

A influência da Dieta Mediterrânea no desenvolvimento da Aterosclerose

Diogo Nuno Osório Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

Março de 2021

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha família e amigos que sempre me ajudaram a ultrapassar todos os obstáculos e que me deram a força para continuar em frente perante todas as dificuldades do curso.

Durante a elaboração deste trabalho não deverá ficar esquecida, a contribuição dada pela minha avó e pela minha amiga Sofia na revisão do mesmo.

Um agradecimento especial à Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira pelo seu apoio e disponibilidade nesta dissertação.

Resumo

Introdução: A dieta é uma parte fundamental da saúde e, portanto, consegue ter uma influência diferente dos medicamentos, por ser a fonte de energia que dá origem a diversos processos metabólicos no nosso corpo. No caso da Dieta Mediterrânea, poderá ser das melhores dietas em termos cardiovasculares, visto que é bem equilibrada, tem uma grande fonte de gordura insaturada e um consumo reduzido de carnes vermelhas. Desta forma, este tipo de dieta poderá ter uma grande influência no desenvolvimento da aterosclerose. Esta tese tem como objetivo demonstrar a relação entre uma alimentação com base numa dieta mediterrânea e a evolução da placa aterosclerótica.

Métodos: Após uma pesquisa na PUBMED com “mediterranean diet and atherosclerosis” como palavras-chave, os artigos encontrados foram selecionados de forma a abranger os efeitos desta dieta no desenvolvimento da aterosclerose. Uma análise extensa e sistemática destes artigos permitiu analisar os efeitos cardiovasculares de vários componentes da dieta Mediterrânea e a sua relação como um todo, não só relativamente à aterosclerose, mas também na prevenção de outras doenças cardiovasculares como, AVC, Enfarte do Miocárdio, Diabetes e Síndrome Metabólico.

Resultados: Todos os artigos apontam para uma relação benéfica entre a dieta Mediterrânea e os parâmetros inflamatórios, levando a uma melhoria não só na aterosclerose, mas também de outras doenças cardiovasculares. Para além disso, também foi possível comprovar os efeitos benéficos do azeite a nível vascular, sendo esta a principal fonte de gordura na dieta.

Conclusão: A dieta Mediterrânea apresenta efeitos positivos, não só a nível da prevenção de várias doenças cardiovasculares, mas também apresenta indícios de prevenção secundária nas recorrências de patologias como o AVC. Tendo em conta todos os dados obtidos em todos os artigos apresentados e tendo como base o estudo PREDIMED, foi possível concluir que a dieta mediterrânea tem benefícios superiores na saúde cardiovascular quando comparada com outras dietas recomendadas. Desta forma, esta dieta poderá ser prescrita pelos profissionais de saúde como forma de prevenção nos pacientes em risco cardiovascular.

Palavras-chave

Dieta Mediterrânea; Aterosclerose; PREDIMED; Azeite; Cardioprotetores

Abstract

Introduction: Dieting is a fundamental part of health, and so, it can have a different approach to a person's health than medication because it is our source of energy for the metabolism. In terms of the Mediterranean diet, it can be one of the best diets for cardiovascular health since it is very well balanced, it is a big source of unsaturated fat and it is low on red meat. This way, this kind of diet might have a great influence on the development of atherosclerosis, since it is very influenced by the types of food ingested. This thesis has the objective of showing the relationship between the Mediterranean diet and the evolution of the atherosclerotic plaque.

Métodos: After researching on PUBMED with the terms “Mediterranean diet and atherosclerosis” as keywords, the selected articles included every mention of the relationship between the Mediterranean diet and atherosclerosis. A thorough and systematic analysis of these articles allowed to analyse the cardiovascular effects of various components essential to the Mediterranean diet and their relationship as a whole, not just when compared to atherosclerosis but also in the prevention of other cardiovascular diseases such as stroke, Myocardial Infarction, Diabetes and Metabolic Syndrome.

Results: Every article points to a beneficial relation between the Mediterranean diet and the inflammatory parameters, leading to an improvement not just in the case of atherosclerosis but also of other cardiovascular diseases. Besides, it was also possible to prove the beneficial effects of virgin olive oil at a vascular level, being this the main source of fat in the diet.

Conclusion: The Mediterranean diet has positive effects not just on a preventive level of various cardiovascular diseases, but also in the secondary prevention of other pathologies such as stroke. Having in mind all of the data collected from the studies and mostly from the PREDIMED study, it was possible to conclude that the Mediterranean diet has bigger benefits to cardiovascular health than other recommended diets. This way, the diet can be prescribed by healthcare professionals as a way of prevention for the patients at cardiovascular risk.

Keywords

Mediterranean Diet; Atherosclerosis; PREDIMED; Olive Oil; Cardioprotective

Índice

Conteúdo

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras-chave	iii
Abstract.....	iv
Keywords	iv
Índice	v
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Acrónimos.....	vii
1.Introdução	10
1.1 Objetivos	12
2.Métodos	12
3.Desenvolvimento.....	14
3.1 História	14
3.2 Componentes anti-aterogênicos da Dieta Mediterrânea.....	15
3.2.1. Polifenóis.....	15
3.2.2. Fitosteróis	16
3.2.3. Azeite	16
3.2.4. Frutos secos.....	20
3.3 Efeitos da Dieta Mediterrânea em indivíduos sem patologia cardíaca	20
3.4 Efeitos da dieta no Endotélio Carotídeo	21
3.5 Efeito da dieta mediterrânea em doenças cardiovasculares	23
3.5.1. Doença Coronária.....	23
3.5.2. Senescência Endotelial.....	23
3.5.3. Síndrome Coronário Agudo.....	24
3.5.4. AVC.....	26
3.5.5. Doença Arterial Periférica	27
3.5.6. Doenças cardíacas nos idosos	28
3.6 Dietas Saudáveis Recomendadas.....	29
3.7 Estudo PREDIMED	30
4. Conclusão	34
5. Referências	35

Lista de Figuras

Figura 1 – Métodos de pesquisa.....	16
-------------------------------------	----

Lista de Acrónimos

ABI	Ankle Brachial Index
ACS	Acute Coronary Syndrome
ADP	Adenosine Di-Phosphate
ADRB2	Adrenoreceptor beta 2
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteróide
APOE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AWHS	Aragorn Workers Health Study
CACS	Coronary Artery Classification Score
CHD	Coronary Heart Disease
CIMT	Carotid Intima Media Thickness
CORDIOPREV	Coronary Diet Intervention with Olive oil and Cardiovascular Prevention
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
CV	Cardiovascular
DART	Diet and Reinfarction Trial
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DGS	Direção Geral da Saúde
EMP	Endothelial Microparticles
EPC	Endothelial Progenitor Cell
EURATOM	European Atomic Energy Commission
EVOND	Extra Virgin Olive oil and Nuts Diet
FVII	Fator de coagulação VII
HDL	High Density Lipoprotein
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN-gama	Interferon gama
IL-6	Interleucina-6

IMC	Índice de Massa Corporal
IMT	Intima Media Thickness
JNK1	Jun N-terminal Kinase 1
LAAS	Large Artery Atherosclerotic Stroke
LDL	Low Density Lipoprotein
MCP1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MESA	Multi Ethnic Study of Atherosclerosis
MIP1-beta	Macrophage Inflammatory Protein 1 beta
miRNA	Micro Ribonucleic Acid
MMP	Metaloproteinase de Matriz
MPA	Acetato Miristato de Forbol
MUFA	Mono Unsaturated Fatty Acid
NF-kB	Nuclear Factor Kappa Beta
NHANES	Third National Health And Nutrition Examination Survey
NO	Nitric Oxide
NOMAS	Northern Manhattan Study
Nrf-2	Nuclear Factor Erythroid 2
PAD	Peripheral Arterial Disease
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
PCR	Proteína C Reativa
PGE2	Prostaglandina E 2
PREDIMED	Prevención com Dieta Mediterránea
Pró-NBP	Pró-Natriuretic Brain Peptide
PUBMed	Publisher Medline
PUFA	Poli-unsaturated Fatty Acid
PURE	Prospective Urban Rural Epidemiology
ROS	Reactive Oxygen Species
SFA	Saturated Fatty Acids

SOD1	Superoxido Dismutase 1
SXBP1	Spliced X-box Binding Protein 1
TNF-alfa	Tumor Necrosis Factor alfa
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TPE	Thermoplastic Elastomerer
TRXR	Thioredoxin Reductase
UFA	Unsaturated Fatty Acid
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

1.Introdução

Em Portugal, cerca de 35 mil portugueses morrem anualmente por doenças cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte e representa um terço de toda a mortalidade da população (1). Desta forma, há uma preocupação crescente no controlo da aterosclerose de forma a evitar uma tendência crescente destes dados epidemiológicos.

A aterosclerose é um processo vascular, crónico e progressivo que se manifesta na idade adulta. Esta resulta da inflamação crónica da íntima das artérias de grande e médio calibre. Esta angiogénese inflamatória é um processo patogénico chave na aterosclerose e é regulada por metaloproteinases de matriz (MMPs) e por ciclo-oxigenases (COX-2). Na formação de placas ateroscleróticas que contêm lípidos, células inflamatórias, células musculares lisas e tecido conjuntivo, têm como fatores de risco a dislipidemia, diabetes, tabagismo, história familiar, estilo de vida sedentário, obesidade e hipertensão. A inflamação tem como principal fator de risco, a acumulação e oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que penetram no endotélio vascular. A oxidação de LDL é um dos eventos bioquímicos mais relevantes na formação da placa aterosclerótica. Esta acumulação leva à quimiotaxia de macrófagos que vão fagocitar as lipoproteínas. No entanto, o excesso de lipoproteínas provoca a necrose dos macrófagos que acumulam e formam as células de espuma. Com a acumulação de células de espuma há uma formação de um núcleo gorduroso. Para além disto, existe também um papel importante da imunidade adaptativa. As células T, ao interagirem com as partículas de LDL, sofrem clonagem e diferenciação para células Th1 e Th17 pró-inflamatórias. Estas Th1 e Th17 secretam mediadores pró-inflamatórios que estimulam os macrófagos e as células musculares lisas de forma, a expressarem moléculas inflamatórias e de adesão, levando ao recrutamento de mais células inflamatórias. Após o dano do endotélio, inicia-se um processo de agregação de plaquetas no local do núcleo lipídico que provoca a migração de células musculares da camada média para o endotélio e a formação de uma capa fibrosa. Após a formação da capa fibrosa extracelular e deposição de cálcio, esta estrutura como um todo, passa a chamar-se de placa de ateroma (2).

Assim, o principal fator na formação da placa de ateroma é o aumento dos níveis de LDL que pode ser provocado por diversos fatores, tanto extrínsecos como intrínsecos. Os sintomas da aterosclerose surgem após o crescimento ou rutura da placa aterosclerótica que leva à redução ou obstrução do fluxo sanguíneo após ocupação de mais de 70% do lúmen arterial. Estes sintomas incluem angina estável, episódios isquémicos transitórios e claudicação intermitente. Todos estes eventos podem levar a doença das artérias coronárias ou doença cerebrovascular. Um aspeto que pode impedir o desenvolvimento da aterosclerose é uma dieta saudável como a Mediterrânica.

