

**BRENDA VIEIRA MACHADO DE FREITAS**

**EFEITO DO CONSUMO REGULAR DE CASTANHA-DO-BRASIL (*Bertholletia  
Excelsa* H.B.K.) SOBRE OS MARCADORES DE GLICAÇÃO AVANÇADA E  
RELAÇÃO ENTRE ESSES MARCADORES E FATORES LIGADOS À OBESIDADE  
EM MULHERES ADULTAS COM EXCESSO DE PESO: ESTUDO CASTANHAS  
BRASILEIRAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Josefina Bressan

Coorientadora: Helen Hermana M. Hermsdorff

**VIÇOSA – MINAS GERAIS  
2023**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da  
Universidade Federal de Viçosa - Campus

T

F866e  
2023

Freitas, Brenda Vieira Machado de, 1996-

Efeito do consumo regular de castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) sobre os marcadores de glicação avançada e relação entre esses marcadores e fatores ligados à obesidade em mulheres adultas com excesso de peso: estudo castanhas brasileiras / Brenda Vieira Machado de Freitas. - Viçosa, MG, 2023.

1 dissertação eletrônica (76 f.): il. (algumas color.).

Orientador: Josefina Bressan

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Nutrição e Saúde, 2023.

Referências bibliográficas: .

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2023.276>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Obesas - Nutrição; 2. Produtos finais de glicação avançada; 3. Antioxidantes; 4. Castanha-do-brasil na nutrição humana; I. Bressan, Josefina II. Universidade Federal de Viçosa.. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição III.  
Título

CDD 22. ed. 616.398

Bibliotecário(a) responsável: ALICE REGINA PINTO PIRES CRB-6/2523


**BRENDA VIEIRA MACHADO DE FREITAS**

**EFEITO DO CONSUMO REGULAR DE CASTANHA-DO-BRASIL (*Bertholletia  
Excelsa* H.B.K.) SOBRE OS MARCADORES DE GLICAÇÃO AVANÇADA E  
RELAÇÃO ENTRE ESSES MARCADORES E FATORES LIGADOS À OBESIDADE  
EM MULHERES ADULTAS COM EXCESSO DE PESO: ESTUDO CASTANHAS  
BRASILEIRAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.


APROVADA: 17 de fevereiro de 2023.

Assentimento:

Documento assinado digitalmente  
 BRENDA VIEIRA MACHADO DE FREITAS  
Data: 15/05/2023 21:18:14-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Brenda Vieira Machado de Freitas  
Autora

Documento assinado digitalmente  
 JOSEFINA BRESSAN  
Data: 15/05/2023 20:06:57-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Josefina Bressan  
Orientadora

Aos meus familiares, amigos e a Deus.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha orientadora Josefina Bressan pela oportunidade, pela eficiência e por todo conhecimento compartilhado.

A todas as professoras do Programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Viçosa, pelo interesse em estimular o crescimento e desenvolvimento acadêmico da instituição.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A Alessandra Silva, fundamental para edificação do projeto e por ter sido uma grande amiga. A toda minha família, pelo suporte, paciência, estímulo e incentivo.

Aos amigos, amigas e ao meu namorado: pelo apoio, compreensão e carinho.

A minha vó (in memoriam), qualquer vitória será por ela.

E a Deus, por me abrir portas e me fazer forte.

## RESUMO

DE FREITAS, Brenda Vieira Machado, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2023. **Efeito do consumo regular de castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) sobre os marcadores de glicação avançada e relação entre esses marcadores e fatores ligados à obesidade em mulheres adultas com excesso de peso: Estudo Castanhas Brasileiras.** Orientadora: Josefina Bressan. Coorientadora: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

