dos grupos de indivíduos não diabéticos e diabéticos de acordo com a classificação do estado nutricional para cada parâmetro avaliado de antropometria e BIA.

Com relação ao IMC, pode-se observar que mais da metade dos diabéticos apresentava sobrepeso e mais de um terço obesidade. A maioria dos pacientes diabéticos apresentaram risco muito aumentado para complicações metabólicas com base na circunferência da cintura. Quando considerada a relação cintura/quadril, o risco aumentado para complicações metabólicas foi significativamente maior no grupo de diabéticos quando comparado ao grupo controle. Em ambos os grupos houve predomínio de percentual de gordura elevado, evidenciando risco para doenças associadas. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos em todos os parâmetros relativos a excesso de peso e de adiposidade corporal.

**Tabela 03** – Distribuição da classificação do estado nutricional e parâmetros de adiposidade segundo grupo controle e pacientes diabéticos tipo 2.

<b>Variáveis</b>	<b>Controle (n=43) % (n)</b>	<b>Diabéticos (n=43) % (n)</b>	<b>p</b>
<b>IMC</b>			
Eutrofia	62,8 (27)	11,6 (5)	< 0,001
Sobrepeso	37,2 (16)	60,5 (26)	
Obesidade	-	27,9 (12)	
<b>Circunferência da cintura</b>			
Normal	48,8 (21)	9,3 (4)	< 0,001
Aumentada <sup>1</sup>	41,9 (18)	16,3 (7)	
Muito aumentada <sup>2</sup>	9,3 (4)	74,4 (32)	
<b>Relação Cintura/Quadril</b>			
Normal	51,2 (22)	27,9 (12)	0,027
Aumentada <sup>1</sup>	48,8 (21)	72,1 (31)	
<b>Percentual de Gordura</b>			
Acima da média	41,9 (18)	18,6 (8)	0,019
Risco para doenças associadas a obesidade	58,1 (25)	81,4 (35)	

<sup>1</sup>Aumentada= Risco aumentado para complicações metabólicas; <sup>2</sup>Muito aumentada: Risco muito aumentado para complicações metabólicas. IMC: Índice de Massa Corporal; Teste qui-quadrado (p<0,05).

## 5.2 Avaliação do Consumo Alimentar

Os valores médios para energia e macronutrientes encontrados nas dietas consumidas pelos indivíduos do grupo controle e pacientes com diabetes mellitus tipo 2 estão apresentados na tabela 04. A análise do consumo alimentar revelou que as médias de ingestão de energia, carboidratos e lipídios foram significativamente maiores no grupo controle (p <0,05). Verificou-se, ainda, que as médias de consumo de macronutrientes, nos grupos estudados, apresentaram-se dentro dos intervalos de distribuição aceitável de macronutriente (AMDR).

**Tabela 04** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana da ingestão de macronutrientes e energia dos participantes do estudo.

Variáveis	Controle (n=43)	Diabéticos (n=43)	Valor p
	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	
Energia (Kcal)	1543,9 (1424,4 – 1663,4) 1443,9	1311,5 (1202,9 – 1420,2) 1275,7	0,002*
Carboidrato (g)	204,9 (186,4 – 223,4) 188,7	165,8 (152,1- 179,5) 154,0	0,001*
(%VET)	53,1	50,6	
Proteína (g)	72,7 (67,0 – 78,5) 67,8	67,7 (62,7 – 72,6) 63,8	0,263
(%VET)	18,8	20,6	
Lipídio (g)	48,5 (44,4 – 52,6) 45,4	41,1 (37,3 – 45,0) 39,9	0,004*
(%VET)	28,27	28,22	

Os valores brutos de ingestão dos macronutrientes foram ajustados pelo sexo e idade. Valores de referência: 45 a 65% de carboidratos, 10 a 35% de proteínas e 20 a 35% de lipídios. \*Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle, Teste U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

Na tabela 05 estão demonstradas as médias de ingestão dietética de vitaminas antioxidantes do grupo controle e dos pacientes diabéticos tipo 2.

**Tabela 05** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana da ingestão de vitaminas antioxidantes dos participantes do estudo.

Vitamina antioxidantes	Controle (n=43)	Diabéticos (n=43)	Valor p
	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	
Vitamina A (µg)	735,7 (604,3 – 867,1) 596,3	488,1 (388,2 – 588,0) 392,7	<0,001*
Vitamina C (mg)	88,6 (62,5 – 114,7) 64,0	120,7 (95,5 – 146,0) 92,6	0,019*
Vitamina E (mg)	8,3 (7,4 – 9,2) 7,6	7,4 (6,5 – 8,3) 7,2	0,135

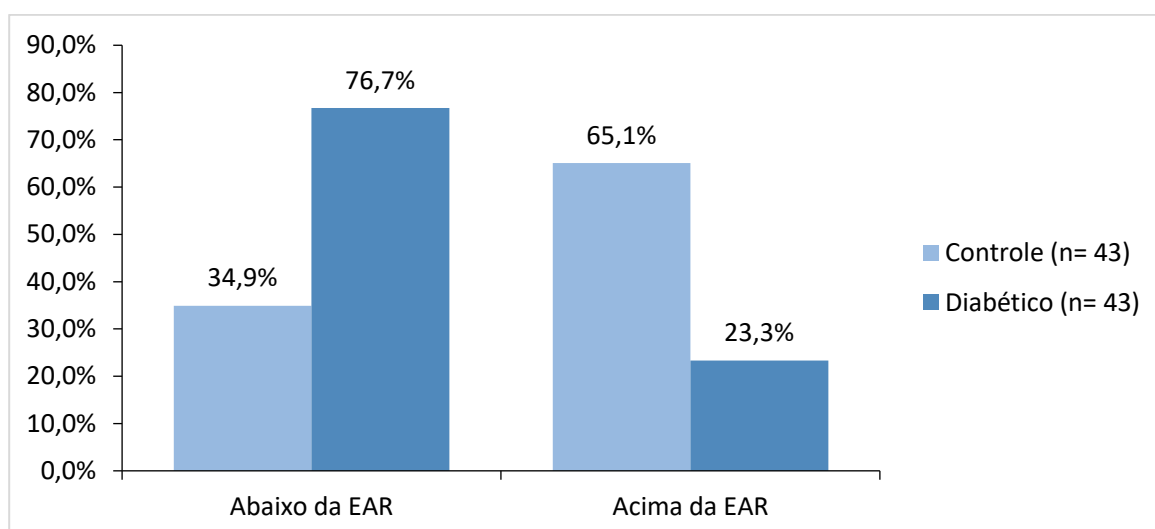
Os valores brutos de ingestão de antioxidantes foram ajustados pelo sexo e idade. \*Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle, Teste U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

Observou-se que a média de ingestão de vitamina A foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ) para o grupo controle e a média de ingestão de vitamina C foi maior

( $p < 0,05$ ) entre os diabéticos. Ambos os grupos apresentaram valores de ingestão de vitamina C acima do recomendado pela EAR e inferiores ao recomendado para a vitamina E. Com relação a ingestão de vitamina A, apenas o grupo controle apresentou valor médio dentro da recomendação da EAR.

A distribuição percentual das participantes do estudo segundo os valores de referência de ingestão dietética das vitaminas A, C e E estão apresentadas nas figuras 05, 06 e 07. Verificou-se que boa parte dos diabéticos ingeriram quantidades abaixo do recomendado de vitamina A, segundo a EAR, houve associação significativa entre o consumo alimentar dessa vitamina e a presença de diabetes ( $p < 0,05$ ).

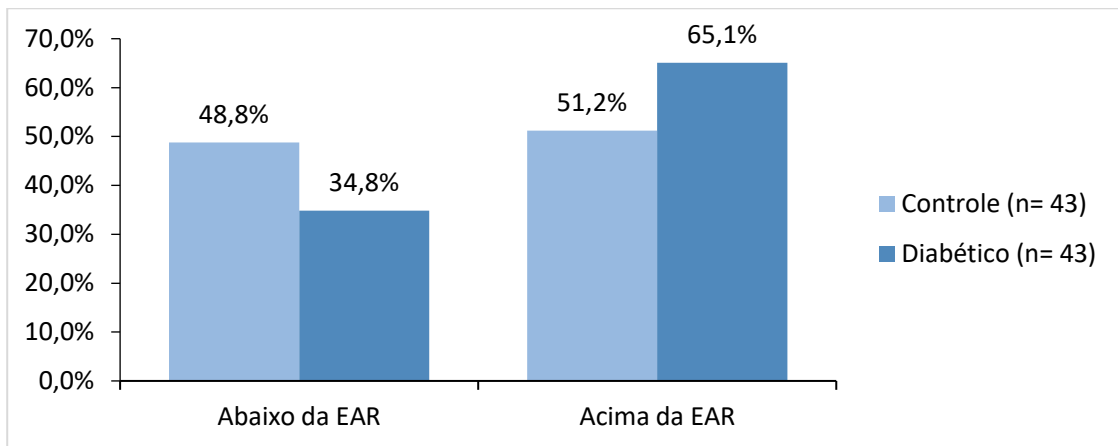
**Figura 05** – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de vitamina A.



Teste do Qui-Quadrado ( $p = < 0,001$ ). Valores de referência de ingestão de Vitamina A: EAR = 625 e 500  $\mu\text{g}/\text{dia}$  para homem e mulher, respectivamente.

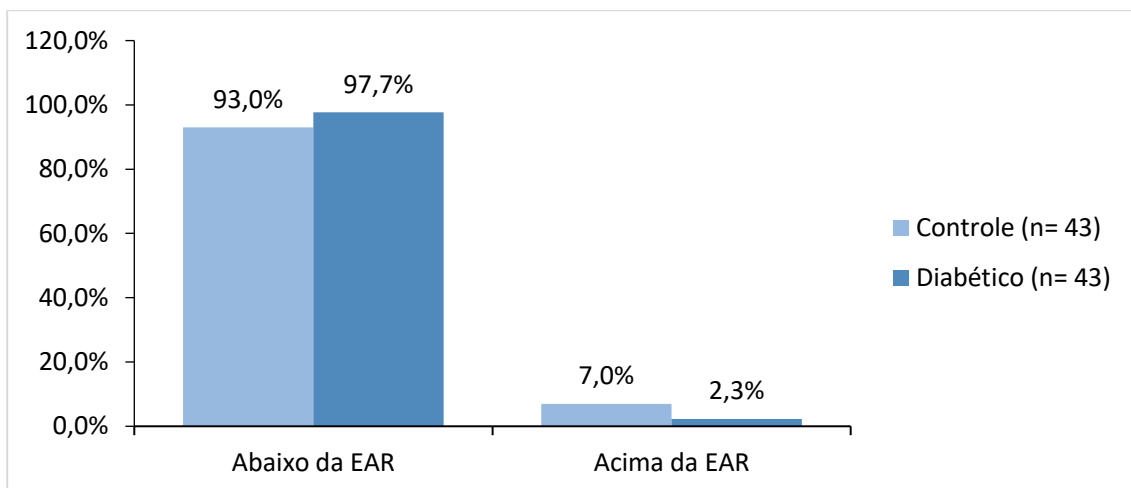
Com relação a ingestão de vitamina C, pode-se observar que mais da metade dos participantes apresentaram ingestão satisfatória, entretanto, não houve associação significativa entre o consumo dessa vitamina e a presença de diabetes. Na figura 07 observou-se que quase a totalidade dos participantes de ambos os grupos apresentaram ingestão de vitamina E abaixo do recomendado pela EAR, não ocorrendo associação significativa entre o consumo sua ingestão e a presença de diabetes.