O conceito de Dieta Mediterrânica surgiu do estudo de hábitos alimentares das populações da Grécia e do Sul de Itália, nas décadas de cinquenta e sessenta no século XX. No entanto,

existem variantes desta dieta na Europa meridional, zona Ocidental da Ásia e orla costeira do Norte de África. Relativamente á dieta mediterrânea, esta não se trata apenas de um conjunto de recomendações dietéticas, mas sim de um estilo de vida. Para além da alimentação, o exercício físico e o convívio familiar durante as refeições estão também incluídos nesta dieta. Uma das principais características desta dieta é o facto de ter o azeite como a principal fonte de gordura. A DGS apresenta uma definição própria de dieta mediterrânica que assenta em diversos pilares fundamentais, sendo eles: escolha de alimentos locais e da época; valorizar as técnicas culinárias saudáveis; partilha de refeições; utilização de ervas aromáticas em substituição do sal; consumo de frutos gordos; aumento de atividade física; consumir vinho com moderação. Para além das orientações da DGS (Direção Geral da Saúde), a dieta mediterrânica foi alvo de estudo na International Conference on Diets of the Mediterranean que decorreu em 1993 (3). Nesta conferência foram estabelecidas as principais características deste estilo de vida:

- Consumo abundante de alimentos de origem vegetal
- Consumo de produtos frescos da região, pouco processados e sazonais
- Consumo de azeite como principal fonte de gordura
- Consumo baixo a moderado de laticínios, sobretudo queijo e iogurte
- Consumo baixo e pouco frequente de carnes vermelhas
- Consumo frequente de pescado
- Consumo baixo a moderado de vinho, principalmente às refeições

A dieta mediterrânea engloba receitas simples que protegem os nutrientes, tais como cozidos, sopas e ensopados. Esta deverá conter um elevado consumo de produtos vegetais, preferencialmente locais e de época, tendo o azeite como a principal fonte de gordura. Os laticínios constituem uma pequena parte da dieta e o uso de ervas aromáticas para temperar a comida é recomendado. No entanto, o consumo de sal deve ser mantido no mínimo. Relativamente ao consumo de proteína, este deve ter por base o peixe e deve haver um consumo reduzido de carnes vermelhas. Relativamente ao acompanhamento, este deverá ser constituído por alimentos integrais como o arroz, grão-de-bico e feijão. Uma outra parte fundamental desta dieta é o consumo de frutas e verduras, sendo recomendado comer no mínimo três peças de fruta diariamente. Em termos de bebidas, o vinho tinto pode ser consumido nas refeições grandes, mas a água deverá ser a principal bebida ao longo do dia (3).

Para ser possível seguir esta dieta, será necessário estabelecer princípios básicos de forma, a que seja exequível uma mudança do estilo de vida compatível com a dieta mediterrânica. Os princípios fundamentais a seguir nesta dieta incluem o consumo de três refeições principais ao longo do dia intercaladas com pequenos lanches de forma a não estar mais de 3,5 horas sem comer. Devem ser incluídos diariamente nas refeições principais cereais pouco refinados como o pão, arroz pouco polido, massas de trigo duro e couscous, sendo que estes são uma boa fonte de fibra, vitaminas do complexo B e minerais. Para além disto é necessária a inclusão de produtos hortícolas e uma a duas peças de fruta. Também é de extrema importância o consumo diário

abundante de água, quer seja sob a forma de chá ou outras bebidas não açucaradas. Devem ser consumidos laticínios duas vezes ao dia, de preferência magros, e deve ser usado o azeite para cozinhar e temperar os alimentos. Para além destas recomendações é necessário evitar o sal em excesso e introduzir pequenas quantidades de azeitonas, nozes, amêndoas, figos secos, tremoços e sementes visto que, são ricos em gorduras insaturadas de origem vegetal, vitaminas, minerais e fibras essenciais para uma alimentação equilibrada (3). Tal como referido anteriormente, o consumo de vinho deve ser feito de forma moderada e deve ser incluído nas refeições principais pescado, duas ou mais vezes por semana, ovos e leguminosas secas e frescas.

1.1 Objetivos

De forma a ser possível analisar objetivamente a interação entre a dieta mediterrânica e a aterosclerose é necessário efetuar uma revisão sistemática sobre este tema. Assim, o seguinte trabalho será estruturado de forma a compilar os artigos disponíveis sobre os vários constituintes da dieta mediterrânica e os seus efeitos na aterosclerose.

Para além disto, também será necessário rever algumas doenças cardiovasculares afetadas pela dieta, tais como, Doença coronária, Síndrome coronário agudo, AVC e Doença Arterial Periférica de forma a avaliar os efeitos desta dieta nas diferentes patologias. No final do estudo, será feita uma revisão extensiva e sistemática do estudo PREDIMED (Prevención com Dieta Mediterránea) e dos seus vários sub-estudos que mais contribuíram para o tema desta monografia.

2. Métodos

Este trabalho foi realizado com o propósito de conseguir demonstrar uma relação significativa entre a dieta mediterrânica e a suscetibilidade de aparecimento de placas de ateroma e o conseqüente desenvolvimento da aterosclerose. Para oferecer mais bases científicas ao trabalho, foi necessário efetuar uma pesquisa bibliográfica sobre o tema da aterosclerose no Harrison Principles of Medicine Vol. 19 e sobre a dieta mediterrânica em revistas científicas online tal como “<https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/dieta-mediterranica/>” de forma a poder ter uma contextualização da sua relação. Assim, a partir de uma recolha de estudos efetuada na PubMed (Publisher Medline) com as palavras-chave “mediterranean diet and atherosclerosis” com a especificação de procura por artigos publicados nos últimos 10 anos de forma a haver uma maior relevância científica. Desta forma foi possível encontrar 284 artigos, dos quais apenas foram selecionados 57 devido às discrepâncias de temas em comparação com este trabalho. Os temas eliminados não cumpriram os critérios de seleção por inúmeras razões, sendo algumas das mais comuns: amostra populacional demasiado restrita; foco do artigo em interações fora do âmbito deste trabalho; temas relacionados apenas a um constituinte da dieta

mediterrânica e não à mesma como um todo. Desta forma, a monografia terá como objetivo compilar a informação disponível sobre este tópico de forma a poder obter uma conclusão sobre as aplicações deste tema.

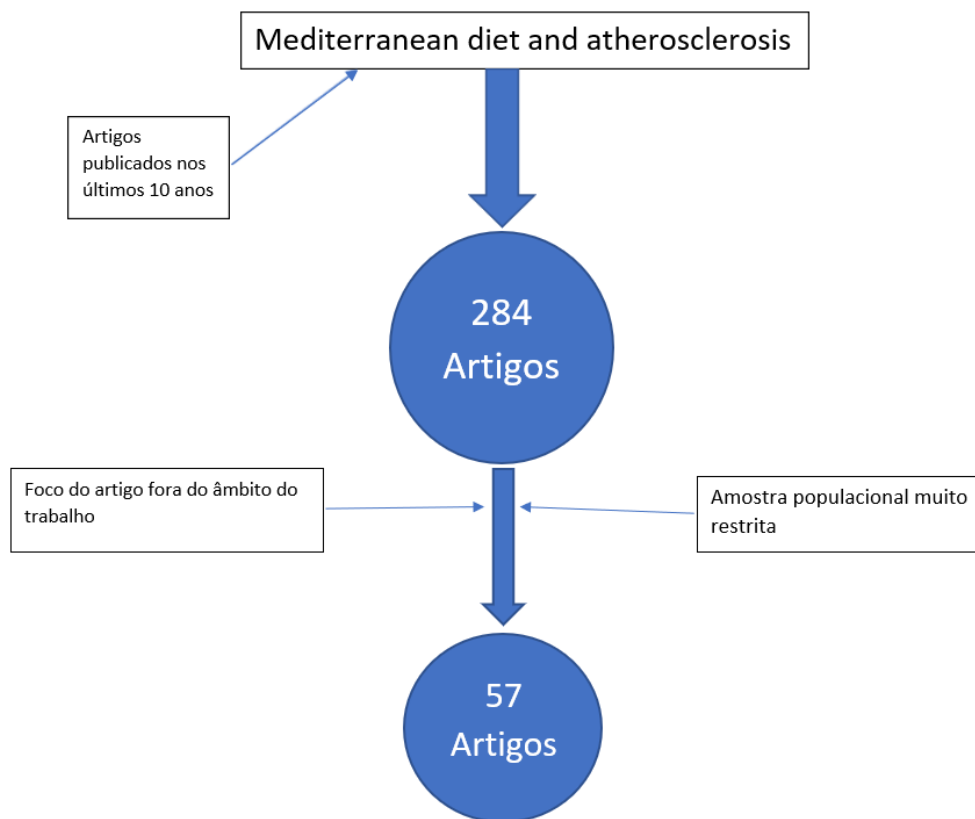


Figura 1 Dos 284 artigos encontrados na pesquisa, apenas 57 foram selecionados pois não cumpriam os critérios necessários tais como o foco no tema deste trabalho e o tamanho da amostra populacional utilizada no estudo.

3.Desenvolvimento

3.1 História

A correlação entre a dieta e a saúde cardiovascular teve origem no estudo de *Framingham* que mostrou uma correlação significativa entre os níveis de colesterol plasmático e o risco de incidência de doença coronária. Estudos subsequentes mostraram que o colesterol proveniente da dieta tinha uma relação direta com os índices de mortalidade por aterosclerose (4).

O primeiro estudo que englobou este conceito foi o *Seven Countries Study* desenvolvido por *Ansel Keys*. Neste estudo foi demonstrada uma correlação entre os hábitos alimentares da população de Creta, durante a década de 1960, e uma menor incidência de doença cardíaca isquêmica, bem como outras comorbidades. Um outro estudo que evidenciou o padrão único da dieta Mediterrânica foi o *EURATOM* (European Atomic Energy Commission) que reuniu dados alimentares de seis países europeus e confirmou um padrão alimentar característico nas regiões italianas e outras zonas Mediterrânicas. Após estes estudos iniciais, começaram a aparecer vários ensaios clínicos como o *DART* (Diet and Reinfarction trial) que tinha como objetivo avaliar o impacto da prevenção secundária nos pacientes com enfarte de miocárdio. Uma das conclusões retiradas deste estudo mostrou que o consumo de peixe gordo poderia reduzir a médio e longo prazo a mortalidade em homens com história de enfarte de miocárdio (4).

Os efeitos da Dieta Mediterrânica na doença coronária após enfarte do miocárdio também foram investigados no famoso *Lyon Diet Heart Study*. Muitos outros ensaios desenvolvidos como a *Indo-Mediterranean Diet Heart Study*, *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico* e o estudo de *Jelis* exploraram esta relação e obtiveram resultados semelhantes. No entanto, todos estes estudos tinham como foco uma prevenção secundária de eventos CV (cardiovasculares). O primeiro grande estudo a ser feito sobre a prevenção primária de doenças CV foi o estudo *PREDIMED* (4). Este estudo tornou-se num ponto de referência para muitos outros sub-estudos que acabaram por explorar a relação entre a adesão a uma dieta Mediterrânica e os seus efeitos benéficos a nível cardiovascular.

3.2 Componentes anti-aterogénicos da Dieta Mediterrânica

3.2.1. Polifenóis

Numa primeira análise, a dieta mediterrânica apresenta um consumo abundante de polifenóis sob a forma de fruta, leguminosas e cadeias de ácidos gordos polinsaturados. Estes compostos podem ser considerados nutracêuticos (nutrientes com potenciais farmacológicos) na medida em que apresentam um papel na manutenção do bem-estar humano, melhoram a saúde e auxiliam no tratamento de certas patologias.