O desenvolvimento e hipertrofia de adipócitos estão subjacentes à obesidade e suas doenças metabólicas associadas, como o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Por sua vez, os produtos finais de glicação avançada também chamados AGEs (do inglês, *Advanced Glycated End-Products*) tendem a ser mais abundantes em condições de hiperglicemia e no excesso de peso. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do consumo regular de castanha-do-brasil associado a uma dieta restrita em calorias sobre os produtos finais de glicação avançada em mulheres adultas com excesso de peso. Trata-se de um ensaio clínico, controlado, paralelo, não randomizado com mulheres adultas, com excesso de peso e risco cardiometabólico. Quarenta e seis participantes foram alocadas no grupo controle ou no grupo castanha-do-brasil (CB) (grupo teste). Ambos os grupos receberam plano alimentar com redução em calorias (-500 kcal); no entanto, apenas o grupo teste recebeu 2 unidades de castanha-do-brasil (8 g/ dia de castanha, 347,2 µg/dia de selênio) ao dia, durante oito semanas. Marcadores antropométricos (peso, altura, perímetros da cintura, quadril, pescoço e panturrilha), de composição corporal (gordura corporal e massa livre de gordura) e de consumo alimentar (média de três recordatórios alimentar de 24 horas) foram avaliadas no início e ao final do estudo no Laboratório de Metabolismo Energético e de Composição Corporal. Marcadores bioquímicos foram avaliados em amostras de sangue coletadas pela manhã após jejum noturno (10-12h) e armazenadas a -80°C. O consumo de AGEs da dieta (dAGES) foi estimado a partir de um banco de dados contendo 549 alimentos com valores de AGEs por 100g de alimento, estimados de acordo com o conteúdo de carboximetilisina (CML) e foram expressos como AGEs equivalentes (Eq) por dia. Para determinação quantitativa de CML, metilglioxal (MGO) e sRAGE (receptores solúveis de produtos finais de glicação avançada) foram utilizados kits ELISA. A análise dos produtos precoces de glicação (EGPs) foi realizada a partir da técnica de Nitroblue Tetrazolium (NBT). A ANOVA de dois fatores para medidas repetidas (ANOVA-RM), seguida pelo teste de Tukey-Kramer foi aplicada para verificar o efeito do tratamento, do tempo e a interação tempo e tratamento nas variáveis. Todas as análises foram realizadas no software SPSS e foi

adotado um nível de significância estatística de  $\leq 5\%$ . Metilglioxal diminuiu no grupo castanha-do-brasil e sRAGE reduziu no grupo controle. Além disso, MGO foi negativamente associado com a concentração de selênio no grupo CB ( $r = -0,459$   $p = 0,028$ ), enquanto sRAGE, correlacionou-se positivamente com a variação de gordura corporal (kg) no grupo controle ( $r = 0,466$   $p = 0,025$ ) e com a insulina no grupo CB ( $r = -0,459$   $p = 0,028$ ). Já os AGEs da dieta, não apresentaram redução significativa. Uma dieta com restrição calórica de 500 kcal associada ao consumo de 8g de castanha-do-brasil, diminuiu a concentração plasmática de MGO, enquanto apenas a restrição calórica é capaz de diminuir as concentrações de sRAGE. Alterações nos marcadores de glicação foram associados a diferentes marcadores antropométricos e bioquímicos.

**Palavras-chave:** Produtos finais de glicação avançada. Obesidade. Antioxidantes. Estresse oxidativo. Fitoquímicos. Selênio. Oleaginosas.

## ABSTRACT

DE FREITAS, Brenda Vieira Machado, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February 2023. **Effect of regular consumption of Brazil nuts (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) on markers of advanced glycation and the relationship between these markers and factors linked to obesity in overweight adult women: the Brazilian Nut Study.** Advisor: Josefina Bressan. Co-advisor: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

The development and hypertrophy of adipocytes underlie obesity and its associated metabolic diseases, such as type 2 diabetes mellitus (DM2). In turn, the advanced glycation end-products also called AGEs (Advanced Glycated End-Products) tend to be more abundant in conditions of hyperglycemia and overweight. The aim of this study was to evaluate the effect of regular consumption of Brazil nuts associated with a calorie-restricted diet on advanced glycation end products in overweight adult women. This is a clinical, controlled, parallel, non-randomized trial with adult women with excess weight and cardiometabolic risk. Forty-six participants were allocated to either the control group or the Brazil nut (BC) group (test group). Both groups received a reduced-calorie meal plan (-500 kcal); however, only the test group received 2 units of Brazil nuts (8 g/day of nuts, 347.2 µg/day of selenium) per day for eight weeks. Anthropometric (weight, height, waist, hip, neck and calf), body composition (body fat and fat-free mass) and food consumption (mean of three 24-hour food recalls) markers were assessed at baseline and at end of the study in the Laboratory of Energy Metabolism and Body Composition. Biochemical markers were evaluated in blood samples collected in the morning after an overnight fast (10-12h) and stored at -80°C. Dietary AGE consumption (dAGES) was estimated from a database containing 549 foods with AGE values per 100g of food, estimated according to carboxymethyllysine (CML) content and expressed as AGE equivalents (Eq) per day. For the quantitative determination of CML, methylglyoxal (MGO) and sRAGE (soluble receptors of advanced glycation fine products) ELISA kits were used. The analysis of early glycation products (EGPs) was performed using the Nitroblue Tetrazolium (NBT) technique. The two-way ANOVA for repeated measures (ANOVA-RM), followed by the Tukey-Kramer test was applied to verify the effect of treatment, time and the interaction between time and treatment on the variables. All analyzes were performed using the SPSS software and a statistical significance level of ≤5% was adopted. Methylglyoxal decreased in the Brazil nut group and sRAGE reduced in the control group. Furthermore, MGO was negatively associated with selenium concentration in the CB group ( $r = -0.459$   $p = 0.028$ ), while sRAGE was positively

correlated with body fat variation (kg) in the control group ( $r= 0.466$   $p= 0.025$ ) and with insulin in the CB group ( $r= -0.459$   $p= 0.028$ ). Dietary AGEs did not show a significant reduction. A calorie-restricted diet of 500 kcal associated with the consumption of 8g of Brazil nuts decreased the plasma concentration of MGO, while only caloric restriction is able to decrease sRAGE concentrations. Changes in glycation markers were associated with different anthropometric and biochemical markers.