**Figura 06** – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de vitamina C.



Teste do Qui-Quadrado ( $p= 0,190$ ). Valores de referência de ingestão de Vitamina C: EAR = 75 para homem e 60 mg para mulher, respectivamente.

**Figura 07** – Distribuição percentual das participantes segundo os valores de referência de ingestão dietética de vitamina E.



Teste do Qui-Quadrado ( $p= 0,616$ ). Valores de referência de ingestão de Vitamina E: EAR = 12 mg/dia.

### 5.3 Controle Glicêmico dos Pacientes Diabéticos Tipo 2

Os valores médios dos parâmetros do controle glicêmico do grupo controle e dos pacientes diabéticos estão apresentados na tabela 06. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas com maiores valores nas médias de concentrações séricas de glicose plasmática e insulina, percentual de hemoglobina glicada e HOMA-IR ( $p<0,05$ ) no grupo caso (diabéticos).

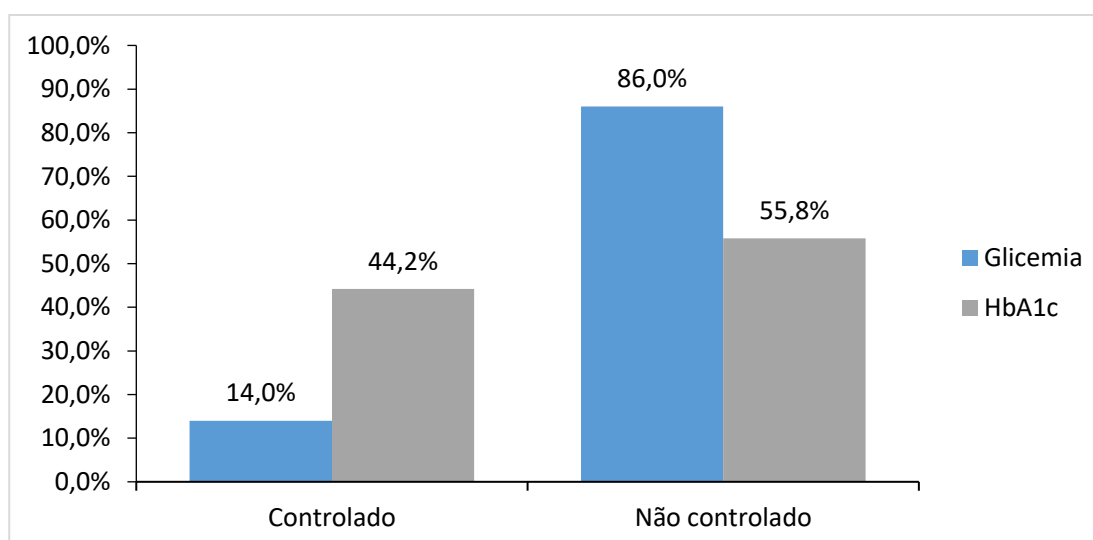
**Tabela 06** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana das concentrações séricas de glicose e insulina, percentual de hemoglobina glicada e de HOMA-ir dos grupos estudados.

Variáveis	Controle (n=43)	Diabéticos (n=43)	Valor p
	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	
Glicemia (mg/dL)	88,1 (82,9 – 93,3) 87,0	166,0 (154,1 – 177,9) 158,0	< 0,001
Hemoglobina glicada (%)	5,2 (5,1 – 5,4) 5,2	7,4 (7,0 – 7,8) 7,1	< 0,001
Insulinemia (U/mL)	13,2 (12,0 – 14,4) 13,0	23,1 (20,3 – 25,9) 20,0	< 0,001
HOMA-IR	2,90 (2,5 – 3,2) 2,6	9,6 (8,2 – 11,0) 8,6	< 0,001

HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment. \*Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle, Teste U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

Na figura 08 pode-se observar que a maioria dos diabéticos apresentava valores de glicemia acima dos limites definidos como indicativos de bom controle glicêmico (glicemia  $< 130$  mg/dL), e 55,81% apresentaram percentual de HbA1c acima da meta clínica definida em nível  $< 7\%$  para pessoas adultas, de acordo com as recomendações da *American Diabetes Association* (ADA).

**Figura 08** – Distribuição percentual dos pacientes diabéticos tipo 2 segundo os valores de glicemia e hemoglobina glicada.



Valores considerados para bom controle glicêmico:  $< 130$  mg/dL para glicemia e  $< 7\%$  para Hemoglobina glicada.

## 5.4 Avaliação do Perfil Lipídico

A tabela 07 apresenta os valores médios dos parâmetros do perfil lipídico do grupo controle e dos pacientes diabéticos. As médias das concentrações séricas de colesterol total, LDL-colesterol e o HDL-colesterol foram significativamente maiores no grupo controle em relação aos diabéticos tipo 2 ( $p < 0,05$ ). Observou-se que as médias de colesterol total e LDL-c ficaram dentro dos valores desejáveis em ambos os grupos, enquanto a média de triglicérides estava acima do valor desejável e a média HDL-c ficou abaixo dos limites de recomendação no grupo caso (diabéticos).

**Tabela 07** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana das concentrações séricas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicérides dos grupos estudados.

Variáveis	Controles (n=43)	Diabéticos (n=43)	Valor <i>p</i>
	Média (IC <sub>95%</sub> )	Média (IC <sub>95%</sub> )	
	Mediana	Mediana	
Colesterol total (mg/dL)	185,7 (175,6 – 195,7) 179,0	162,2 (150,1 – 174,4) 159,0	0,002*
LDL-c (mg/dL)	96,0 (86,2 – 105,9) 92,0	83,8 (76,0 – 91,6) 75,0	0,048*
HDL-c (mg/dL)	48,8 (45,6 – 52,0) 48,0	39,3 (36,2 – 42,4) 36,0	< 0,001*
Triglicérides (mg/dL)	196,9 (172,7 – 221,0) 196,0	240,8 (201,5 – 280,2) 220,0	0,128

LDL-c= colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade; HDL-c= colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade; \*Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle, Teste U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

## 5.5 Avaliação dos Marcadores de Estresse Oxidativo

Na tabela 08 encontram-se os valores médios obtidos da atividade da enzima superóxido dismutase eritrocitária e da concentração plasmática de malondialdeído e mieloperoxidase dos indivíduos do grupo controle e dos pacientes diabéticos tipo 2. A atividade da SOD foi significativamente maior no grupo controle, enquanto a atividade de MPO foi maior entre os diabéticos ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a concentração de MDA.



**Tabela 08** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana da atividade antioxidante e de peroxidação lipídica dos participantes do estudo.

Parâmetros	Controle (n=43)	Diabéticos (n=43)	Valor p
	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	
SOD (U/g Hb)	8.574,3 (7.957,9 – 9.190,8) 8383,8	7.792,6 (7.064,1 – 8.521,2) 7387,6	0,040*
MDA (nmol/mL)	8,5 (6,9 – 10,0) 8,4	7,5 (6,1 – 8,9) 7,1	0,344
MPO (U MPO/ $\mu$ L)	0,64 (0,42 – 0,86) 0,51	1,7 (0,13 – 3,28) 0,25	0,049*

SOD: Superóxido dismutase; MDA: Malondialdeído; MPO: Mieloperoxidase; \*Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle, Teste U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

### 5.6 Avaliação da Atividade da Proteína C-Reativa

Na tabela 09 encontram-se os valores médios obtidos das concentrações séricas de PCR dos pacientes do grupo controle e diabéticos tipo 2, em que o grupo caso apresentou valores médios de PCR significativamente maiores ( $p < 0,001$ ) quando comparado ao grupo controle.

**Tabela 09** – Valores de média, intervalo de confiança e mediana das concentrações séricas de PCR dos participantes do estudo.

Parâmetros	Controle (n=43)	Diabéticos (n=43)	Valor p
	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	Média (IC <sub>95%</sub> ) Mediana	
PCR	0,9 (0,8 -1,1) 0,7	3,0 (2,2 – 3,8) 3,0	<0,001

PCR: Proteína C-Reativa; \*Valores significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle, Teste U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).

### 5.7 Análise de correlação entre as variáveis de controle glicêmico, ingestão de vitaminas antioxidantes, marcadores de estresse oxidativo e PCR

Os resultados da análise da correlação linear simples entre os parâmetros avaliados nos pacientes diabéticos tipo 2 encontram-se na tabela 10. Não houve correlação entre os dados.

**Tabela 10** – Análise de correlação linear simples entre os parâmetros de controle glicêmico, ingestão das vitaminas antioxidantes, marcadores do estresse oxidativo e concentrações de Proteína C-Reativa nos pacientes diabéticos tipo 2.

Variáveis	Glicose		HbA1c		Insulina		HOMA-IR	
	r	p	r	P	r	p	r	p
Vitamina A	-0,219	0,158	-0,069	0,657	0,183	0,240	0,053	0,734
Vitamina C	-0,246	0,112	-0,199	0,200	0,272	0,078	0,115	0,464
Vitamina E	-0,012	0,941	-0,030	0,846	0,186	0,231	0,148	0,343
SOD	-0,248	0,108	-0,240	0,120	0,160	0,303	0,021	0,890
MDA	0,120	0,441	0,073	0,638	0,032	0,834	0,080	0,608
MPO	-0,093	0,551	-0,147	0,345	-0,132	0,396	0,150	0,336
PCR	0,258	0,095	-0,096	0,542	-0,120	0,442	0,169	0,280

HbA1c= Hemoglobina glicada; HOMA-IR= *Homeostasis Model Assessment*; SOD= superóxido dismutase; MDA=Malondialdeído; MPO= Mieloperoxidase; PCR= Proteína C-reativa; Correlação Linear de Pearson.