Os nutracêuticos também podem ser encontrados principalmente nos óleos de peixe como é o caso do ácido gordo polinsaturado ω -3 (PUFA), bem como no vinho tinto e azeite, sendo estas as principais fontes de polifenóis antioxidantes. Relativamente aos PUFA ómega-3, estes, têm um fator cardioprotetor essencialmente por dois mecanismos: supressão de arritmias cardíacas; redução de agregação plaquetária e diminuição dos triglicéridos (5).

No caso dos compostos polifenóis como o resveratrol (constituente do vinho tinto) e o hidroxitirosol (constituente do azeite), estes são responsáveis por inibir a peroxidação dos lípidos e melhorar o efluxo de colesterol. Ambos os compostos inibem a agregação plaquetária, a síntese de eicosanoides e a expressão de VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) (6).

Para avaliar o efeito dos polifenóis foi efetuada a cultura de células endoteliais pré-incubadas com 0,1-50 micromol/L de polifenóis antes de serem estimuladas com acetato de forbol miristato (MPA). Foi medida, a libertação de MMP-9, a lise e imunoblotting das respetivas células, produção de PGE₂ (prostaglandina E₂), a produção de ROS (Reactive oxygen Species), a ativação de NF- κ B e foi feito um estudo imunocitoquímico. Através dos resultados, concluiu-se que os polifenóis ajudam na supressão da angiogénese inflamatória através da atenuação da expressão de COX-2 e da libertação de MMP-9 pela supressão de ROS (7). A partir destes estudos, concluímos que os biomarcadores mais afetados pelos níveis de polifenóis foram os marcadores anti-inflamatórios. No entanto, os resultados dos polifenóis após ingestão são muito duvidosos visto que os efeitos são escassos. Foi também demonstrado que alguns polifenóis conseguem modular a transcrição de miRNA (micro ribonucleic acid) e de alguns reguladores de apoptose (7).

O resveratrol, presente no vinho, é um polifenol extremamente importante da dieta Mediterrânica. Segundo o estudo *Stampfer et al*, um consumo moderado de bebidas alcoólicas diminui o risco CV. Estes polifenóis afetam Apolipoproteína A e B, modificam VLDL (very low density lipoprotein), reduzem os triglicéridos e o LDL. Quanto à aterosclerose, os polifenóis do vinho promovem a vasodilatação ao agir na libertação de NO (nitric oxide). Assim o resveratrol inibe a atividade de enzimas inflamatórias e a produção de interleucinas, sendo também capaz de prevenir a ativação de NF- κ B (nuclear factor kappa beta) (8).

3.2.2. Fitosteróis

Vários estudos Cohort demonstraram uma redução do risco CV através do aumento do consumo de fibra na dieta. Esta relação foi descoberta pela observação da redução de LDL-C nos mesmos. Em termos fisiopatológicos, esta descoberta assenta na base de que os fitosteróis competem com o colesterol pela ocupação de espaço nas micelas biliares que estão presentes no lúmen intestinal. Estes fitosteroides ao serem estereificados, aumentam a solubilidade das micelas e facilitam a incorporação de gordura na dieta. A vitamina E (alfa tocoferol) presente no azeite, reduz a ativação de ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 e seletina, bem como a mobilização dos leucócitos perante uma lesão endotelial, o que contribui para o seu efeito antiaterogénico. No caso da vitamina C, esta previne a apoptose das células e estimula a produção de colagénio, bem como, a proliferação endotelial (9).

3.2.3. Azeite

Uma parte fulcral da dieta Mediterrânica é o azeite, visto que é a principal fonte de gordura desta. O azeite tem mais de 200 entidades químicas diferentes incluindo ácidos gordos, esteróis, carotenoides, terpenóides, tocoferóis e polifenóis. A gordura presente no azeite apresenta uma constituição quase exclusivamente formada por PUFAs (ácidos gordos polinsaturados). Neste momento, com os estudos disponíveis, sabemos que o consumo de azeite está associado a uma redução do risco de obesidade, síndrome metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensão. Pode levar também a uma melhoria dos fatores de risco cardiovasculares como o perfil lipídico, pressão arterial, hiperlipidémia pós-prandial, disfunção endotelial, stress oxidativo e perfil anti-trombótico (10).

No seguinte estudo foram incluídas observações feitas por outros dois autores (*Vicario e Karantonis*) que permitiram obter uma comparação não só entre o azeite e a hemóstase, mas também com outros tipos de ácidos gordos presentes na dieta como os MUFA (monounsaturated fatty acid). No estudo *Smith et al*, foram substituídos 16g/dL de ácidos gordos por MUFA o que levou a uma redução na agregação de plaquetas na resposta a ADP (adenosina di-fosfato) em sujeitos saudáveis. Existem vários estudos contraditórios neste assunto sendo que *Vicario* não encontrou diferenças na dieta com ácido oleico e *Karantonis* observou uma diminuição de agregação de plaquetas na utilização do mesmo. No estudo de *Karantonis*, este diferenciou vários tipos de óleos como o de soja, girassol e sésamo, tendo chegado á conclusão de que a diferença de agregação no azeite seria provocada por outros componentes menores para além do ácido oleico. Foi observado que com uma dieta suplementada com MUFAs havia uma diminuição dos níveis de FVII (fator de coagulação VII). O estudo *Avellone et al* mostrou que a substituição de uma dieta ocidental pela dieta mediterrânica rica em MUFA levou à diminuição do fator de coagulação PAI-1 (Inibidor de ativador de Plasminogénio 1) (10). Desta forma, foi demonstrado que o consumo de azeite leva a

uma diminuição da trombogénese, tanto pela diminuição dos fatores de coagulação como pela agregação plaquetária.

Foi comprovado que o consumo de azeite está associado a um abrandamento das primeiras fases de desenvolvimento da aterosclerose e uma prevenção das primeiras lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias e na aorta de coelhos e ratos sob uma dieta hipercolesterolémica. A suplementação com azeite provoca uma redução dos níveis das moléculas inflamatórias reguladas por NF-kB. Após a sua transposição para as pessoas, este estudo evidenciou uma diminuição dos níveis de pró-NBP (pro-natriuretic brain peptide) que, é um biomarcador de insuficiência cardíaca(11).

Para perceber melhor as propriedades do azeite foram efetuados estudos em ratos sobre a relação deste com a aterosclerose. Observou-se que o consumo deste, levou ao aumento de paroxonase, HDL (high density lipoprotein) e fluxo de colesterol nos macrófagos. Estes achados eram mais evidenciados nas fêmeas, visto que estas apresentavam uma menor percentagem de lesões ateroscleróticas. O fenólico mais abundante no azeite é o hidroxitirosol e é um antioxidante potente. Estudos feitos em ratos com dietas enriquecidas com fenóis demonstraram que estes poderão ser prejudiciais, se forem administrados fora da sua própria matriz, portanto só devem ser administrados produtos que naturalmente contenham fenóis na sua composição (12).

Um outro estudo efetuado em ratos, *Lian et al*, apresentava dois grupos diferentes: um grupo suplementado 21% de gordura do leite; um segundo grupo com 21% de gordura proveniente de azeite extra virgem e nozes (grupo EVOND). Nos resultados observou-se uma diminuição dos níveis de colesterol e triglicéridos no grupo EVOND (extra virgin olive oil and nuts diet), com uma redução da aterosclerose na aorta, após um período de 3 a 6 meses. Esta redução teve lugar devido a uma diminuição do número de células de espuma associadas a CD36+ e CD11c+ (13).

Dois outros estudos, o *Seven Countries* e o PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) avaliaram o efeito do azeite nos parâmetros anti-inflamatórios e contribuíram para a obtenção de conclusões sobre os efeitos deste componente. No caso do *Seven Countries Study*, os resultados consolidaram a hipótese de que as dietas ricas em gordura saturada são responsáveis por uma maior prevalência do risco CV (cardiovascular). Os achados do estudo PURE apoiaram esta conclusão visto que, a diminuição do consumo total de gordura apresentava efeitos neutros ou até benéficos para o risco CV. Ao efetuar uma análise conjunta destes estudos, concluiu-se que, as gorduras poli-insaturadas, especialmente os n-3 PUFAs, têm os efeitos mais favoráveis no risco CV (14).

Para além destes, o estudo *CORDIOPREV* (coronary diet intervention with olive oil and cardiovascular prevention), iniciado em 2016 e que terá uma duração de 7 anos, reuniu uma amostra da população espanhola, que incluía pessoas com: IMCs (Índice de Massa Corporal) elevados (37,2% com excesso de peso e 56,3% com obesidade); colesterol LDL mediano de 88.5 mg/dL; ex-fumadores (64,4%); fumadores ativos (9,6%); Síndrome metabólico (58%). No final

deste estudo, daqui a dois anos, será possível medir a eficácia de uma dieta Mediterrânica rica em azeite extra virgem quando comparada com uma dieta pobre em gordura. O estudo prevê uma medição da capacidade de prevenção secundária, de doença coronária (CHD), nas duas dietas (15).

No estudo *Llorente-Cortes et al.*, foi proposta a hipótese da atenuação da resposta inflamatória com a ingestão de azeite. Este estudo em particular associou o consumo de azeite a uma menor expressão de genes pró-inflamatórios. Isto permitiu associar a redução da PCR (proteína c reativa) e IL-6 (interleucina 6) e o aumento do HDL, ao consumo de azeite. Assim, as propriedades antioxidantes do azeite impediram as partículas LDL de se oxidarem dentro da íntima das artérias (16). Um dos contribuintes para esta resposta anti-inflamatória do azeite é o oleocantal, um polifenol presente no azeite. Este inibe a ciclo-oxigenase 1 e 2, bem como a inflamação crónica, sendo reconhecido como um AINE (anti-inflamatório não esteroide) natural (17).

Para além dos polifenóis, torna-se essencial fazer uma breve menção a outros componentes do azeite. O seguinte estudo avaliou os efeitos do consumo de n-3PUFAs na função de artérias periféricas em pacientes com risco CV alto.

Vários sujeitos expostos a gorduras PUFA foram seguidos durante um ano, tendo sido avaliados os marcadores inflamatórios e ativação endotelial. Após um ano de seguimento, não foram encontradas alterações endoteliais significativas para o consumo destes. No entanto, esta dieta contribuiu no controlo da vasodilatação ao inibir marcadores inflamatórios como TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa) e ativadores endoteliais como VCAM-1 e E-seletina. Para além destes achados, também foi descoberto que doses mais baixas de PUFA (1,2g/dia) fornecidas por períodos de tempo mais longos (3 meses) ofereciam uma maior contribuição para a função vasomotora. Os resultados deste estudo só poderão ser aplicados a sujeitos com um risco CV moderado a alto, visto que não existem evidências de uma possível adaptação à população em geral (18).

O hidroxitirosol, em conjunto com os seus derivados é responsável, em parte, pela proteção dos lípidos contra os níveis elevados de ROS. Este pode também antagonizar o efeito da disfunção endotelial ao aumentar os níveis de NO. Desta forma, permite a diminuição do risco de trombose e aterosclerose ao inibir a oxidação lipoproteica (19).