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados parâmetros antropométricos, ingestão das vitaminas antioxidantes A, C e E, controle glicêmico, perfil lipídico e marcadores de estresse oxidativo e inflamação em pacientes diabéticos tipo 2. A classificação do IMC dos indivíduos mostrou que a maioria dos pacientes diabéticos apresentaram sobrepeso ou obesidade, sendo as proporções encontrados nessa população foram maiores do que no grupo controle. Essa característica é comumente encontrada em pacientes com diabetes tipo 2, resultados de vários estudos mostram alta prevalência de sobrepeso e obesidade em adultos com a doença (SOUZA; ARAÚJO, 2015; ROOS et al., 2015; NETO et al., 2017). O excesso de peso corporal e de tecido adiposo visceral é fator importante para o aumento da resistência à insulina e consequente redução da captação celular da glicose (RODRIGUES et al., 2015).

A avaliação do IMC permite identificar excesso de peso, no entanto, isoladamente não prediz o real estado nutricional do indivíduo, podendo ocultar características divergentes em relação a composição corporal. Por esse motivo, verificou-se também o percentual de gordura corporal por meio da bioimpedância elétrica, a circunferência da cintura e a relação cintura/quadril. Todos esses parâmetros mostraram predomínio de risco aumentado para doenças associadas a obesidade nos diabéticos. Em pacientes com DM2, o maior risco relacionado com a adiposidade corporal, geralmente está associada com maiores concentrações de colesterol total e triglicérides e menores concentrações de HDL-colesterol (AL-GOBLAN; AL-ALFI; KHAN 2014).

A avaliação do consumo alimentar de macronutrientes e energia revelou que ambos os grupos apresentaram ingestão dentro das recomendações (IOM, 2005) e que as médias de ingestão de energia, carboidratos e lipídios foram maiores no grupo controle. Esse resultado pode ser atribuído ao sub-relato do consumo alimentar por parte dos participantes durante a anamnese alimentar. O sub-relato é um elemento bastante complexo, que envolve vários fatores, podendo ocorrer por lapsos de memória e até mesmo por constrangimento ao relatar o consumo de alguns alimentos, e assim comprometer as deduções feitas a partir de estudos de avaliação de consumo alimentar (AVELINO et al., 2014).

Ao observar a ingestão de vitaminas antioxidantes, verificou-se valores abaixo do recomendado das vitaminas A e E entre os diabéticos tipo 2. No estudo de Castro

et al. (2014) também foi verificada baixa ingestão desses nutrientes entre os pacientes com DM2. Essas vitaminas devem ser consumidas em quantidades adequadas, uma vez que são importantes na redução de espécies reativas, que estão elevadas na condição de hiperglicemia (KHODAEIAN et al., 2015).

Para atingir as necessidades diárias recomendadas de micronutrientes, indivíduos diabéticos devem ter um plano alimentar variado com a ingestão mínima de duas a quatro porções de frutas, sendo pelo menos uma rica em vitamina C e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). Na análise dos recordatórios desses indivíduos observou-se baixa frequência do consumo de alimentos ricos em  $\beta$ -caroteno. Da mesma forma, foi observado baixo consumo de alimentos fontes de vitamina E, o que pode explicar em parte, sua baixa ingestão na maioria dos participantes em ambos os grupos.

Já a ingestão de vitamina C apresentou valores acima do recomendado pela EAR em ambos os grupos, sendo a média de consumo maior entre os diabéticos tipo 2. O elevado consumo dessa vitamina pode ser explicado por se tratar de um nutriente facilmente obtido em uma dieta rica em frutas cítricas como a laranja, limão, acerola e o caju, que são alimentos regionais e considerados de fácil acesso.

Com relação aos parâmetros do controle glicêmico, a glicemia de jejum, o percentual de hemoglobina glicada, a insulina séria e o HOMA-IR dos pacientes diabéticos avaliados neste estudo estavam elevadas em relação aos valores de referência recomendados, bem como estavam maiores do que no grupo controle. Além disso, verificou-se que a maioria dos diabéticos estavam com limites acima da meta clínica definida como bom controle glicêmico, de acordo com os pontos de corte da *American Diabetes Association* (2017), apesar de todos os diabéticos terem referido terapia com hipoglicemiante orais.

No que se refere aos parâmetros utilizados para avaliar o controle glicêmico, a glicemia de jejum é o método mais utilizado em situação aguda, no entanto, a HbA1c tem-se firmado como método de referência no monitoramento do controle glicêmico em médio prazo, pois reflete a glicemia média durante os últimos três meses que antecedem a análise da glicemia no paciente (ADA, 2017).

O controle glicêmico adequado é essencial para retardar ou prevenir complicações agudas (cetoacidose diabética, coma hiperosmolar não cetogênico e hipoglicemia) e/ou crônicas (micro e macrovasculares) do diabetes mellitus (FOWLER, 2011; SONG, 2015). Em estudo de seguimento realizado com diabéticos

tipo 2 adultos, aqueles que foram designados para controle intensivo da glicemia apresentaram redução de 17% em eventos cardiovasculares (HAYWARD et al., 2015). Nesses indivíduos, o bom controle glicêmico é determinante para reduzir a perda funcional das células  $\beta$  pancreáticas, que é intensificada quanto maior for o tempo da doença e pior for o controle glicêmico. A medida do peptídeo C mostra-se um bom marcador de função da célula  $\beta$ , sendo essencial seu monitoramento nesses pacientes (MARASCHIN et al., 2010; SKYLER et al., 2017; SPIJKER et al., 2015).

Os resultados da análise dos parâmetros do perfil lipídico deste estudo demonstraram níveis de HDL-c reduzidos nos pacientes diabéticos tipo 2 em relação ao grupo controle. Geralmente, o paciente com DM2 apresenta maior risco de desenvolver dislipidemia, tendo em vista que a resistência à insulina o predispõe a alterações no metabolismo das lipoproteínas circulantes, sendo a elevação dos níveis de triglicérides, de LDL-c e a redução do HDL-c os padrões mais comumente observados na dislipidemia (MULLUGETA et al., 2012; QI Q et al., 2012).

Entretanto, neste estudo observou-se valores de colesterol total e LDL-c dentro do desejável em ambos os grupos estudados, porém maiores nos indivíduos do grupo controle comparado aos diabéticos. É importante ressaltar que alguns antidiabéticos orais estão implicados na redução do LDL-c e aumento do HDL-c e atuam efetivamente sobre o perfil lipídico (ALMEIDA et al., 2007). Nesse estudo, os participantes diabéticos estavam em uso apenas de hipoglicemiantes orais, o que pode explicar em parte os valores reduzidos de colesterol total e LDL-c encontrados.

No estudo de Ko et al. (2013), realizado em adultos com DM2, os autores verificaram que 85% dos pacientes diabéticos estudados apresentavam altos níveis de colesterol total e triglicérides. No diabetes com pobre controle glicêmico, o colesterol total e o triglicerídeo quando elevados promovem a formação de lipoperóxidos (marcadores da peroxidação lipídica) decorrente do estresse oxidativo (SOLIMAN, 2008).

Ao avaliar os marcadores de peroxidação lipídica, os pacientes diabéticos apresentaram maiores concentrações de mieloperoxidase, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do grupo controle em relação aos diabéticos para os valores de MDA. Alterações nos valores plasmáticos de marcadores de peroxidação lipídica, observadas nos diabéticos tipo 2 podem ser consideradas fator de risco potencial para o desenvolvimento de complicações diabéticas (ALLAN et al., 2013).

No presente estudo, além da maior atividade da mieloperoxidase observada nos pacientes com DM2, a atividade da enzima superóxido dismutase mostrou-se reduzida nesses indivíduos em comparação ao grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados por Bandeira et al. (2012). A menor atividade da SOD, observada entre os diabéticos, sugere sua maior utilização, provavelmente devido ao aumento da produção do ânion superóxido decorrente da exposição crônica à hiperglicemia.

No entanto, apesar de os diabéticos terem apresentado menor atividade da SOD em comparação ao grupo controle, os valores estavam dentro da faixa aceitável de acordo com Vasconcelos et al. (2007). Nesse aspecto, é importante ressaltar que a atividade dessa enzima parece ser a primeira defesa antioxidante a ser estimulada em resposta à adaptação ao estresse oxidativo, por esse motivo é mais elevada devido à sua maior demanda nesses tecidos, o que poderia explicar os valores encontrados dentro da faixa aceitável para a atividade da superóxido dismutase.

O dano oxidativo pode ser explicado por diferentes respostas celulares ao estresse oxidativo, tais como, a hiperinsulinemia que pode causar a ativação da enzima NADPH oxidase e assim aumentar a produção de EROs, a redução das defesas antioxidantes, devido ao aumento dessas espécies reativas e a ativação excessiva dos sistemas naturais de produção de radicais livres, como a ativação de células fagocíticas em doenças inflamatórias crônicas (ESPINOSA et al., 2009).

Com isso, a presença de estresse oxidativo pode ser observado neste estudo pela maior peroxidação lipídica mostrada nos valores de MPO, uma enzima envolvida na oxidação da fração LDL-c, menor atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase e ingestão insuficiente das vitaminas antioxidantes A e E. O estresse oxidativo está relacionado ao surgimento de complicações diabéticas e no desenvolvimento e perpetuação de processos inflamatórios.

Nesse sentido, foi avaliada também a presença de inflamação sistêmica, estimada pela PCR ultrasensível. Os pacientes diabéticos tipo 2 apresentaram concentrações mais elevadas do biomarcador, quando comparado ao grupo controle. Estudos anteriores demonstraram concentrações elevadas de PCR em diabéticos, bem como uma associação desse biomarcador com o maior risco da doença e resistência à insulina (THOMPSON et al., 2011; MORIMOTO et al., 2013; WANG et al., 2013).

É importante considerar que a maioria dos diabéticos do presente estudo apresentavam adiposidade corporal elevada, isso também pode ter contribuído para os níveis elevados de PCR. A obesidade influencia as concentrações de PCR, onde o excesso de tecido adiposo contribui para o aumento da expressão de IL-6 e TNF- $\alpha$ , e conseqüentemente maior produção hepática de PCR (MARNELL; MOLD; CLOS, 2005; UEMURA et al., 2017; TANGVARASITTICHAJ et al., 2016).

A PCR é um marcador inflamatório que desempenha um papel importante na doença cardiovascular (PEREIRA et al., 2006). Todavia, por ser considerada um marcador pouco específico para processos inflamatórios, não seria pertinente afirmar que os altos valores desse marcador encontrados nos diabéticos é indicativo de maior risco de processo aterosclerótico. Porém, também foi verificado neste estudo atividade aumentada da MPO, que além de ser um marcador de estresse oxidativo endotelial, essa enzima participa de atividades pró-aterogênicas relacionadas à evolução da doença cardiovascular. Ademais, existem evidências que demonstram o papel da MPO como participante central do elo entre inflamação e doença cardiovascular. A mieloperoxidase e a PCR atuam em conjunto no processo aterosclerótico, apesar de participarem de vias metabólicas diferentes (ROMAN et al., 2007; VELLOSA et al., 2013).

Quanto às análises que foram realizadas para investigar a correlação entre os parâmetros de controle glicêmico, com a presença de estresse oxidativo, concentração de proteína C-Reativa e a ingestão de vitaminas antioxidantes, verificou-se que não houve correlação significativa no grupo de indivíduos diabéticos tipo 2.

Algumas limitações referentes aos resultados encontrados neste estudo devem ser pontuadas; uma delas refere-se ao consumo alimentar que foi avaliado por meio de uma medida de curto prazo, o recordatório de 24 horas, o que poderia comprometer os valores referidos dos nutrientes estudados. No entanto, isso foi contornado com a utilização de um método estatístico de ajuste que permite estimar o consumo habitual por meio da correção intrapessoal de cada nutriente (LAUREANO et al. 2016). Ademais, o tamanho amostral e a grande variabilidade dos dados podem explicar em parte a ausência de correlação entre os parâmetros do estudo.

Diante do exposto, é pertinente ressaltar a importância da utilização de outros marcadores de estresse oxidativo relacionados com a peroxidação lipídica ou de atividade antioxidante, tais como a enzima glutathione peroxidase (GPx) e as

concentrações das vitaminas antioxidantes no plasma, isso porque a avaliação da ingestão alimentar por si só não reflete o estado nutricional desses nutrientes tendo em vista a biodisponibilidade de cada um.

Além disso, fazem-se necessários outros estudos que utilizem diferentes marcadores de inflamação que sejam mais específicos, tais como a interleucina-6, o fator de TNF- $\alpha$  e a Proteína Quimioatrativa de Monócitos-1 (MCP-1), para melhor refletir o estado inflamatório nos diabéticos tipo 2. Nesse sentido, torna-se necessário ressaltar que as análises dos marcadores citados estavam previstas no estudo, contudo não foi possível a realização em tempo hábil da avaliação desses marcadores, sendo prevista para trabalhos posteriores.



## 7 CONCLUSÃO

Elevada proporção de paciente diabéticos tipo 2 apresentaram controle glicêmico inadequado. Além disso, os indivíduos diabéticos apresentaram baixa ingestão de vitaminas antioxidantes A e E, e elevada ingestão de vitamina C, e também maiores concentrações de mieloperoxidase e menor atividade da enzima superóxido dismutase evidenciando possível presença de estresse oxidativo. No entanto, não houve correlação entre esses marcadores e os parâmetros de controle glicêmico nos pacientes diabéticos.

Apesar de não ter sido verificada correlação entre as concentrações de PCR e os parâmetros de controle glicêmico, esse marcador mostrou-se elevado e, considerando a elevada proporção de participantes com excesso de adiposidade corporal, perfil lipídico pró-aterogênico, maiores valores de MPO e controle glicêmico inadequado, os resultados aqui encontrados indicam maior risco de processos aterogênicos nos diabéticos. Isso reflete a importância desses pacientes manterem um bom controle glicêmico e a necessidade de intervenções mais específicas para diminuir ou retardar as complicações relacionadas com a doença.

## REFERÊNCIAS

- AGARWAL, M.; PARAMESWARI, R.P.; VASANTHI, H.R.; DAS, D.K. Dynamic action of carotenoids in cardioprotection and maintenance of cardiac health. **Molecules**, v. 17, n. 4, p. 4755-4769, 2012.
- ALAM, R.; KHAN S.; SALMAN, K. A. MDA and antioxidants status in type 2 diabetes mellitus. *NJIRM*, v. 4, n. 6, p. 75-78, 2013.
- AL-GOBLAN, A. S.; AL-ALFI, M. A.; KHAN, M. Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 7, p. 587, 2014.
- ALISSON, M. A.; NICOLE, E.; JENSKY, N. E.; MARSHALL, S. J.; BERTONI, A. G.; CUSHMAN, M. Sedentary behavior and adiposity associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 42, n. 1, p. 8-13, 2012.
- ALMEIDA, A. P. F.; MOURA, L.; CHAVES, F. R.; ROMALDINI, J. H. Dislipidemias e diabetes mellitus: fisiopatologia e tratamento. **Revista de Ciências Médicas-ISSNe 2318-0897**, v. 16, n. 4/6, 2012.
- ALVARO, C.; TERUEL, T.; HERNANDEZ, R.; LORENZO, M. Tumor necrosis factor  $\alpha$  produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor  $\kappa$ B kinase in a p38 MAPK dependent manner. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 17, p. 17070-17078, 2004.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n.1, p. 81-90, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. **Diabetes Care**, v. 40, p. S1-S135, 2017.
- AVELINO, G. F.; PREVIDELLI, Á. N.; DE CASTRO, M. A.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Sub-relato da ingestão energética e fatores associados em estudo de base populacional (Underreporting of energy intake and associated factors in a population-based study). **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 3, p. 663-668, 2014.
- AZZI, A. Molecular mechanism of  $\alpha$ -tocopherol action. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 43, n. 1, p. 16-21, 2007.
- BAARS, T.; KONORZA, T.; KAHLERT, P.; MOHLENKAMP, S.; ERBEL, R.; HEUSCH, G.; KLEINBONGARD, P. Coronary aspirate TNF-alpha reflects saphenous vein bypass graft restenosis risk in diabetic patients. **Cardiovascular Diabetology**, v. 12, n. 12, p. 1-12, 2013.
- BANDEIRA, S. D. M.; GUEDES, G. D. S.; FONSECA, L. J. S. D.; PIRES, A. S.; GELAIN, D. P.; MOREIRA, J. C. F.; GOULART, M. O. F. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2012, 2012.

BANDEIRA S. M.; FONSECA, L. J. S.; GUEDES, G. S.; RABELO, L. A.; GOULART, M. O.; VASCONCELOS, S. M. L. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 2, p. 3265-3284, 2013.

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desenvolvimento de complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**; v.52, n. 6, p. 940-950, 2008.

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Revista de Nutrição**, v. 22, n. 1, p. 113-124, 2009.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BEGUM, M.; KUMAR, J. A.; D'SOUZA, H. P.; SUSHITH, S.; PRATHIMA, M. B.; SHRIDHAR, R.; DASEGOWDA, S. M.; MANJULA, ANIL.; NAIR, S. S.; KUMAR, K. A. Myeloperoxidase, malondialdehyde and serum lipids in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Investigational Biochemistry**, v. 163, n. 274, p.13-17, 2015.

BRADLEY, P. P.; PRIEBAT, D. A.; CHRISTENSEN, R. D.; ROTHSTEIN, G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206-209, 1982.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Vitamin E: the shrew waiting to be tamed. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 46, n. 5, p. 543-554, 2009.

BRIGHENTI, F; VALTUENA, S; PELLEGRINI, N; ARDIGO, D; DEL RIO, D; SALVATORE, S; ZAVARONI, I. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 93, n. 05, p. 619-625, 2005.

BROWN, N.; ROBERTS, C. Vitamin A for acute respiratory infection in developing countries: a meta-analysis. **Acta Paediatrica**, v. 93, n. 11, p. 1437-1442, 2004.

BÜRZLE, M.; HEDIGER, M. A. Functional and physiological role of vitamin C transporters. **Current Top Membrane**, v. 70, p. 357-75, 2012.

CALDER, P. C.; ALBERS, R.; ANTOINE, J. M.; BLUM, S.; BOURDET-SICARD, R.; FERNS, G. A.; LOVIK, M. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 1, p. 1-45, 2009.

CARDOSO, CLAUDIA RL; LEITE, NATHALIE C.; SALLES, GIL F. Prognostic Importance of C-Reactive Protein in High Cardiovascular Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 11, p. e004554, 2016.

CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p.15–25, 2013.

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, L.; FORTES, Z. B. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p.304-312, 2006.

CARVALHO, F. S.; NETTO, A. P.; ZACH, P.; SACHS, A.; ZANELLA, M. T. Importância da orientação nutricional e do teor de fibras da dieta no controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2 sob intervenção educacional intensiva. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 56, n. 2, p. 110, 2012.

CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 441-4 49, 2007.

CHAKRABORTHY, A.; RAMANI, P.; SHERLIN, H. J.; PREMKUMAR, P.; NATESAN, A. Antioxidant and pro-oxidant activity of Vitamin C in oral environment. **Indian Journal of Dental Research**, v. 25, n. 4, p. 499, 2014.

CHAPMAN, M.S. Vitamin a: history, current uses, and controversies. In: **Seminars in cutaneous medicine and surgery**. Frontline Medical Communications, v. 31, n. 1, p. 11-16, 2012.

CHATURVEDI, N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 76, n. 3, p. 3-12, 2007.

CHIU, H.; FISCHMAN, D. A.; HAMMERLING, U. Vitamin A depletion causes oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and PARP-1-dependent energy deprivation. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 11, p. 3878-3887, 2008.

CIMBALJEVIC, B.; VASILJEVIC, A.; CIMBALJEVIC, S.; BUZADZIC, B.; KORAC, A.; PETROVIC, V.; KORAC, B. Interrelationship of antioxidative status, lipid peroxidation. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 85, n. 10, p. 997-1003, 2007.

CRUZ, N. G.; SOUSA, L.P.; SOUSA, M. O.; PIETRANI, N. T.; FERNANDES, A.P.; GOMES, K. B. The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 99, n. 2, p. 85-92, 2013.

D'AMBROSIO, D. N.; CLUGSTON, R. D.; BLANER, W. S. Vitamin A metabolism: an update. **Nutrients**, v. 3, n. 1, p. 63-103, 2011.