Para testar estes efeitos, foi conduzido um estudo randomizado duplamente cego entre Novembro de 2017 e Fevereiro de 2018, no qual participaram 22 voluntários saudáveis. Os participantes foram distribuídos por dois grupos: grupo de intervenção que recebeu 25 gramas de azeite extra virgem; grupo controlo que recebeu 25 gramas de azeite normal. Estes dois grupos continham 9,4 mg e 2,3 mg de hidroxitirosol, respetivamente. O principal objetivo deste estudo era a avaliação do perfil glicémico e lipídico após administração de azeite extra virgem. Em concordância com a restante literatura, neste estudo foi observada uma diminuição da peroxidação de lípidos no grupo exposto a azeite extra virgem, bem como, um aumento da expressão genética de SOD1 (superoxide dismutase 1) que ajuda a combater o estado pró-inflamatório (19).

Outros estudos substituíram a gordura saturada da dieta por gordura polinsaturada (ácido linoleico). Esta intervenção levou a uma diminuição do risco cardiovascular muito mais significativo comparativamente às substituições por hidratos de carbono. O estudo *Oslo-Diet-Heart* contribuiu para estes achados na medida em que foram escolhidos apenas homens diagnosticados com enfarte do miocárdio para iniciar uma dieta rica em gordura polinsaturada. Esta dieta levou a uma redução de 14% dos níveis de colesterol, bem como uma diminuição do número de moléculas de LDL de grandes dimensões (20).

No *Lyon Heart Study* observou-se uma descida dos fatores inflamatórios e oxidativos pós-prandiais devido à instituição de uma dieta mediterrânica. Estes fatores diminuídos incluíam o NF-kB, NRF2 (nuclear factor erythroid 2), SOD1, SOD2, TRXR (thioredoxine reductase), JNK1 (Jun N-terminal Kinase), MMP9, IL1B e SXPB1 (spliced x-box binding protein 1)(21).

Um outro estudo efetuado foi o *EUROLIVE* (que teve como objetivo a medição dos efeitos do consumo de azeite na libertação de marcadores inflamatórios. Este estudo concluiu que, os polifenóis do azeite, tem efeitos benéficos superiores, na redução do dano oxidativo, relativamente aos MUFA e a outros pequenos componentes do azeite. A partir deste conceito foi iniciada uma investigação que comparou uma dieta á base de MUFA com uma dieta suplementada com SFA (gordura saturada). Nesta investigação, a dieta rica em MUFA foi associada a um maior efeito anti-inflamatório em obesos a nível da expressão de genes inflamatórios. Os resultados destas várias investigações efetuadas como o *Lyon Heart Study* e o *EUROLIVE* permitiram associar os benefícios da dieta Mediterrânica, com alterações na expressão de genes relacionados com doenças crónicas degenerativas, particularmente a inflamação e o stress oxidativo (IFN-gama (interferon gama); IL-7R; ADRB2 (adrenoreceptor beta 2); MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1); TNF-alfa)(21).

Para além dos estudos em humanos, foram também efetuados estudos em ratos de laboratório de forma a poder observar mais atentamente os efeitos de determinadas gorduras no desenvolvimento da aterosclerose. Mais concretamente, foi efetuado um estudo de substituição da gordura saturada com gordura insaturada numa dieta Ocidental, de forma a comprovar um efeito redutor nas células de espuma dos ratos. Como foi visto anteriormente, o estudo PREDIMED demonstrou que as gorduras PUFAs, presentes no azeite, ajudavam a reduzir o risco CV. Ao transpor este conceito para os ratos, estes foram divididos em dois grupos com uma dieta ocidental na qual o leite era substituído por nozes e azeite e uma dieta EVOND (22).

O grupo submetido à dieta EVOND apresentou uma diminuição dos triglicéridos e do colesterol, mas um aumento dos níveis de UFA (ácidos gordos insaturados). Os monócitos das cobaias correspondentes a esta dieta apresentavam uma menor acumulação de lípidos, uma adesão diminuída das células endoteliais e uma reabsorção de LDL reduzida. Após um período de observação de 3 meses, os ratos de ambos os grupos apresentaram um aumento de peso. Apesar disto, os ratos pertencentes ao grupo suplementado com a dieta EVOND apresentavam uma

percentagem menor de massa gorda e uma percentagem mais elevada de massa magra, comparativamente ao grupo de controlo(22).

Todos estes estudos demonstraram um efeito benéfico do azeite extra virgem a nível do risco cardiovascular e da doença metabólica. Assim, muitos efeitos benéficos cardiovasculares estão associados ao consumo de uma dieta Mediterrânea rica em azeite, tais como: menor progressão da aterosclerose; perfil lipídico mais favorável; diminuição da pressão sanguínea; redução do stress oxidativo; melhoria da função endotelial.

3.2.4. Frutos secos

Para além destes componentes, um outro fator importante na dieta mediterrânica é a presença de frutos secos. O consumo de nozes tem sido associado a uma menor incidência de doença coronária segundo um estudo Cohort Californiano (*Adventists Health Study*). Para além disto, foi confirmado recentemente noutros 3 estudos observacionais, nomeadamente, *Iowa women's Health Study*, *the Nurses Health Study* e *o Physician's Health Study* que o consumo frequente de frutos secos como nozes estava de facto associado a um risco CV menor. Estes três estudos estavam contemplados no *Adventists Health Study*(23).

3.3 Efeitos da Dieta Mediterrânica em indivíduos sem patologia cardíaca

Um aspeto importante ao considerar a implementação da dieta Mediterrânica é o seu efeito nos indivíduos sem patologias CV. Um dos estudos mais promissores sobre este tema foi o *The Aragon Workers' Health Study (AWHS)*.

Este foi um estudo cohort espanhol imagiológico que tinha como objetivo a caracterização de fatores associados a anormalidades metabólicas e aterosclerose subclínica numa população constituída essencialmente por indivíduos de meia-idade (40-60 anos) sem doenças cardiovasculares. Foram incluídos 2571 funcionários de uma fábrica de montagem de carros em Figueruelas, Espanha, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014. Durante o estudo foram obtidas imagens das artérias carótidas, femorais e da aorta dos participantes através de ultrassom. O principal achado nestas imagens foi a aterosclerose subclínica que era definida pela deteção de pelo menos uma placa num destes 3 territórios. A definição de placa era estabelecida através de uma medição superior a 0,5 mm de protusão da placa para o lúmen, ou então a presença de uma espessura superior a 50% da espessura da íntima circundante. O principal achado deste estudo foi a proteção dose-dependente revelada na aderência à dieta Mediterrânica, relativamente à presença, número e espessura das placas ateroscleróticas. A associação era mais forte nas placas ateroscleróticas da artéria femoral e aórtica (24).

Num estudo mais recente, designado de AWHs, teve como foco a investigação do papel da adesão a estilos de vida saudáveis relativamente ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas. Assim, neste estudo foi demonstrado que o consumo de álcool em moderação, evicção do tabaco e uma aderência a uma dieta Mediterrânica estava associada a uma queda de 47% da prevalência de placas ateroscleróticas no território da artéria femoral, um risco 35% menor de CACS (coronary artery classification score) > 0 e uma descida geral de 18% da prevalência de aterosclerose subclínica (25).

3.4 Efeitos da dieta no Endotélio Carotídeo

A relação entre a dieta Mediterrânica e os vários marcadores da aterosclerose carotídea foram examinados no estudo Northern Manhattan Study (NOMAS) que tem como objetivo analisar a relação da dieta Mediterrânica com a IMT (intima media thickness) das carótidas numa população norte-americana etnicamente diversificada. A IMT é um dos biomarcadores mais viáveis da progressão da aterosclerose, sendo que, pode ser usada como ponto central na investigação da aterosclerose. O risco das placas ateroscleróticas pode ser definido através da sua área de superfície bidimensional visto que a área destas tem um crescimento 2 a 3 vezes maior do que em termos de espessura (26).

Os participantes eram pessoas sem história de enfarte, com mais de 40 anos, residentes da área norte de Manhattan. Foram medidos os níveis em jejum e totais de HDL, triglicéridos, glicose, pressão sistólica, diastólica e o BMI. De seguida foram efetuadas ultrassonografias da carótida para observar formação de placa que excedesse 50% da espessura da íntima. Os resultados mostram que uma aderência contínua á dieta mediterrânea pode estar associada a uma diminuição de placa aterosclerótica (26).

No seguinte estudo, foi observado que a espessura média da íntima da carótida (IMT) está inversamente relacionada a dietas á base de plantas e baixas em gorduras saturadas. Foi feita uma investigação para comparar a progressão da espessura da carótida ao longo de 1 ano em diversas dietas. As dietas usadas na investigação foram: a dieta baixa em gordura (controlo); dieta mediterrânea suplementada com azeite; dieta mediterrânea suplementada com frutos secos. Este foi um estudo conjunto *PREDIMED-Navarra* que utilizou sujeitos com idades entre 55 e 80 anos com risco CV, mas sem doença cardiovascular diagnosticada. Todos eles apresentavam a IMT com valores basais de referência. No final deste estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os sujeitos, quanto aos níveis de colesterol, circunferência abdominal ou IMC. No entanto, em termos estatisticamente relevantes apenas o grupo de dieta mediterrânea com frutos secos teve uma descida de IMT (27).

Dentro do estudo *PREDIMED* foi comprovado que por cada peça de fruta ingerida, a espessura da íntima diminuía 2,4%. Isto pode ser devido aos antioxidantes da fruta que evitam a progressão da aterosclerose nestes vasos(27). Estes achados são consistentes com o *Los Angeles*

Atherosclerosis Study no qual a pectina (fibra presente na fruta) foi a única inversamente associada à espessura da íntima (28). Em relação a outras fibras presentes na dieta, sob a forma de arroz e cevada, no *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) não foram encontradas associações entre estas e a íntima da carótida. Por outro lado, no *Insuline Resistance Atherosclerotic Study* já foi encontrada uma relação inversa com a sua ingestão (28). Para além disto, no estudo *MESA* foi provado que uma alimentação baseada em fruta, vegetais, peixe e grão tem uma relação inversa com a espessura da íntima. Desta forma, dados observacionais demonstram que um consumo de mais de 93 g/dia de fruta, mais de 0,79 porções/dia de cevada e mais de 25g/dia de fibra contribuem inversamente para o desenvolvimento da IMT (28).

Uma outra relação que poderá ser feita com a IMT são os efeitos da qualidade da dieta no desenvolvimento da placa aterosclerótica. O aumento da IMT e/ou das placas ateromatosas pode aumentar o risco CV até 4 vezes em comparação com indivíduos que não apresentam dano carotídeo de base. Mais precisamente, com cada aumento de 0,1 mm da IMT, o risco de doença coronária aumenta 15% e o risco de doença cerebrovascular aumenta 18%. A IMT carotídea já foi associada a vários componentes da dieta Mediterrânica de forma isolada (frutas, cereais, fibra, nozes e azeite). No entanto, a sua relação com a aderência à dieta Mediterrânica como um todo é incerta. Assim, alguns estudos sugerem que a dieta Mediterrânica pode atrasar a progressão da IMT, enquanto que outros não demonstram qualquer relação entre eles a não ser em sujeitos que apresentem uma IMT de base igual ou inferior a 0,9 mm (29).

De forma a explorar sistematicamente a associação entre os padrões dietéticos e a CIMT (carotid intima-media thickness) foi feita uma seleção de estudos. Após a pesquisa, quatro estudos transversais e um estudo cohort reportaram uma relação significativa entre o aumento do consumo de alimentos não-saudáveis (carne processada e açúcar refinado) e o aumento da CIMT (30).

A seleção destes estudos foi feita de acordo com critérios definidos pelos investigadores responsáveis. Os critérios de elegibilidade incluem: estudos observacionais ou randomizados de controlo; estudos feitos em adultos saudáveis ou com um risco elevado de doença cardiovascular; padrões dietéticos apoiados na MedDiet ou na DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension); estudos que incluam a medida da CIMT como um dos objetivos.

Assim, os estudos incluídos abrangem a dieta mediterrânica, a dieta DASH e a dieta vegetariana. Em termos concretos, o estudo *Gardener* revelou uma redução da CIMT, com o aumento do score Mediterrânico, no entanto não apresentava uma correlação significativa. Em termos gerais, nenhum estudo conseguiu provar concretamente a existência de uma relação direta entre o score Mediterrânico e a progressão da CIMT, mas foi possível concluir por outro lado que uma dieta sobretudo vegetariana está, de facto, associada a uma menor progressão de CIMT (30).

3.5 Efeito da dieta mediterrânica em doenças cardiovasculares

3.5.1. Doença Coronária

Para além das interações entre os constituintes da dieta Mediterrânica e os padrões inflamatórios, podemos associar esta dieta a uma medida de prevenção secundária da doença coronária. Um dos ramos principais deste tipo de prevenção assenta numa dieta saudável, instaurada após uma primeira hospitalização devido a doença coronária, que permita diminuir estes fatores de risco.

Um dos estudos que corroborou a hipótese da dieta Mediterrânica foi o *Lyon Diet Heart Study*, um estudo simples-cego randomizado de prevenção secundária que tinha como objetivo testar os efeitos desta dieta na redução do risco de recorrência após um primeiro enfarte do miocárdio (31). Foi demonstrada uma redução significativa dos níveis de complicações cardiovasculares tanto fatais como não-fatais.

3.5.2. Senescência Endotelial

Outra característica importante da associação entre a dieta Mediterrânica e o desenvolvimento da aterosclerose é a senescência do endotélio vascular.

Foi efetuado um estudo no qual participaram 20 sujeitos com mais de 65 anos, todos eles sem comorbidades, tendo sido divididos em 3 grupos e submetidos a 3 dietas diferentes: Dieta Mediterrânica enriquecida com MUFA; dieta rica em ácidos gordos saturados (SFA); Dieta baixa em gordura e alta em hidratos de carbono enriquecida com PUFA.

Os resultados permitiram inferir que a atividade da SOD era menor na dieta Mediterrânica e que existia uma relação positiva entre o beta-caroteno da dieta e os EPCs (endotelial progenitor cell) (32).

O stress oxidativo nas células endoteliais pode ser um dos principais fatores de senescência destas células. Esta senescência vai depois levar à formação de placas de aterosclerose e contribuir para um aumento do risco CV. Este acontecimento leva ao encurtamento mais rápido dos telómeros que provoca uma redução na atividade mitótica e afeta a capacidade regenerativa. Para combater estas reações, o corpo tem de aumentar o balanço de antioxidantes através da dieta ao ingerir vitaminas, minerais e fitoquímicos. É aqui que entra a dieta mediterrânea pois esta inclui ácidos gordos mono-insaturados que regulam o stress oxidativo e evitam a senescência (26).

O seguinte estudo efetuado incluiu 3 grupos: a dieta mediterrânea com MUFA; Dieta com SFA; Dieta alta em hidratos e baixa em gordura. O objetivo deste estudo passou por

comprovar a existência de uma causalidade entre a dieta Mediterrânea e a redução da senescência das células endoteliais associada ao stress oxidativo. A produção de ROS reduzia após a exposição à dieta Mediterrânea, ao contrário do que aconteceu nos restantes grupos. Para além disto, o grau de apoptose observado nas células endoteliais foi mais baixo nesta dieta (33).

Um manuscrito da autoria de *Giulia Accardi* e colaboradores debruçou-se sobre as possíveis estratégias de combate ao envelhecimento vascular (34).

Durante a vida, vários estímulos como medicamentos, stress oxidativo e o declínio geral dos processos fisiológicos podem levar à redução das capacidades regenerativas dos EPCs e pode levar a uma disfunção endotelial. Visto que estes progenitores preservam a homeostase endotelial e participam na re-endotelização e neo-vascularização, podem ser um possível alvo no combate ao envelhecimento vascular. A possibilidade de modificar a atividade dos EPCs através de terapia nutricional poderá ser útil no tratamento e prevenção de doenças relacionadas com o envelhecimento tais como as doenças cardiovasculares. Desta forma, têm vindo a ter cada vez mais importância, um grupo de alimentos denominados como nutracêuticos. A presença destes componentes bioativos na comida é típico da dieta Mediterrânea e portanto, vai conferir propriedades nutricionais a este padrão alimentar. Frutas e vegetais pertencentes à dieta Mediterrânea aumentam o estado antioxidante, melhoram a função endotelial e são capazes de modular o estado inflamatório. Vários testes *in vitro* demonstraram que as moléculas antioxidantes bioativas do azeite provocam uma diminuição do stress oxidativo ao modular a via Nrf2-heme oxigenase-1 que melhora a função dos EPCs e reduz o número de células senescentes (34).

Desta forma, os nutracêuticos agem não só diretamente através das suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, bem como, indiretamente através da modulação de vias moleculares, de forma a combater a senescência endotelial.

Tendo em conta os artigos mencionados, o consumo da dieta Mediterrânea está associado a um menor número de EMP (endotelial microparticles) e valores aumentados de EPC no plasma. Estes achados apontam para uma diminuição do dano endotelial associada a um aumento da capacidade regenerativa do endotélio, após uma exposição à dieta Mediterrânea.

Pode-se concluir que a dieta mediterrânea tem um papel fundamental na regulação do stress oxidativo o que vai evitar o aparecimento de um número aumentado de células senescentes no endotélio vascular e, portanto, diminuir os fatores pró-aterogénicos.

3.5.3. Síndrome Coronário Agudo

Para além do azeite e frutos secos, o sal também apresenta um peso importante na dieta. O seguinte estudo foi feito com o objetivo de avaliar o efeito do consumo de sal no síndrome coronário agudo sob o contexto de uma dieta Mediterrânea (35).

De acordo com o estudo, entre 2009 e 2010, participaram inicialmente 1000 pessoas, sendo que 250 desses já tinham história de síndrome coronário agudo, 250 tinham sofrido um enfarte isquêmico e os restantes 500 participantes serviram de controle para a investigação. Foram medidas as características sociodemográficas, clínicas, psicológicas e dietéticas dos participantes. O consumo de produtos alimentares com elevado teor de sal foi avaliado num score de 0-10 e a adesão à dieta Mediterrânica foi avaliada através do MedDietScore com uma pontuação compreendida entre 0-55. Todos os sujeitos do grupo de controlo apresentavam desde o início um MedDietScore elevado e eram mais fisicamente ativos do que os restantes participantes.

A maioria dos pacientes com ACS (acute coronary syndrome) e do grupo de controlo utilizavam sal para cozinhar, no entanto não foi encontrado nenhum achado estatisticamente significativo que os relacione. Isto é, a maioria dos alimentos salgados consumidos pelo grupo ACS eram: pão; tostas; queijo feta; queijo amarelo; azeitonas. Apenas o consumo de enlatados e queijo branco é que apresentou uma relação significativa com o aumento do risco de ACS nos pacientes. Relativamente aos pacientes do grupo da isquémia, o consumo de sal nestes foi significativamente maior do que no grupo controlo. Neste caso, a adição de sal à mesa de jantar foi um fator prejudicial na medida em que aumentou o risco de enfarte. Após o ajuste dos dados para fatores influenciadores, concluiu-se que o consumo excessivo de azeitonas, pão e tostas estava associado a um risco aumentado de enfarte isquémico. Os resultados deste estudo evidenciam o papel prejudicial do consumo de sal nos pacientes com ACS e enfarte isquémico independentemente da aderência a um padrão de alimentação Mediterrânico (35).

Um outro estudo com foco sobre a doença coronária, utilizou duas dietas saudáveis (dieta Mediterrânica e dieta pobre em gordura) de forma a observar os seus efeitos nos polimorfismos da APOE (Apolipoproteína E) a longo prazo. Estes polimorfismos da APOE vão modular a hipertrigliceridemia pós-prandial. Para a análise foram selecionados pacientes do estudo *CORDIOPREV*. No final deste estudo, foram observados níveis mais baixos de trigliceridemia pós-prandial, associados a uma expressão aumentada da APOE rs439401 SNP no grupo de estudo exposto à dieta Mediterrânica. A partir destes resultados, concluiu-se que a dieta mediterrânica tem efeitos na expressão dos genes da APOE e que promove a diminuição dos níveis de triglicéridos pós-prandiais (36).

Para demonstrar concretamente a relação entre a dieta Mediterrânica e os efeitos na doença coronária, foi efetuado um estudo que teve lugar entre janeiro de 2012 e abril de 2013. Englobou 200 participantes com idades entre os 35 e os 80 anos que residiam na província de Aydin dentro da região Aegan da Turquia. Estes participantes apresentavam lesões nas artérias coronárias e foram seguidos através de angiografias. A presença de mais de 50% de estenose luminal ateromatosa em pelo menos uma das coronárias foi considerado como cut off para diagnóstico de doença coronária. A extensão da doença coronária foi medida através do score Gensini. No final do estudo, foi possível observar que o aumento dos scores da dieta mediterrânica estava diretamente relacionado com a diminuição dos níveis de severidade da doença coronária(37).

3.5.4. AVC

Entre 1998 e 2008 foi efetuado um estudo cohort sueco com o objetivo de avaliar a relação da dieta Mediterrânica e o desenvolvimento de certas patologias CV tais como, a insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e AVC. Foram avaliadas apenas mulheres suecas sem risco CV numa população de 39,227 mulheres, de entre as quais foram excluídas aquelas que tinham sido diagnosticadas com cancro (1803 sujeitos) e doença cardiovascular (2495 sujeitos). Ao longo do estudo, acabaram por ser reportados 1109 casos de enfarte do miocárdio, 1648 casos de insuficiência cardíaca, 1270 casos de enfartes sistémicos e 272 enfartes hemorrágicos. Uma maior aderência à dieta Mediterrânica foi associada a uma diminuição de todas estas patologias, exceto a de enfarte hemorrágico. Desta forma, no estudo cohort efetuado, a elevada aderência à dieta Mediterrânica esteve associada a uma diminuição de 21-26% do risco de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e enfarte isquémico (38).

Foi também realizado um estudo retrospectivo sobre a incidência de AVC isquémico e a dieta, onde os participantes foram pacientes internados no hospital de Palermo, Sicília entre 2008 e 2014. Os critérios de seleção de dados incluíram todos os pacientes admitidos no serviço de Medicina Interna deste hospital, com um diagnóstico à admissão de AVC isquémico. Para além destes participantes, foram utilizados como grupo de controlo, os pacientes admitidos no mesmo serviço, entre dezembro de 2013 e abril de 2014 sem este diagnóstico (39).