- DAS, K.; SAMANTA, L.; CHAINY, G. B. D. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase using nitrite formation by superoxide radicals. **Indian Journal of Biochemistry and Biophysics**, v. 37, p. 201-204, 2000.
- DI TOMO, P.; CANALI, R.; CIAVARDELLI, D.; DI SILVESTRE, S.; DE MARCO, A.; GIARDINELLI, A.; PIPINO, C.; DI PIETRO, N.; VIRGILI, F.; PANDOLFI, A.  $\beta$ -Carotene and lycopene affect endothelial response to TNF- $\alpha$  reducing nitro-oxidative stress and interaction with monocytes. **Molecular nutrition & food research**, v. 56, n. 2, p. 217-227, 2012.
- DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 98-107, 2011.
- DUARTE, A. C. G.; BORGES, V. L. S. **Semiologia nutricional**. In: DUARTE, A. C. G. Avaliação Nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu, cap. 4, p. 21- 28, 2007.
- DURING, A.; HARRISON, E. H. Mechanisms of provitamin A (carotenoid) and vitamin A (retinol) transport into and out of intestinal Caco-2 cells. **Journal of lipid research**, v. 48, n. 10, p. 2283-2294, 2007.
- ELLIOTT, R. Mechanisms of genomic and non-genomic actions of carotenoids. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1740, n. 2, p. 147-154, 2005.
- ENGLARD, S.; SEIFTER, S. The biochemical functions of ascorbic acid. **Annual Review of Nutrition**, v. 6, n. 1, p. 365-406, 1986.
- ESPINOSA, A.; GARCÍA, A.; HÄRTEL, S.; HIDALGO, C.; JAIMOVICH, E. NADPH oxidase and hydrogen peroxide mediate insulin-induced calcium increase in skeletal muscle cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 4, p. 2568-2575, 2009.
- FERREIRA, L. T.; SAVIOLLI, I. H.; VALENTI, V. E.; ABREU, L. C. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182-188, 2011.
- FOWLER, M. J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. **Clinical Diabetes**. v. 29, p. 116-122, 2011.
- FRANÇA, B.K.; ALVES, M.R.M.; SOUTO, F.M.S.; TIZIANE, L.; BOAVENTURA, R.F.; GUIMARÃES, A.; ALVES JR, A. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 20, n. 5, p. 199-206, 2013.
- FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 139-147, 2014.
- FRIEDWALD, W. T.; LEVI, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-502, 1972.

GARCIA, C.; FEVE, B.; FERRÉ, P.; HALIMI, S.; BAIZRI, H.; BORDIER, L.; GUIU, G.; DUPUY, O.; BAUDUCEAU, B.; MAYAUDON, H. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications. **Diabetes & Metabolism**, v. 36, n.5, p. 327– 338, 2010.

GARCIA-BAILO, B.; EL-SOHEMY, A.; HADDAD, P. S.; ARORA, P.; BENZAIED, F.; KARMALI, M.; BADAWI, A. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. **Biologics: Targets & Therapy**, v. 5, p. 7, 2011.

GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circulation Research**, v. 107, n. 9, p. 1058-1070, 2010.

GOLDSZMID, R. S.; TRINCHIERI, G. The price of immunity. **Nature Immunology**, v. 13, n. 10, p. 932-938, 2012.

GROFF, J. L.; GROPPER, S. S.; HUNT, S. M. The water soluble vitamins. **Advanced nutrition and human metabolism**, v. 3, p. 289-97, 1995.

GRUNE, T.; LIETZ, G.; PALOU, A.; ROSS, A. C.; STAHL, W.; TANG, G.; THURNHAM, D.; YIN, S.; BIESALSKI, H. K.  $\beta$ -Carotene is an important vitamin A source for humans. **The Journal of nutrition**, v. 140, n. 12, p. 2268S-2285S, 2010.

GUARIGUATA, L.; WHITING, D.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, J. E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. **Diabetes research and clinical practice**, v.103 p.137–49, 2014.

HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. **Plant Physiology**, v. 141, n. 2, p. 312-322, 2006.

HARRISON, E. H. Mechanisms of digestion and absorption of dietary vitamin A. **Annual Review of Nutrition**, v. 25, p. 87-103, 2005.

HAUBROCK, J.; NÖTHLINGS, U.; VOLATIER, J. L.; DEKKERS, A.; OCKÉ, M.; HARTTIG, U.; IILNER, A. K.; KNUPPEL, S.; ANDERSEN, L. F.; BOEING, H. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. **The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 5, p. 914-920, 2011.

HAYWARD, R. A.; REAVEN, P. D.; WIITALA, W. L.; BAHN, G. D.; REDA, D. J.; GE, L. M. S.; MCCARREN, M.; DUCKWORTH, W. C.; EMANUELE, N. V. HAYWARD. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 23, p. 2197-2206, 2015.

HENRIKSEN, E. J.; DIAMOND-STANIC, M. K.; MARCHIONNE, E. M. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 5, p. 993-999, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA e ESTATÍSTICA. Ministério do planejamento, Orçamento e Gestão. **Censo demográfico 2010**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

ISER, B. P. M.; STOPA, S. R.; CHUEIRI, P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; MALTA, D. C.; MONTEIRO, H. O. D. C.; SCHMIDT, M. I. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 305-314, 2015.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids**. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **IDF Diabetes Atlas**. 6th. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. 2014.

IQBAL, S.; NASEEM, I. Role of vitamin A in type 2 diabetes mellitus biology: Effects of intervention therapy in a deficient state. **Nutrition**, v. 31, n. 8, p. 901-907, 2015.

JOHNSON, E. L. Glycemic variability in type 2 diabetes mellitus: oxidative stress and macrovascular complications. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 771, n.1, p. 139–154, 2012.

KARNAKARAN, U.; PARK, K.G. A systematic review of oxidative stress and safety of of antioxidants in diabetes: focus on islets and their defense. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 37, n. 2, p. 106-112, 2013.

KASPERCZYK, S.; DOBRAKOWSKI, M.; KASPERCZYK, J.; OSTAŁOWSKA, A.; ZALEJSKA-FIOLKA, J.; BIRKNER, E. Beta-carotene reduces oxidative stress, improves glutathione metabolism and modifies antioxidant defense systems in lead-exposed workers. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 280, n. 1, p. 36-41, 2014.

KATAOKA, Y.; SHAO, M.; WOLSKI, K.; UNO, K.; RISHI, P.; TUZCU, E. M.; HAZEN, S.L.; NISSEN S. E.; NICHOLLS, S. J. Myeloperoxidase levels predict accelerated progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from intravascular ultrasound. **Atherosclerosis**, v. 232, n. 2, p. 377-383, 2014.

KAUR, B.; HENRY, J. Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: A Review Bhupinder. **Advances in Food and Nutrition Research**, v.71, n.1, p. 55-99, 2014.

KAWAGUCHI, J.; YU, J.; HONDA, J.; HU, J.; WHITELEGGE P, PING P.; WIITA, P.; BOK, D. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. **Science**, v. 315, n. 5813, p. 820-825, 2007.

KINLAY, S.; SELWYN, A. P. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. **The American Journal of Cardiology**, v. 91, n. 4, p. 9-13, 2003.

KO, J.; DELAFIELD, R.; DAVIS, J.; MAU, M. K. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus in two rural, medically underserved communities. **Journal of Medicine & Public Health**, v. 72, n. 6, p. 191, 2013.

KOSTIĆ, N.; ČAPAREVIĆ, Z.; MARINA, Đ.; ILIĆ, S.; RADOJKOVIĆ, J.; ČOSIĆ, Z.; BAKIĆ-ĆELIĆ, V. Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II: Impact of acute exercise. **Vojnosanitetski Pregled**, v. 66, n. 6, p. 459-464, 2009.

KOSKA, J.; SAREMI, A.; BAHN, G.; YAMASHITA, S.; REAVEN, P. D. The effect of intensive glucose lowering on lipoprotein particle profiles and inflammatory markers in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). **Diabetes Care**, v. 36, n. 8, p. 2408-2414, 2013.

LANDMAN, G. W.; KLEEFSTRA, N.; GROENIER, K. H.; BAKKER, S. J.; GROENEVELD, G. H.; BILO, H. J.; VAN HATEREN, K. J. Inflammation biomarkers and mortality prediction in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-27). **Atherosclerosis**, v. 250, p. 46-51, 2016.

KOSKA, J.; SAREMI, A.; BAHN, G.; YAMASHITA, S.; REAVEN, P. D. The effect of intensive glucose lowering on lipoprotein particle profiles and inflammatory markers in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). **Diabetes Care**, v. 36, n. 8, p. 2408-2414, 2013.

LANDMAN, G. W.; KLEEFSTRA, N.; GROENIER, K. H.; BAKKER, S. J.; GROENEVELD, G. H.; BILO, H. J.; VAN HATEREN, K. J. Inflammation biomarkers and mortality prediction in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-27). **Atherosclerosis**, v. 250, p. 46-51, 2016.

LAUREANO, G. H.; TORMAN, V. B.; CRISPIM, S. P.; DEKKERS, A. L.; CAMEY, S. A. Comparison of the ISU, NCI, MSM, and SPADE methods for estimating usual intake: A simulation study of nutrients consumed daily. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 166, 2016.

LETO, D.; SALTIEL, A. R. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 13, n.6, p. 383-96, 2012.

LEVINE, M.; KATZ, A.; PADAYATTY, S. J.; SHILLS, M. E. SHIKE, M.; ROSS, A. C.; CABALLERO, B.; COUSINS, R. J. **Nutrição moderna na saúde e na doença**.10.ed. Barueri: Manole, 2009.

LEFKOWITZ, D. L.; LEFKOWITZ, S. S. Microglia and myeloperoxidase: a deadly partnership in neurodegenerative disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 45, n. 5, p. 726-731, 2008.

LIAUDET, L.; VASSALLI, G.; PACHER, P. Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways. **Frontiers in Bioscience: a journal and virtual library**, v.14, n. 1, p. 4809, 2009.

LIMA, V. B. D. S.; SAMPAIO, F. D. A.; BEZERRA, D. L. C.; MOITA NETO, J. M.; MARREIRO, D. D. N. Parameters of glycemic control and their relationship with zinc concentrations in blood and with superoxide dismutase enzyme activity in type 2 diabetes patients. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 9, p. 701-707, 2011.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Human Kinetics: Champaign, 1988.

LOHMAN, T. G. et al. **Advances in body composition assessment**. Human Kinetics Publishers, 1992.