De entre os 5822 pacientes foram selecionados 251 participantes com AVC isquémico. Destes, foram excluídos 33 pacientes com dados incompletos e outros 20 pacientes que morreram durante o internamento. Para além dos 198 pacientes restantes, foram analisados 100 pacientes controlo. O estudo demonstrou que uma fraca adesão à dieta mediterrânica está associada a uma maior prevalência de AVC na população, especialmente o subtipo LAAS (large artery atherosclerotic stroke) da classificação TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Esta interação foi demonstrada através do papel protetivo da dieta Mediterrânica na diminuição da resistência à insulina, índice glicémico, marcadores inflamatórios e marcadores da disfunção endotelial. Os resultados deste estudo são consistentes com outros estudos semelhantes, incluindo: *Fung et al*; *Gardener et al*; *Estruch et al*; *Tsiugoulis et al* (39).

O estudo de *Fung et al* demonstrou que mulheres com scores de dieta Mediterrânica mais elevados, apresentavam um risco menor de desenvolver um AVC ou uma doença coronária, quando comparadas com o quintil mais baixo desta classificação.

O estudo de *Gardener et al*, reportou que um score de dieta Mediterrânica mais elevado estava inversamente associado ao risco composto de desenvolvimento de AVC isquémico, enfarte do miocárdio e morte vascular.

Estruch et al realizou um ensaio randomizado deste padrão alimentar na prevenção primária de eventos cardiovasculares em sujeitos com elevado risco CV, tendo sido distribuídos

por três grupos: Dieta mediterrânica suplementada com azeite; Dieta Mediterrânica suplementada com nozes; dieta controlo. O grupo controlo apresentou resultados muito menos promissores do que os restantes grupos.

Por fim, o estudo *Tsiougoulis et al* mostrou uma associação intrigante entre uma elevada aderência à dieta mediterrânica e uma menor incidência de AVC isquémico, porém, a incidência de AVC hemorrágico não apresentou a mesma relação com a dieta.

No estudo do AVC podemos comparar os efeitos da medicação com a influência da dieta Mediterrânica na prevenção desta doença. Nomeadamente, a comparação do efeito da administração de sinvastatina no estudo *Simvastatin Survival Study* e do efeito da dieta Mediterrânica no *Lyon Diet Heart Study*. Em ambos os estudos, os participantes selecionados apresentavam um diagnóstico prévio de AVC. Observou-se uma queda de 40% da recorrência de AVC ao fim de 6 anos nos pacientes aos quais tinha sido administrada sinvastatina. No caso do *Lyon Diet Heart Study* ficou aparente uma descida de 60% não só da recorrência de AVC, mas também da incidência de AVC ao final de 4 anos(40).

Sobre a prevenção de AVC, foi estudada a dieta cretan mediterrânica que apresentava altos níveis de gordura e um baixo índice glicémico. Esta dieta foi incluída no *Seven Countries Study* e foi descrita como sendo uma dieta maioritariamente vegetariana. Esta dieta apresentou níveis de glicose em jejum mais baixos relativamente às outras dietas estudadas(41).

Mais recentemente, foi feita uma análise de dados do estudo IMPROVE, para comprovar a associação entre a dieta Mediterrânica e a incidência de AVC. Esta análise de dados agrupou os participantes de acordo com um score de dieta Mediterrânica criado a partir de um sistema de pontuação que englobou sete tipos de alimentos muito proeminentes nesta dieta: fruta; peixe; vinho; azeite; carne; leite; ovos. Assim, os autores concluíram que o maior número de eventos cardíacos e cerebrovasculares encontrava-se no estrato mais baixo da amostra em termos de adesão à dieta Mediterrânica, sendo que, os casos que apresentaram o menor número de incidentes, encontravam-se distribuídos pelo estrato mais alto da classificação(42).

3.5.5. Doença Arterial Periférica

A PAD (peripheral arterial disease) é referente à obstrução das grandes artérias periféricas do corpo. Os principais riscos para o desenvolvimento de PAD incluem o tabaco, inatividade física, dislipidemias, hipertensão, diabetes e o síndrome metabólico.

Um outro ponto investigado abrangia a relação entre o padrão alimentar e os marcadores inflamatórios da aterosclerose, utilizando o índice tornozelo-braquial como ponto de referência(43).

No seguinte estudo foram avaliados 2000 homens e 2000 mulheres com mais de 65 anos, pertencentes a uma comunidade chinesa. Destes sujeitos selecionados, 8 foram excluídos

devido a um consumo diário demasiado alto (acima de 5000 kcal/dia) ou demasiado baixo (abaixo de 500 kcal/dia) e outros 38 foram excluídos pois apresentavam um índice braquial demasiado elevado (acima de 1,4). Para além disto, os participantes com dados insuficientes, ou problemas alcoólicos foram retirados do estudo (1863). Ao longo do estudo, foram feitas medições do ABI (ankle-brachial index), ao medir a pressão sistólica na artéria braquial direita e pressões tibiais nos tornozelos. Assim, o diagnóstico de doença vascular periférica era feito com um ABI inferior a 0,9. Para além disto, foram avaliadas as dietas às quais a população estava exposta e, foi possível discriminar vários padrões comuns entre os participantes: Dieta Mediterrânica; dieta DASH; dieta Okinawa (rica em vegetais e baixa em calorias). Todas estas dietas apresentam um elevado consumo de fruta e vegetais. Os achados deste estudo apoiam a teoria de que os padrões dietéticos estão associados ao processo de aterosclerose independentemente de fatores externos como o estilo de vida. Em suma, o estudo chegou à conclusão de que os padrões alimentares que enfatizam o consumo de fruta e vegetais estão associados com uma melhor saúde vascular (44).

Para avaliar a possível conexão da PAD com a dieta Mediterrânica foi feito um estudo randomizado, *Ruiz-Canela et al*, entre outubro de 2003 e dezembro de 2010, na Espanha, que avaliou a associação entre a Dieta Mediterrânica e o aparecimento de PAD em 7477 participantes com diabetes mellitus tipo 2 ou pelo menos 3 fatores de risco CV. Os participantes tinham entre 55 e 80 anos e não apresentavam evidências clínicas de PAD nem de doença cardiovascular no início do estudo. Estes foram distribuídos por 3 grupos: Dieta mediterrânica suplementada com azeite; dieta mediterrânica suplementada com nozes; dieta com níveis baixos de gordura (grupo controlo). No final do estudo, ambos os grupos da dieta Mediterrânica foram associados a um risco menor de PAD quando comparados ao grupo de controlo. Um dos mecanismos responsáveis por estes achados poderão ser os efeitos pleiotrópicos benéficos na função endotelial, pressão arterial, níveis lipídicos e de glicose(45).

Um subestudo PREDIMED incluiu uma investigação sobre os efeitos da dieta mediterrânica nas doenças das artérias periféricas. Neste estudo, foram incluídos inicialmente 7477 dos 8713 participantes elegíveis do estudo PREDIMED, entre eles, foram excluídos 12 participantes devido a sintomas de claudicação intermitente. A idade média dos participantes era 67 anos e 58% da amostra era composta por mulheres. Foram observados 89 casos de PAD após um follow-up de 4,8 anos. No final deste estudo, ambos os grupos submetidos à dieta Mediterrânica foram associados a um menor risco de desenvolvimento de PAD(46).

3.5.6. Doenças cardíacas nos idosos

Todos os achados científicos apontam para o facto de que as doenças crónicas nos idosos tais como a aterosclerose, artrite, demência, osteoporose e doenças CV estão ligadas a um estado de inflamação exacerbado. O fator de transcrição NF-kB e os seus genes alvo incluem várias citocinas pró-inflamatórias. Assim, a inativação deste fator pode estar associada ao

consumo de uma dieta Mediterrânica que poderá inibir a ativação da cascata pró-inflamatória, impedindo a progressão dos fatores de risco ateroscleróticos(47).

3.6 Dietas Saudáveis Recomendadas

A revisão de outras dietas também entra no espectro de interesses do tema principal. Várias dietas saudáveis recomendadas na prática clínica foram revistas numa tentativa de explorar a sua influência na saúde CV. As dietas incluídas englobam, a dieta Mediterrânica, a dieta Vegetariana, a dieta DASH (dietary approaches to stop hypertension) e a dieta nórdica.

Sobre a dieta Mediterrânica foi incluído o estudo PREDIMED que concluiu que esta dieta reduz a incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes com elevado risco cardiovascular. Para além deste, foi incluído o *Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort* que revelou uma associação inversa entre a adesão à dieta Mediterrânica e a incidência de doença coronária.

No estudo da dieta vegetariana, foi feita uma análise transversal de 773 sujeitos no *Adventist Health Study 2*, com a conclusão de que um padrão alimentar vegetariano estava associado a um menor risco de incidência de Síndrome Metabólico.

Na dieta DASH, foi levado a cabo um ensaio clínico que demonstrou que uma dieta rica em fruta, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura pode diminuir substancialmente a pressão sanguínea. Para além disto, a dieta DASH também está associada ao tratamento do Síndrome Metabólico.

Finalmente, relativamente à dieta nórdica, um estudo randomizado de 18-24 semanas provou que esta dieta era capaz de melhorar o perfil lipídico das pessoas e tinha um efeito benéfico nos padrões inflamatórios de baixo grau (48).

Para além dos estudos Mediterrânicos, temos também várias investigações levadas a cabo nos Estados Unidos da América. Assim, foi efetuado um estudo, *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), que permitiu salientar a relação da dieta Mediterrânica com os parâmetros inflamatórios dos sujeitos(49).

Foram obtidas informações de 13,197 participantes entre os 18 e os 90 anos, aos quais foram avaliados os parâmetros de risco aterotrombótico. A aderência a esta dieta foi medida através do consumo de vários alimentos selecionados: produtos não refinados; batatas; frutas; vegetais; legumes; carne vermelha; laticínios; azeite; bebidas alcoólicas. As pontuações atribuídas a cada alimento, englobavam uma escala de 0-5. No final do estudo foram avaliados vários parâmetros tais como: IMC; atividade física; história familiar de problemas cardiovasculares; glicose; colesterol; Triglicéridos; PCR; Lipoproteínas; medicamentos. No final do estudo foi evidenciada, uma relação inversa entre a adesão à dieta Mediterrânica e o nível de

risco aterotrombóticos nos homens e mulheres pós-menopáusicas. Para além destes achados, também foram encontrados níveis de homocisteinemia reduzidos, o que afeta positivamente o atraso da formação de placa ateromatosa (49).

3.7 Estudo PREDIMED

O estudo PREDIMED foi feito com o objetivo de avaliar os efeitos a longo prazo da dieta Mediterrânica relativamente aos fatores de risco CV. Num subestudo de análise estatística teve em conta os efeitos da dieta em dois cenários possíveis: ocorrência de evento CV não mortal; doença crónica como diabetes, síndrome metabólico, doença arterial periférica, FA (fibrilação atrial), doença neurodegenerativa e cancros.

Após uma observação de 4,8 anos foram detetados 288 eventos cardiovasculares (96 no grupo da dieta Mediterrânica suplementada com azeite, 83 no grupo da dieta Mediterrânica suplementada com nozes e 109 no grupo de controlo). Após o ajuste das variáveis como sexo, idade, níveis de adiposidade e fatores de risco CV, as duas dietas Mediterrânicas demonstraram uma proteção CV aumentada, comparativamente com o grupo de controlo.

Assim, foram avaliados 1224 participantes no início do estudo e foi constatado que 61,4% desses participantes apresentavam critérios de seleção para síndrome metabólica. No entanto, após um ano de terem sido submetidos à dieta Mediterrânica suplementada com nozes houve uma redução significativa de 13,7%, comparado com uma redução de 6,7% no grupo da dieta Mediterrânica suplementada com azeite e de apenas 2% no grupo controlo. O risco de desenvolver diabetes foi reduzido nos grupos da dieta Mediterrânica, quando comparado com o grupo de controlo (50).

Para além destas doenças crónicas, o estudo PREDIMED mostrou um efeito benéfico tanto em fatores de risco emergentes como latentes. Os resultados dos primeiros 772 participantes após uma intervenção de 3 meses demonstraram uma melhoria a nível da pressão arterial, sensibilidade à insulina, perfil lipídico e níveis circulantes de moléculas inflamatórias nos dois grupos submetidos à dieta mediterrânica.

Numa subdivisão do estudo PREDIMED foram selecionados 169 participantes da zona norte de Barcelona, entre dezembro de 2004 e janeiro de 2009(50). Os participantes eram homens entre os 55 e os 80 anos e mulheres com idades entre os 60 e os 80 anos, todos com elevado risco CV mas sem diagnóstico. Os critérios de inclusão abrangeram diabetes mellitus tipo 2 ou no mínimo 3 dos seguintes fatores de risco: fumador (> 1 cigarro por dia no último mês); Hipertenso (pressão sistólica > 140 mmHg ou diastólica acima de 90 mmHg, ou então sob medicação antihipertensiva); colesterol LDL > 160 mg/dL; colesterol HDL < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres; IMC (índice de massa corporal) > 25 kg/m²; história familiar de doença cardíaca precoce. Os critérios de exclusão consistiam num historial prévio de

doença CV, doença crônica severa, dependência de drogas ou álcool, alergia ou intolerância a azeite ou nozes e previsão pouco provável de mudança de hábitos dietéticos.

Após a seleção, os participantes foram divididos em 3 grupos: a dieta Mediterrânica suplementada com nozes; Dieta Mediterrânica suplementada com azeite; dieta com níveis baixos de gordura.

No âmbito desta investigação, foram medidos os perímetros abdominais dos participantes no início e no final do estudo, de forma a observar algum tipo de evolução. Para além disto, também foram observados os valores das subfrações lipoproteicas de forma a determinar se estas teriam um “Shift” para um padrão menos aterogénico.

No final do estudo, os participantes que foram submetidos à dieta Mediterrânica suplementada com nozes mostraram um declínio de 5% relativamente à circunferência abdominal. Este mesmo grupo apresentou uma diminuição significativa de VLDL, LDL total, LDL médio-pequeno e LDL muito pequeno (reduções de 5%, 10% e 11% respetivamente), com um aumento de 18% das grandes partículas de LDL que se traduziu para um aumento de 0,2 nm do tamanho de LDL. Também houve um aumento total do número de partículas HDL. Todas estas alterações revertem o fenótipo hipertriglicéridémico da cintura e vai reduzir o perímetro abdominal e contribuir para um padrão lipídico menos aterogénico(50).

Dentro do estudo PREDIMED, através de várias análises, comprovou-se uma descida de moléculas adesivas que contribuía para a inflamação e desenvolvimento da placa de ateroma. Entre estas encontravam-se a CD40 e a IL-6, dois fatores pró-inflamatórios importantes no desenvolvimento de aterosclerose(51).

Um outro ponto importante a ser analisado foi a associação da aderência a oito scores alimentares de alta qualidade e a prevalência de fatores de risco CV tanto individualmente como agrupados, dentro do estudo PREDIMED. Foram utilizados todos os participantes deste estudo tendo sido avaliados relativamente à prevalência de 4 fatores de risco CV (hipertensão, obesidade, diabetes e dislipidemia). Desta forma, foi calculada a aderência aos oito índices alimentares de forma a obter resultados relevantes(52).

Os resultados deste estudo demonstraram que os participantes com os níveis mais elevados de aderência, quando comparados aos estratos mais baixos da amostra, apresentavam reduções modestas na prevalência de alguns fatores de risco CV. Apenas foi encontrada uma diminuição da prevalência da hipertensão em participantes que tiveram uma melhor aderência ao plano alimentar após ter sido feito um ajuste relativamente à medicação anti-hipertensiva e anti-dislipidémica. Vários estudos também confirmaram que a aderência a um plano alimentar com elevado consumo de vegetais, fruta, nozes, cereais, legumes e peixe, com um baixo consumo de carne vermelha, favorecia a diminuição dos níveis de pressão sanguínea. Isto ocorria, presumivelmente, devido ao elevado consumo de produtos ricos em polifenóis(52).

Uma outra interação observada foi relativamente aos níveis de elevada aderência à dieta Mediterrânica e a uma dieta maioritariamente vegetariana que estavam implicadas numa

redução da prevalência da obesidade. Apesar da falta de associações significativas entre a dieta Mediterrânica e a dislipidemia foram observadas associações positivas entre uma melhor conformidade a esta dieta e um aumento dos níveis de HDL. Mais especificamente, num estudo Cohort espanhol, os participantes com a melhor adesão à dieta Mediterrânica apresentavam uma melhoria no perfil lipídico em comparação com os participantes com menor adesão à dieta. Esta associação também foi observada no estudo PREDIMED(52).

Uma outra análise efetuada ao estudo PREDIMED incluiu a observação dos parâmetros inflamatórios durante um ano de forma, a comprovar uma diminuição destes, após a instituição da dieta Mediterrânica(53). Este efeito foi acompanhado por uma redução da pressão sanguínea e da concentração do LDL. Foi comprovado que a longo prazo, a redução de 5 a 10 mmHg dos níveis de pressão sistólica ou diastólica, respetivamente, está associado a uma descida de 30% a 40% do risco de enfarte do miocárdio. Para além disto, uma redução de 10% dos níveis de colesterol está associada a uma redução de 20% do risco CV. Neste estudo, observamos um declínio significativo de 6 mmHg na pressão sistólica e 3 mmHg na pressão diastólica em ambos os grupos da dieta Mediterrânica. Observou-se uma descida dos níveis de colesterol correspondente a 5% no grupo suplementado com azeite e uma descida de 8% no grupo suplementado com nozes, quando comparados com o grupo de controlo. Um achado interessante parece ser o facto de que estes efeitos benéficos, a nível anti-inflamatório, são mais proeminentes a médio-prazo, quando comparados com os efeitos a curto-prazo enquanto que, os efeitos sobre o risco CV se mantinha semelhante, demonstrando que a dieta Mediterrânica exerce os seus efeitos sobre os lípidos e a pressão sanguínea, relativamente rápido(53).

Ainda dentro do estudo PREDIMED foram selecionados 1139 participantes na faixa etária dos 55-80 anos. Na fase inicial da avaliação, os participantes preencheram um questionário de frequência alimentar semiquantitativo que incluía 137 itens de escolha, sendo este, uma versão espanhola validada do *Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire*. O questionário estava dividido num score de 14 pontos para a dieta Mediterrânica e 47 questões relativamente à educação, estilo de vida, história de doenças conhecidas e uso de medicação por parte dos participantes. Estas pessoas foram subsequentemente divididas nos 3 grupos experimentais do estudo PREDIMED. O objetivo deste estudo incluía a observação dos efeitos do consumo de polifenol, durante um ano, relativamente aos níveis de marcadores inflamatórios(54).

No final do estudo foi observada uma correlação inversa entre as mudanças no consumo de polifenóis, medido através da quantificação urinária do biomarcador TPE (Thermoplastic Elastomer), e das moléculas inflamatórias circulantes. Desta forma, participantes com um aumento de TPE urinário apresentaram uma redução proporcional a nível de concentrações plasmáticas de VCAM-1, ICAM-1, IL-6, TNF-alfa e MCP-1(54).

Uma investigação efetuada no âmbito do estudo PREDIMED afirma que os efeitos da dieta no risco CV só podem ser observados definitivamente se for observada também a fase final

dos problemas crónicos CV, portanto devido à grande abrangência longitudinal do estudo PREDIMED, foi possível observar estas ocorrências e tirar conclusões sobre este estudo(55).

Assim, a dieta Mediterrânica promove a saúde CV com elementos antioxidantes e anti-inflamatórios e pode também alterar os genes envolvidos na inflamação vascular, formação de células de espuma e processos de trombose. Para além das conclusões tiradas deste estudo, o *Lyon Heart Study* provou que uma dieta enriquecida com ácido linoleico em vez de azeite poderia oferecer melhor proteção contra doenças CV recorrentes(55).

Em indivíduos de elevado risco CV foram medidos os níveis de LDL durante 1 ano de forma, a demonstrar que a dieta Mediterrânica melhora várias características relacionadas com a aterogeneidade (resistência a oxidação, tamanho, composição e citotoxicidade). A exposição a uma dieta Mediterrânica levou a um aumento da resistência do LDL à oxidação e a um aumento do seu tamanho médio. Uma outra característica das partículas LDL é o facto de que um tamanho reduzido destas leva a que se mantenham durante mais tempo na circulação, visto que têm maior dificuldade na interação com os recetores(56).

Por último, a dieta Mediterrânica suplementada com azeite levou a uma diminuição da citotoxicidade das partículas LDL nos macrófagos, levando a uma diminuição da formação de células de espuma.

A Dieta Mediterrânica apresenta efeitos diretos no desenvolvimento da placa de ateroma e portanto, um subestudo, com a duração de 5 anos, de 66 participantes retirados do estudo PREDIMED foi efetuado com a finalidade de comprovar esta afirmação(57). Estas pessoas tinham em média 67 anos e cerca de 50% eram homens. A grande maioria estava incluída na classificação de excesso de peso ou obesidade (90%) e mais de 50% apresentava hipertensão e dislipidémia.

No final do estudo foi evidenciada uma diminuição dos níveis plasmáticos dos fatores estimuladores de colónias dentro do grupo associado à dieta Mediterrânica suplementada com azeite enquanto que o grupo controlo (dieta baixa em gordura) apresentou um aumento dos mesmos. Para além destes achados, o grupo associado à dieta Mediterrânica suplementada com nozes teve um aumento dos níveis de VCAM-1 no soro e o grupo controlo mostrou níveis elevados de P-seletina. Falando das quimiocinas inflamatórias, os níveis de MCP-1 e MIP-1beta (macrophage inflammatory protein 1 beta) diminuíram em ambos os grupos da dieta Mediterrânica(57).

4. Conclusão

Após a análise extensiva e sistemática da literatura foi possível concluir que a dieta Mediterrânica engloba o consumo de grandes quantidades de frutas, vegetais e peixe, em contraste com um consumo reduzido de carnes vermelhas e laticínios. Para além disto, o azeite tem um papel fundamental, sendo a principal fonte de gordura da dieta.