- LORIA, V.; DATO, I.; GRAZIANI, F.; BIASUCCI, L. M. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. **Mediators of inflammation**, v. 2008, 2008.
- LUGRIN, J.; ROSENBLATT-VELIN, N.; PARAPANOV, R.; LIAUDET, L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. **Biological Chemistry**, v. 395, n. 2, p. 203-230, 2014.
- MAIANI, G.; CASTÓN, M. J. P.; CATASTA, G.; TOTI, E.; CAMBRODÓN, I. G.; BYSTED, A.; GRANADO-LORENCIO, F.; OLMEDILLA-ALONSO, B.; KNUTHSEN, P.; VALOTI, M.; BÖHM, V.; MAYER-MIEBACH, E.; BEHSNILIAN, D.; SCHLEMMER, U. Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 53, suppl. 2, p.194-218, 2009.
- MARNELL L, MOLD C, Du CLOS TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. **Clinical Immunology**, v. 117, p. 104-111, 2005.
- MARASCHIN, J. D. F.; SILVEIRO, S. P.; WITTER, V.; MURUSSI, N. Classificação do diabetes melito. **Arquivo brasileiro de cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 40-46, 2010.
- MATOUGH, F. A.; BUDIN, S. B.; HAMID, Z. A.; ALWAHAIBI, N.; MOHAMED, J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 12, n. 1, p. 5, 2012.
- MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, Berlin, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.
- MORA, C.; NAVARRO, J. F. Inflammation and diabetic nephropathy. **Curr Diabetes**. p. 463-468, 2006.
- MORIMOTO, H.; SAKATA, K.; OISHI, M.; TANAKA, K.; NAKADA, S.; NOGAWA, K. et al. Effect of high-sensitivity C-reactive protein on the development of diabetes as demonstrated by pooled logistic-regression analysis of annual health-screening information from male Japanese workers. **Diabetes & Metabolism**, v. 39, n. 1, p. 27-33, 2013.
- MOSHFEGH, A. J.; RHODES, D. G.; BAER, D. J.; MURAYI, T.; CLEMENS, J. C.; RUMPLER, W. V.; PAUL, D. R.; SEBASTIAN, R. S.; KUCZYNSKI, K. J.; INGWERSEN, L. A.; STPLES, R. C.; CLEVELAND, L. E. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 324-332, 2008.
- MUELLER, L.; BOEHM, V. Antioxidant Activity of  $\beta$ -Carotene Compounds in Different in Vitro Assays. **Molecules**, v. 16, n. 2, p. 1055-1069. 2011.

MULLUGETA, Y.; CHAWLA, R.; KEBEDE, T.; WORKU, Y. Dyslipidemia associated with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus and the protective effect of metformin supplementation. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 27, n. 4, p. 363-369, 2012.

NAGHAVI, M.; WANG, H.; LOZANO, R.; DAVIS, A.; LIANG, X.; ZHOU, M. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117-71, 2015.

NATHAN, C.; CUNNINGHAM-BUSSEL, A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 5, p. 349-361, 2013.

NAVALE, M.; PARANJAPE, A. N. Role of inflammation in development of diabetic complications and commonly used inflammatory markers with respect to diabetic complications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 5, n.1, p. 1-5, 2013.

NEGRE- SALVAYRE, A.; SALVAYRE, R.; AUGE, N.; PAMPLONA, R.; PORTERO-OTINM. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 12, p. 3071-3109, 2009.

NETO, J. C. G. L.; DE ALMEIDA XAVIER, M.; BORGES, J. W. P.; ARAÚJO, M. F. M.; DAMASCENO, M. M. C.; FREITAS, R. W. J. F. Prevalência da Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 2, p. 282-287, 2017.

NEWSHOLME, P.; KRAUSE, M. Nutritional regulation of insulin secretions: implications for diabetes. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 33, n. 2, p. 35, 2012.

NIKI, E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 66, p. 3-12, 2014.

NIKI, E.; TRABER, M. G. A history of vitamin E. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 61, n. 3, p. 207-212, 2012.

NOVO, R.; AZEVEDO, P. S.; MINICUCCI, M. F.; ZORNOFF, L. A.; PAIVA, S. A. Effect of beta-carotene on oxidative stress and expression of cardiac connexin 43. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 3, p. 233-239, 2013.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)**. 4 ed. Campinas 2011.

ODUM, E. P.; EJILEMELE, A. A.; WAKWE, V. C. Antioxidant status of type 2 diabetic patients in Port Harcourt, Nigeria. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 15, n. 1, 2012.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues bythiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351-358, 1979.

OMENN, G. S. Chemoprevention of lung cancers: lessons from CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial, and prospects for the future. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 3, p. 184-191, 2007.

PAN, H. Z.; ZHANG, H.; CHANG, D.; LI, H.; SUI, H. The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. **British Journal of Ophthalmology**, v. 92, n. 4, p. 548-551, 2008.

PANENI, F.; BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; COSENTINO, F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. **European Heart Journal**, v. 34, n.1, p. 2436-2446, 2013.

PAZDRO, R.; BURGESS, J. R. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 131, n. 4, p. 276-286, 2010.

PEDICINO, D.; LIUZZO, G.; TROTTA, F.; GIGLIO, A. F.; GIUBILATO, S.; MARTINI, F.; ZACCARDI, F.; PITOCCO, D.; GHIRLANDA, G.; CREA, F. Adaptive immunity, inflammation, and cardiovascular complications in type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2013, n.1, p. 1-11, 2013.

PEREIRA, F.; CORREIA, F.; DE ALMEIDA, M. D. V. OBESIDADE E INFLAMAÇÃO: o elo reconhecido. **Nutricias**, p. 11.

PHILIPPI, S. T. **Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional**. Coronário, 2002.

PHILIPPI, S. T. **Pirâmide dos alimentos: princípios básicos da nutrição**. Nutrição e Técnica Dietética. 2008.

PINHEIRO, A. V. B. LACERDA, E. M. A.; BENZECRY, E. H.; GOMES, M. C. S.; COSTA, V. M. **Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

PINHEIRO, M. M.; CICONELLI, R. M.; CHAVES, G. V.; AQUINO, L.; JUZWIAK, C. R.; GENARO, S. P.; FERRAZ, M. B. Antioxidant intake among Brazilian adults-The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS): a cross-sectional study. **Nutrition Journal**, v. 10, n. 1, p. 39, 2011.

PINHEIRO, D. S.; COSTA, C. D. D.; FILHO, C. R. R.; MUNDIM, C. A.; REIS, A. A. S.; GHEDINI, P. C. Avaliação do nível de controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2 atendidos em um Hospital Universitário. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 2, p. 3-11, 2012.

PINHEIRO M. S.; GOMES C. R. D.; ARAÚJO L. V. K. D. ALVES, C. S. H. CORRELAÇÃO entre o índice de massa corporal e indicadores antropométricos de obesidade abdominal em portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 25, n. 4, 2012.

PITOCCO, D.; TESAURO, M.; RIZZI, A.; GHIRLANDA, G.; CARDILLO, C. Oxidative Stress in Diabetes: Implications for vascular health and other complications.

**International Journal of molecular sciences**, v. 14, n.11, p. 21525-21550, 2013.

PSALTOPOULOU, T.; PANAGIOTAKOS, D. B.; PITSAVOS, C.; CHRYSOCHOOU, C.; DETOPOULOU, P.; SKOUMAS, J.; STEFANADIS, C. Dietary antioxidant capacity is inversely associated with diabetes biomarkers: the ATTICA study.

**Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. 8, p. 561-567, 2011.

PYLES, L. A.; STEJSKAL, E.; EINZING, S. Spectrophotometric measurement of plasma 2-thiobarbituric acid-reactive substances in the presence of hemoglobin and bilirubin interference. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 202, n. 4, p. 407-419, 1993.

QI, Q.; LIANG, L.; DORIA, A.; HU, F. B.; QI, L. Genetic predisposition to dyslipidemia and type 2 diabetes risk in two prospective cohorts. **Diabetes**, v. 61, n. 3, p. 745-752, 2012.

RAFIGHI, Z.; SHIVA, A.; ARAB, S.; YOUSOF, M. R. Association of dietary vitamin C and e intake and antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. **Research**, v. 107, n. 9, p. 1058-70, 2010.

RAFIGHI, Z.; SHIVA, A.; ARAB, S.; YUSUF, R. M. Association of dietary vitamin C and E intake and antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. **Global Journal of Health Science**, v. 5, n. 3, p. 183, 2013.

RANI, A. J.; MYTHILI, S. V. Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 8, n. 3, p. 108, 2014.

REYES, G. C.; SÁNCHEZ, I. R.; CALZADA-MENDONZA, C. C.; OLIVARESCORICHI, I. M. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. **Revista de Endocrinología y Nutrición**, v. 14, n. 4, p. 233-236, 2006.

RODRIGUES, C. N.; CÂNDIDO, F. G.; ALFENAS, R. D. C. G.; HERMSDORFF, H. H. M. Resistência à insulina e diabetes tipo 2: uma análise transversal em um programa de intervenção nutricional. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 13, n. 46, p. 11-22, 2015.

RODRIGUEZ, C.; MAYO, J.C.; SAINZ, R.M.; ANTOLIN, I.; HERRERA, F.; MARTIN, V.; et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. **Journal of Pineal Research**, v. 36, n. 1, p. 1-9, 2004.

ROMAN, R. M.; WENDLAND, A. E.; POLANCZYK, C. A. Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: da pesquisa à prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 1, p. e12-e19, 2008.

ROOS, A. C.; BAPTISTA, D. R.; MIRANDA, R. C. Adesão ao tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 10, n. 2, p. 329-346, 2015.

- ROSENGREN, A. H.; BRAUN, M.; SALEHI, A.; RAMRACHEYA, R.; WALKER, J. N. et al. Reduced insulin exocytosis capacity of human pancreatic  $\beta$ -cells with gene variants linked to type-2 diabetes. **Diabetes**, v. 6, p. 1726–33, 2012.
- SANTOS, M. G.; PEGORARO, M.; SANDRINI, F.; MACUCOL, E. C. Fatores de Risco no Desenvolvimento da Aterosclerose na Infância e Adolescência. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 90, n. 4, p. 301-308, 2008.
- SAREMI, A.; ARORA, R. Vitamin E and cardiovascular disease. **American Journal of Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. e56-e65, 2010.
- SCHNEIDER, C. Chemistry and biology of vitamin E. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 49, n. 1, p. 7-30, 2005.
- SCHÖTTKER, B.; HERDER, C.; ROTHENBACHER, D.; RODEN, M.; KOLB, H.; MÜLLER, H.; BRENNER, H. Proinflammatory Cytokines, Adiponectin, and Increased Risk of Primary Cardiovascular Events in Diabetic Patients With or Without Renal Dysfunction. **Diabetes care**, v. 36, n. 6, p. 1703-1711, 2013.
- SILVA, V. L.; COZZOLINO, S. M. F. Vitamina C (ácido ascórbico). In: COZZOLINO, S.M.F. (Org.). **Biodisponibilidade de nutrientes**. 3 ed. São Paulo: Manole, 2009.
- SILVA, J. V. F.; MOREIRA, S. L. N.; OLIVEIRA, D. C. O.; SANTOS, T. R.; PADILHA, H. G.; STULBACH, T.; CRISPIM, C. A. Avaliação do consumo de nutrientes antioxidantes por mulheres fisicamente ativas. **Brazilian Journal of Sports Nutrition**, v. 1, n. 1, p. 30-36, 2012.
- SINGH, R.; KAUR, N.; KISHORE, L.; GUPTA, G. K. Management of diabetic complications: a chemical constituents based approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, n. 1, p. 51-70, 2013.
- SINGH, V. P.; BALI, A.; SINGH, N.; JAGGI, A. S. Advanced glycation end products and diabetic complications. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2014.
- SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n.2, p. 241-255, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n.4, p. 1-36, 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. São Paulo: **AC Farmacêutica**, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016. São Paulo: **AC Farmacêutica**, 2016.