Ao longo deste trabalho foram enaltecidos vários princípios ativos desta dieta relativamente ao seu efeito nos fatores de risco cardiovascular. De acordo com vários estudos efetuados, o azeite revela ser uma fonte de polifenóis importante para a regulação de vários fatores inflamatórios tais como: ICAM-1; VCAM-1; PCR; IL-6; COX-1 e 2; LDL. Este controlo contribui para a prevenção do desenvolvimento da placa aterosclerótica. Outro ponto essencial do azeite está na sua constituição maioritária de PUFAs que apresentam uma alternativa saudável às outras gorduras tipicamente presentes nas dietas. Para além do azeite, a ingestão de elevadas quantidades de fruta e vegetais fornece antioxidantes capazes de impedir a oxidação de partículas LDL e evitar a formação de células espuma.

Neste trabalho também podemos observar a eficácia da dieta Mediterrânica relativamente a outras dietas recomendadas, tendo sido notada a eficácia desta dieta em detrimento das restantes. O estudo PREDIMED apresentou o maior número de evidências a favor do tema da tese, tendo sido o estudo longitudinal mais abrangente em termos de amostra.

Ao longo da pesquisa foi possível encontrar evidências dos efeitos positivos desta dieta na prevenção não só da aterosclerose, mas também de outras doenças. Como foi visto anteriormente, a dieta Mediterrânica ajuda a prevenir a recorrência de doença coronária, bem como na redução do stress oxidativo e no aumento de EPCs que atrasa a senescência do endotélio. Por outro lado, os polimorfismos da APOE observados no contexto desta dieta, reduzem o nível de triglicéridos pós-prandiais e contribuem para a prevenção de doença coronária. Uma maior afinidade por esta dieta também esteve associada a uma redução do número de eventos cerebrovasculares, bem como, a redução da prevalência de PAD devido ao elevado teor de legumes e frutas presentes na mesma.

Em suma, a dieta Mediterrânica apresenta efeitos positivos não só a nível da prevenção de várias doenças cardiovasculares, mas também apresenta indícios de prevenção secundária nas recorrências de patologias como o AVC. Tendo em conta todos os dados obtidos ao longo dos anos, poderá ser possível a recomendação médica da dieta Mediterrânica como medida de prevenção do desenvolvimento da aterosclerose nos indivíduos com fatores de risco cardiovascular.

5. Referências

1. DGS. Doenças Cardiovasculares [Internet]. 2017. p. 2. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/>
2. Thanassoulis, George; Afshar M. Aterosclerose [Internet]. 2019. p. 9. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/doencas-cardiovasculares/arterioesclerose/aterosclerose>
3. DGS. Dieta Mediterrânica [Internet]. 2001. Available from: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/dieta-mediterranica/>
4. Minelli P, Montinari MR. The mediterranean diet and cardioprotection: Historical overview and current research. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:805–15.
5. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Nutraceuticals and prevention of atherosclerosis: Focus on ω -3 polyunsaturated fatty acids and mediterranean diet polyphenols. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(4):13–9.
6. Scoditti E, Calabriso N, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Martines G, et al. Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: A potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2012;527(2):81–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2012.05.003>
7. Visioli F, Davalos A. Polyphenols and Cardiovascular Disease: A Critical Summary of the Evidence. *Mini-Reviews Med Chem.* 2012;11(14):1186–90.
8. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, et al. The fluid aspect of the mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: The role of polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil. *Nutrients.* 2019;11(11).
9. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015;46(5):408–26.
10. Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Olive Oil and Haemostasis: Platelet Function, Thrombogenesis and Fibrinolysis. *Curr Pharm Des.* 2011;17(8):778–85.
11. Wongwarawipat T, Papageorgiou N, Bertias D, Siasos G, Tousoulis D. Olive Oil-related

- Anti-inflammatory Effects on Atherosclerosis: Potential Clinical Implications. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2017;18(1):51–62.
12. Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Efficacy of bioactive compounds from extra virgin olive oil to modulate atherosclerosis development. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(7):1043–57.
 13. Reardon CA. Foamy Monocytes, Extra Virgin Olive Oil and Nut-Enriched Diet, and Atheroprotection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Mar 15];40(1):3–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31869271>
 14. Korakas E, Dimitriadis G, Raptis A, Lambadiari V. Dietary composition and cardiovascular risk: A mediator or a Bystander? *Nutrients*. 2018;10(12).
 15. Diet C, With I, Oil O. Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention Study (the Cordioprev. 2017;42–50.
 16. Yubero-Serrano EM, Lopez-Moreno J, Gomez-Delgado F, Lopez-Miranda J. Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2019;72(Table 1):8–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0304-x>
 17. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Lahera V, Lago F, Pino J, Skaltsounis L, et al. Natural Molecules for Healthy Lifestyles: Oleocanthal from Extra Virgin Olive Oil. *J Agric Food Chem*. 2019;67(14):3845–53.
 18. Merino J, Sala-Vila A, Kones R, Ferre R, Plana N, Girona J, et al. Increasing long-chain n-3PUFA consumption improves small peripheral artery function in patients at intermediate-high cardiovascular risk. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2014;25(6):642–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.02.004>
 19. Perrone MA, Gualtieri P, Gratteri S, Ali W, Sergi D, Muscoli S, et al. Effects of postprandial hydroxytyrosol and derivates on oxidation of LDL, cardiometabolic state and gene expression: A nutrigenomic approach for cardiovascular prevention. *J Cardiovasc Med*. 2019;20(7):419–26.
 20. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1–23.
 21. Konstantinidou V, Covas MI, Sola R, Fitó M. Up-to date knowledge on the in vivo transcriptomic effect of the Mediterranean diet in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(5):772–83.
 22. Lian Z, Perrard XYD, Peng X, Raya JL, Hernandez AA, Johnson CG, et al. Replacing

- Saturated Fat With Unsaturated Fat in Western Diet Reduces Foamy Monocytes and Atherosclerosis in Male Ldlr^{-/-} Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):72–85.
23. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2012;65(6):577–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.03.006>
 24. Mateo-Gallego R, Uzhova I, Moreno-Franco B, León-Latre M, Casasnovas JA, Laclaustra M, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with the presence and extension of atherosclerotic plaques in middle-aged asymptomatic adults: The Aragon Workers' Health Study. *J Clin Lipidol.* 2017;11(6):1372-1382.e4.
 25. Uzhova I, Mateo-Gallego R, Moreno-Franco B, Molina-Montes E, Leon-Latre M, Casasnovas Lenguas JA, et al. The additive effect of adherence to multiple healthy lifestyles on subclinical atherosclerosis: Insights from the AWHS. *J Clin Lipidol.* 2018;12(3):615–25.
 26. Gardener H, Wright CB, Cabral D, Scarmeas N, Gu Y, Cheung K, et al. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis.* 2014;234(2):303–10.
 27. Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, et al. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: A randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;219(1):158–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.050>
 28. Petersen KS, Clifton PM, Keogh JB. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;24(5):495–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.10.024>
 29. Recio-Rodriguez JI, Garcia-Yu IA, Alonso-Dominguez R, Maderuelo-Fernandez JA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, et al. Diet quality and carotid atherosclerosis in intermediate cardiovascular risk individuals. *Nutr J.* 2017;16(1):1–8.
 30. Bhat S, Mocciano G, Ray S. The association of dietary patterns and carotid intima-media thickness: A synthesis of current evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2019;29(12):1273–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.014>
 31. de Lorgeril M, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr.* 2011;14(12 A):2333–7.
 32. Marin C, Ramirez R, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, Carracedo

- J, et al. Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):267–74.
33. Marin C, Delgado-Lista J, Ramirez R, Carracedo J, Caballero J, Perez-Martinez P, et al. Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. *Age (Omaha).* 2012;34(6):1309–16.
 34. Accardi G, Aiello A, Gambino CM, Virruso C, Caruso C, Candore G. Mediterranean nutraceutical foods: Strategy to improve vascular ageing. *Mech Ageing Dev [Internet].* 2016;159:63–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2016.02.007>
 35. Kastorini CM, Milionis HJ, Kalantzi K, Trichia E, Nikolaou V, Vemmos KN, et al. The mediating effect of the Mediterranean diet on the role of discretionary and hidden salt intake regarding non-fatal acute coronary syndrome or stroke events: A case/case-control study. *Atherosclerosis [Internet].* 2012;225(1):187–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.004>
 36. Gomez-Delgado F, Alcalá-Díaz JF, Leon-Acuña A, Lopez-Moreno J, Delgado-Lista J, Gomez-Marin B, et al. Apolipoprotein E genetic variants interact with Mediterranean diet to modulate postprandial hypertriglyceridemia in coronary heart disease patients: CORDIOPREV study. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(8):0–2.
 37. Akgüllü Ç, Siriken F, Eryılmaz U, Akdeniz M, Ömürlü IK, Pekcan G, et al. The relation between compliance to the Mediterranean diet and the extensiveness of coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(4):340–9.
 38. Tektonidis TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study. *Atherosclerosis [Internet].* 2015;243(1):93–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.039>
 39. Tuttolomondo A, Casuccio A, Buttà C, Pecoraro R, Di Raimondo D, Della Corte V, et al. Mediterranean Diet in patients with acute ischemic stroke: Relationships between Mediterranean Diet score, diagnostic subtype, and stroke severity index. *Atherosclerosis.* 2015;243(1):260–7.
 40. Spence JD. Nutrition in Stroke Prevention. *Semin Neurol.* 2017;37(3):259–66.
 41. Fayad PB. Advances in stroke prevention. *J Cardiovasc Diagn Proced.* 1994;12(1):35–42.
 42. Veglia F, Baldassarre D, de Faire U, Kurl S, Smit AJ, Rauramaa R, et al. Data on the association between a simplified Mediterranean diet score and the incidence of combined, cardio and cerebro vascular events. *Data Br [Internet].* 2019;23:103789. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103789>

43. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA. Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: The PREDIMED randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(4):415–7.
44. Woo J, Yu BWM, Chan RSM, Leung J. Influence of Dietary Patterns and Inflammatory Markers on Atherosclerosis Using Ankle Brachial Index as a Surrogate. *J Nutr Heal Aging.* 2018;22(5):619–26.
45. Chrysohoou C, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos DB. Peripheral Arterial Disease and Cardiovascular Risk. *Angiology.* 2015;66(8):708–10.
46. Ros E, Martínez-gonzález MA, Estruch R, Salas-salvadó J, Martínez JA, Corella D. Predimed Study. 2014;330–6.
47. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr.* 2012;108(3):500–8.
48. Garcia-Rios A, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P. New diet trials and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(4):423–8.
49. Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Atherosclerosis [Internet].* 2010;210(2):630–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.035>
50. Damasceno NRT, Sala-Vila A, Cofán M, Pérez-Heras AM, Fitó M, Ruiz-Gutiérrez V, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis [Internet].* 2013;230(2):347–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.014>
51. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):333–40.
52. Alvarez-Alvarez I, Toledo E, Lecea O, Salas-Salvadó J, Corella D, Buil-Cosiales P, et al. Adherence to a priori dietary indexes and baseline prevalence of cardiovascular risk factors in the PREDIMED-Plus randomised trial. *Eur J Nutr [Internet].* 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01982-x>
53. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA, et al. The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. *A*

- randomized trial. *PLoS One*. 2014;9(6).
54. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):114–28.
 55. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;58(1):50–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.003>
 56. Hernández Á, Castañer O, Goday A, Ros E, Pintó X, Estruch R, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(9):1–26.
 57. Casas R, Urpi-Sardà M, Sacanella E, Arranz S, Corella D, Castañer O, et al. Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1–12.