SOEDAMAH-MUTHU, S. S.; LIVINGSTONE, S. J.; CHARLTON-MENYS, V.; BETTERIDGE, D. J.; HITMAN, G. A.; NEIL, H. A. W.; BAO, W.; DEMICCO, D. A.; PRESTON, G. M.; FULLER, J. H.; STEHOUWER, C. D. A.; SCHALKWIJK, C. G.; DURRINGTON, P. N.; CLHOUN, H. M. Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial. **Diabetologia**, v. 58, n. 7, p. 1494-1502, 2015.

SOLIMAN, G. Z. A. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients. **Singapore medical journal**, v. 49, n. 2, p. 129, 2008.

SONG, F.; JIA, W.; YAO, Y.; HU, Y.; LEI, L.; LIN, J.; LIU, L. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. **Clinical science**, v. 112, n. 12, p. 599-606, 2007.

SOUZA, C. F.; GROSS, J. L.; GERCHMAN, F.; LEITÃO, C. B. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 1, p. 275-284, 2012.

SOUZA, M. F. C. ARAÚJO, V. F. Adequação do consumo e evolução antropométrica após educação nutricional de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 10, n. 1, p. 159-172, 2015.

SPIJKER, H. S.; SONG, H.; ELLENBROEK, J. H.; ROEFS, M. M.; ENGELSE, M. A.; KOSTER, A. J.; RABELINK, T. J.; HANSEN, B. C.; CLARK, A.; CARLOTTI, F.; KONING, E. J. P. Loss of b-cell identity occurs in type 2 diabetes and is associated with islet amyloid deposits. **Diabetes**, v.64, p. 2928–2938, 2015.

STAGAKIS, I.; BERTSIAS, G.; KARVOUNARIS, S.; KAVOUSANAKI, M.; VIRLA, D.; RAPTOPOULOU, A.; SIDIROPOULOS, P. I. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. **Arthritis research & therapy**, v. 14, n. 3, p. R141, 2012.

STANLEY, T. L.; ZANNI, M. V.; JOHNSEN, S.; RASHEED, S.; MAKIMURA, H.; LEE, H.; GRINSPOON, S. K. TNF- $\alpha$  antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 1, p.146-150, 2011.

TANG, G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. **The American journal of clinical nutrition**, v. 91, n. 5, p. 1468S-1473S, 2010.

TANGVARASITTICHAJ, S.; PONGTHAISONG, S.; TANGVARASITTICHAJ, O. Tumor Necrosis Factor-A, Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. **Indian journal of clinical biochemistry: IJCB**, v. 31, n. 1, p. 68-74, 2016.

TEIXEIRA, B. C.; LOPES, A. L.; OLIVEIRA M.; R. C. SILVA C. C.; ROZALES R. T.; RIBEIRO, J. L.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal vascular brasileiro**, v. 13, n. 2, 2014.

THOMPSON, A. M.; ZHANG, Y.; TONG, W.; XU, T.; CHEN, J.; ZHAO, L. et al. Association of inflammation and endothelial dysfunction with metabolic syndrome, prediabetes and diabetes in adults from Inner Mongolia, China. **BMC Endocrine Disorders**, v. 11, p. 16, 2011.

TOWNSEND, D. M.; TEW, K. D.; TAPIERO, H. The importance of glutathione in human disease. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 57, n. 3, p. 145-155, 2003.

TRABER, M. G.; ATKINSON, J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 43, n. 1, p. 4-15, 2007.

UEMURA, H.; KATSUURA-KAMANO, S.; YAMAGUCHI, M.; BAHARI, T.; ISHIZU, M.; FUJIOKA M, et al. Relationships of serum high-sensitivity C-reactive protein and body size with insulin resistance in a Japanese cohort. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. e0178672, 2017.

VALDÉS-RAMOS, R.; ANA LAURA, G. L.; BEATRIZ ELINA, M. C.; ALEJANDRA D. B. A. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 15, n. 1, p. 54-63, 2015.

VALEDO S. F.; VILA, B. R.; NIETO, V. I.; LORENZO, M. c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor- $\alpha$  induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver X receptor agonists. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 9, p. 3583-3593, 2009.

VASCONCELOS, S. M. L.; GOULART, M. O. F.; MOURA, J. B. D. F.; MANFREDINI, V.; BENFATO, M. D. S.; KUBOTA, L. T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, 2007.

VELLOSA, J. C. R.; PARABOCZ, G. C.; MANENTE, F. A.; RIBAS, J. T.; LIMA, L. W. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 305-312, 2013.

WANNAMETHEE, S. G.; LOWE, G. D.; RUMLEY, A.; BRUCKDORFER, K. R.; WHINCUP, P. H. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 3, p. 567-574, 2006.

WANG, X.; BAO, W.; LIU, J.; OUYANG, Y. Y.; WANG, D.; RONG, S. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 36, p. 166-175, 2013.

WEDICK, N. M.; PAN, A.; CASSIDY, A.; RIMM, E. B.; SAMPSON, L.; ROSNER, B.; DAM, R. M. V. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n.1, p. 925-933. 2012.

WILLERSON, JAMES T.; RIDKER, PAUL M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**, v. 109, n. 21, p. II-2-II-10, 2004.

WILLIAMS, M.; NADLER, J. Mecanismos inflamatórios de complicações diabéticas. **Current Diabetes Reports**, v. 7, n. 3, p. 242-248, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. **Technical report series**. Geneva, n. 894, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO. **Expert Consultation**. Geneva, 2008.

WU, W.; WANG, M.; SUN, Z.; WANG, X.; MIAO, J.; ZHENG, Z.; The predictive value of TNF-alfa and IL-6 and the incidence of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. **Acta diabetologica**, v. 49, n.1, p. 3-7, 2012.

WU, Y.; DING, Y.; TANAKA, Y.; ZHANG, W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. **International journal of medical sciences**, v. 11, n. 11, p. 1185, 2014.

YAMAGISHI, S.I. Papel dos produtos de glicação avançada (AGEs) e receptor de AGEs (RAGE) em danos vasculares em diabetes. **Experimental Gerontology**, v. 46, n.1, p. 217-224, 2011.

YOUNG, I. S.; WOODSIDE, J. V. Antioxidants in health and disease. **Journal of Clinical Pathology**, v. 54, n. 3, p. 176-186, 2001.

ZUJKO, M. E.; WITKOWSKA, A. M.; GÓRSKA, M.; WILK, J.; KRĘTOWSKI, A. Reduced intake of dietary antioxidants can impair antioxidant status in type 2 diabetes patients. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, v. 124, n. 11, p. 599-607, 2014.



# APÊNDICES

## APÊNCIDE A - FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

### FICHA DE CADASTRO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

#### I - IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

DATA DA ENTREVISTA ____/____/2016			
NOME:			
ENDEREÇO			
BAIRRO:	CIDADE:	UF:	CEP:
TEL FIXO:	CEL 1:	CEL 2:	

#### II - DADOS SOCIOECONÔMICOS

SEXO: 1 ( ) masculino 2 ( ) feminino	
IDADE: ____ anos	DATA DE NASCIMENTO ____/____/____
COR: 1 ( ) branca 2 ( ) negra 3 ( ) amarela 4 ( ) parda	
ESCOLARIDADE:	
SITUAÇÃO CONJUGAL: 1 ( ) solteiro 2 ( ) casado/união estável 3 ( ) viúvo 4 ( ) divorciado	
RENDA: SM (soma dos rendimentos mensais de toda a família)	

#### III – HISTÓRIA CLÍNICA

USO DE INSULINA: ( ) não ( ) sim
USO DE MEDICAMENTOS: ( ) não ( ) sim Quais?
FUMANTE: ( ) não ( ) sim ( ) ex fumante
ETILISMO: ( ) não ( ) sim Se sim, qual frequência?
TEMPO DE DIAGNÓSTICO DE DM2: ____ anos ____ meses
DOENÇAS ASSOCIADAS AO DM2: ( ) não ( ) nefropatias ( ) retinopatias ( ) doenças cardiovasculares ( ) neoplasias ( ) processo infeccioso ( ) doença inflamatória crônica ( ) Outra?
SUPLEMENTOS ALIMENTARES (vitaminas, minerais): ( ) não ( ) sim, Quais?
CIRURGIA ÚLTIMOS 6 MESES: ( ) não ( ) sim
MARCAPASSO CARDÍACO OU IMPLANTE METÁLICO: ( ) não ( ) sim
FAZ DIETA ATUALMENTE: ( ) não ( ) sim; Quem orientou?

#### IV – DADOS ANTROPOMÉTRICOS E DE BIOIMPEDÂNCIA

Peso 1:	Peso 2:	Peso 3:	Média do peso:
Altura 1:	Altura 2:	Altura 3:	Média da Altura:
IMC:	Estado nutricional:		
CC1:	CC2:	CC3:	Média da CC:
CQ1:	CQ2:	CQ3:	Média da CQ:
%G:			

#### V – DADOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS

PERFIL GLICÍDICO	PERFIL LIPÍDICO	ESTRESSE OXIDATIVO
Hb A1c:	Triglicerídeos:	SOD:
Glicemia:	Colesterol total:	MDA:
Insulina:	HDL-c:	MPO:
	LDL-c:	<b>INFLAMAÇÃO</b>
	VLDL-c:	PCR:

**APÊNDICE B - RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24 HORAS****RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24 HORAS**

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/2016

Segunda ( ) Terça ( ) Quarta ( ) Quinta ( ) Sexta ( ) Sábado ( ) Domingo ( )

<b>HORA</b>	<b>REFEIÇÃO</b>	<b>ALIMENTOS, BEBIDAS e/ou PREPARAÇÕES</b>	<b>FORMA DE PREPARO</b>	<b>MARCA</b>	<b>QUANTIDADE (medida caseira)</b>

## APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE MESTRADO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO**

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário (a), em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Antes de concordar em participar da pesquisa é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas nesse documento. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo sobre qualquer dúvida que tiver. Este estudo será conduzido pela Mestranda Vanessa Brito Lira de Carvalho sob orientação da Profª Drª Maria do Carmo de Carvalho e Martins. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine as duas vias deste documento. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Você tem o direito de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí pelo telefone (086) 3215 5437.

### ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA

Título do Projeto: PERFIL DE COMPOSTOS ANTIOXIDANTES DIETÉTICOS, ESTRESSE OXIDATIVO E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO EM DIABÉTICOS TIPO 2  
Pesquisador Responsável: Profª Drª Maria do Carmo de Carvalho e Martins  
Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (86) 99926-4730 / 99958-2178  
Colaboradora: Mestranda Vanessa Brito Lira de Carvalho

### DESCRIÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa tem por objetivo avaliar o perfil nutricional de compostos antioxidantes dietéticos, a concentração plasmática de marcadores de estresse oxidativo e de inflamação em pacientes diabéticos tipo 2. Você será avaliado por meio de medidas antropométricas (peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do braço e prega cutânea tricipital), coleta de sangue venoso para exames bioquímicos e análise de marcadores de estresse oxidativo e inflamação e das concentrações de vitaminas e minerais antioxidantes. Além disso, será avaliado o consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes antioxidantes por meio de dois inquéritos alimentares de 24 horas e um questionário de frequência alimentar. Durante a coleta de dados, não será realizada entrevista gravada ou filmada.

Ao participar da pesquisa, você não sofrerá nenhum prejuízo. Contudo, poderá sentir um possível constrangimento ao responder perguntas dos questionários e também durante a realização das medidas antropométricas, bem como leve desconforto decorrente da retirada de uma pequena quantidade de sangue da veia do braço. Para contornar tais riscos todas as etapas de coleta de dados serão realizadas, em ambiente reservado, por pessoas treinadas e habilitadas. Alguns procedimentos serão realizados em outros momentos através de agendamento, e nesse caso, você deverá comparecer ao Hospital Universitário na data e horário que forem estabelecidos. Os participantes do estudo terão como benefícios diretos o recebimento dos resultados de todas as avaliações às quais forem submetidos, e que serão fornecidos após a realização dos mesmos. Além disso, também receberão orientação

nutricional e encaminhamentos necessários nos casos de identificação de alterações dos parâmetros avaliados. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo de Carvalho e Martins, que pode ser encontrado no endereço Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; telefone: (86) 3215-5871. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí (Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil: telefones: (86)3215-5734.

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente o pesquisador, a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. O projeto terá duração de dois anos, com término previsto para o primeiro semestre de 2018, sendo necessário que você compareça ao local da pesquisa em dois momentos durante esse período, conforme descrito acima. Você terá o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem que passe por qualquer tipo de constrangimento por parte do pesquisador.

#### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA NA PESQUISA

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_,

abaixo assinado, concordo em participar do estudo — “ PERFIL DE COMPOSTOS ANTIOXIDANTES DIETÉTICOS, ESTRESSE OXIDATIVO E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO EM DIABÉTICOS TIPO 2”, como participante. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com a Mestranda Vanessa Brito Lira de Carvalho sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais serão os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento ao estudo não acarretará penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido.

Teresina: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nomes e assinaturas dos pesquisadores

\_\_\_\_\_  
Vanessa Brito Lira de Carvalho

\_\_\_\_\_  
Maria do Carmo de Carvalho e Martins

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI - Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga Centro de Convivência L09 e 10 - CEP: 64.049-550 - Teresina – PI - tel.: (86) 3215-5737 - email: cep.ufpi@ufpi.br web: www.ufpi.br/cep.

# **ANEXOS**

## ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PIAÚÍ - UFPI



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Perfil de compostos antioxidantes dietéticos, estresse oxidativo e marcadores de inflamação em diabéticos tipo 2

**Pesquisador:** Maria do Carmo de Carvalho e Martins

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 52355316.9.0000.5214

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.522.965

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa intitulado Perfil de Compostos Antioxidantes Dietéticos, Estresse Oxidativo e Marcadores de Inflamação em Diabéticos Tipo 2, que tem como pesquisador responsável o prof. (a) Maria do Carmo de Carvalho e Martins.

Para o desenvolvimento da pesquisa, o pesquisador apresenta como justificativa que estudos têm mostrado que o estado de hiperglicemia crônica favorece a manifestação do estresse oxidativo e inflamação levando a diversas complicações crônicas. Medidas que possam reduzir essas desordens constituem-se em uma estratégia viável para o controle do DM2. A ingestão de micronutrientes com ação antioxidante tem sido associada com estado reduzido do estresse oxidativo e inflamação em diversos estudos transversais e de intervenção, indicando no desenho do estudo a utilização da metodologia de análise de parâmetros bioquímicos a partir de sangue coletado de pacientes e questionários respondidos pelos mesmos.

Para o recrutamento o pesquisador recrutará indivíduos diagnosticados com DM2 há pelo menos seis meses antes do estudo, adultos, de ambos os sexos do ambulatório do Hospital Universitário de Teresina/PI.

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PIAUÍ - UFPI



Continuação do Parecer: 1.522.965

São indicados como critérios de inclusão e exclusão, respectivamente:

**Critério de Inclusão:**

Idade entre 20 a 59 anos, diagnóstico de DM2 confirmado pelo menos 6 meses antes do estudo, em tratamento medicamentoso, não fumantes, não fazer uso de suplemento vitamínico-mineral e não apresentar complicações como nefropatia, polineuropatias, retinopatia e doenças cardiovasculares. Critério de

**Exclusão:**

Presença de neoplasias, processos infecciosos em atividade ou que estiveram ativos há menos de 3 meses, doença inflamatória crônica grave, deficiência por amputação de membro e deficiência cognitiva. Para os indivíduos do grupo controle os critérios de exclusão serão os mesmos do grupo caso.

Não foi estabelecida para a pesquisa um número amostral de participantes.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O pesquisador aponta como objetivos da pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Avaliar o perfil nutricional de compostos antioxidantes dietéticos, a concentração plasmática de marcadores de estresse oxidativo e de inflamação em pacientes diabéticos tipo 2.

**Objetivo Secundário:**

Verificar a relação entre as concentrações plasmáticas das vitaminas antioxidantes A, C e E e minerais, cobre, selênio e zinco com marcadores de estresse oxidativo e de inflamação e o controle glicêmico em diabéticos tipo 2.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador aponta como riscos e benefícios da pesquisa:

**Riscos:**

Os riscos serão mínimos e relacionados com possível constrangimento ao responder perguntas dos questionários e durante realização de medidas antropométricas, bem como leve desconforto decorrente de punção venosa para coleta de sangue. Contudo, para contornar tais riscos todas as etapas de coleta de dados serão realizadas, em ambiente reservado, por pessoas treinadas e

**Endereço:** Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
**Bairro:** Ininga **CEP:** 64.049-550  
**UF:** PI **Município:** TERESINA  
**Telefone:** (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br





## UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAÚÍ - UFPI



Continuação do Parecer: 1.522.965

habilitadas, principalmente no que refere a etapa da coleta de sangue, que será realizada por profissional capacitado e seguirá as normas de biossegurança.

**Benefícios:**

Os participantes do estudo terão como benefícios diretos o recebimento dos resultados de todas as avaliações às quais forem submetidos, e que serão fornecidos após a realização dos mesmos. Além disso, também receberão orientação nutricional e encaminhamentos necessários nos casos de identificação de alterações dos parâmetros avaliados. Como benefícios indiretos, os resultados do estudo irão possibilitar um maior entendimento

a respeito da relação do consumo de antioxidantes com o controle glicêmico, estresse oxidativo e inflamação, podendo assim contribuir para um tratamento mais específico para os diabéticos tipo 2.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Realizada a análise documental a partir da qual foi procedida a uma apreciação ética da pesquisa, restou evidenciada a sua pertinência e valor científico.

A metodologia escolhida para o desenvolvimento da pesquisa, tendo em vista as várias correntes metodológicas existentes, encontra-se em conformidade com os fins objetivados, ao tempo em que evidencia o respeito aos preceitos éticos orientadores de uma pesquisa envolvendo seres humanos.

Na elaboração do projeto de pesquisa ora em apreço, percebe-se a atenção do pesquisador no que concerne à situação de vulnerabilidade inerente à condição de participante que, respeitado em sua individualidade, tem protegidas as suas dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural e espiritual.

Por fim, o pesquisador responsável é profissional experiente, como evidenciado pelo currículo anexado, sendo tal circunstância mais um instrumento de segurança conferida ao participante que estará devidamente amparado durante todo o desenvolvimento da pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentados todos os termos obrigatórios.

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
Bairro: Ininga CEP: 64.049-550  
UF: PI Município: TERESINA  
Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PIAÚÍ - UFPI**



Continuação do Parecer: 1.522.965

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto apto a ser desenvolvido.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_623604.pdf	06/01/2016 19:09:38		Aceito
Outros	FICHA_DE_AVALIACAO_DOS_PACIENTES.docx	06/01/2016 19:07:32	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	Recordatorio_24h.docx	06/01/2016 19:06:50	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	QFA_DM2_Brasil.pdf	06/01/2016 19:04:54	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Vanessa.pdf	06/01/2016 19:03:52	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_INTITUCIONAL.pdf	06/01/2016 18:46:37	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf	06/01/2016 18:45:40	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pdf	06/01/2016 18:44:49	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Outros	Curriculo_Carminha_Martins.pdf	06/01/2016 18:44:02	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	06/01/2016 18:40:13	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	06/01/2016 18:11:18	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES.pdf	06/01/2016 18:10:02	VANESSA BRITO LIRA DE CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	06/01/2016	VANESSA BRITO	Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PIAÚÍ - UFPI



Continuação do Parecer: 1.522.965

Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	17:50:01	LIRA DE CARVALHO	Aceito
----------------	------------------	----------	------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

TERESINA, 29 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**

**Adrianna de Alencar Setubal Santos**  
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
 Bairro: Ininga CEP: 64.049-550  
 UF: PI Município: TERESINA  
 Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br