**Keywords:** Advanced glycation end products. Obesity. Antioxidants. Oxidative stress. Phytochemicals. Selenium. Oilseeds.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Rotas de formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e mecanismos de inibição de selênio na formação de AGEs..... | 24 |
| <b>Figura 2:</b> Esquematização das etapas que foram utilizadas no presente projeto.....  | 27 |
| <b>Figura 3.</b> Fluxograma do estudo.....  | 36 |
| <b>Figura 4.</b> AGEs plasmáticos antes e após intervenção de cada participante, considerando a separação por grupos.....                       | 38 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Composição da castanha-do-brasil (ECONUT®).....  | 32 |
| <b>Tabela 2.</b> Efeito do consumo ou não da castanha-do-brasil e dieta com restrição calórica sobre marcadores antropométricos e bioquímicos de acordo com o grupo experimental..... | 36 |
| <b>Tabela 3.</b> Correlação entre a variação de MGO sérico, marcadores antropométricos, bioquímicos e componentes da dieta de acordo com o grupo experimental.....                    | 39 |
| <b>Tabela 4.</b> Correlação entre a variação de sRAGE sérico, marcadores antropométricos, bioquímicos e componentes da dieta de acordo com o grupo experimental.....                  | 40 |
| <b>Tabela 5.</b> Correlação entre a variação de CML sérico, marcadores antropométricos, bioquímicos e componentes da dieta de acordo com o grupo experimental.....                    | 41 |
| <b>Tabela 6.</b> Efeito da dieta com restrição calórica associada ao consumo ou não de castanha-do-brasil sobre os AGEs da dieta de acordo com o grupo experimental.....              | 42 |
| <b>Tabela 7.</b> Correlação entre alterações na concentração de AGEs da dieta com componentes da dieta de acordo com o grupo experimental.....  | 42 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AGEs Produtos Finais de Glicação Avançada
- ATM Macrófagos de Tecido Adiposo
- CB Castanha-do-Brasil
- CCK Colecistocinina
- CML Carboximetilisina
- dAGES Produtos Finais de Glicação Avançada Derivados da Dieta
- DCV Doenças Cardiovasculares
- CCNT Condições Crônicas Não Transmissíveis
- DEXA Dual-energy X-ray Absorptiometry
- DM2 Diabetes Mellitus Tipo 2
- ecRAGE Receptores de Produtos Finais da Glicação Avançada de Liberação de Ectodomínio
- EER Energia Estimada Requerida
- EGPs Produtos Precoces de Glicação
- esRAGE Receptores Solúveis de Produtos Finais da Glicação Avançada
- GLP-1 Glucagon-Like Peptide
- HAS Hipertensão Arterial
- HbA1c Hemoglobina Glicada
- HIV Vírus da Imunodeficiência Humana
- IL Interleucina
- IMC Índice de Massa Corporal
- IPAQ Questionário Internacional de Atividade Física
- M1 Macrófagos tipo 1
- M2 Macrófagos tipo 2
- MGO Metilglioxal
- mRAGEs Receptores de Produtos Finais da Glicação Avançada Ligados a Membrana
- MUFA Ácidos Graxos Monoinsaturados
- NF-Kb Fator Nuclear Kappa B
- Nrf2 Fator Nuclear Eritróide 2 Relacionado ao Fator 2
- NQO1 NAD (P) H desidrogenase [quinona]
- POF Pesquisa de Orçamentos Familiares
- POMC Gene Pró-Opiomelanocortina
- PNS Pesquisa Nacional de Saúde

RAGEs Receptores dos Produtos Finais de Glicação Avançada

ReBEC Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

RDA Ingestão Dietética Recomendada

sRAGE Receptor Solúvel dos Produtos Finais de Glicação Avançada

Se Selênio

SFA Ácidos Graxos Saturados

SUS Sistema Único de Saúde

TAV Tecido Adiposo Visceral

TCLE Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TNF Fatores de Necrose Tumoral

UL Limite Superior Tolerável de Ingestão

UPLC Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência

VIGITEL Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por

Inquérito Telefônico

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....   | 15 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA.....  | 17 |
| 2.1 Excesso de peso e condições crônicas relacionadas .....          | 17 |
| 2.2 Castanha-do-brasil e seus efeitos na saúde .....                 | 19 |
| 2.3 Produtos finais de glicação avançada e seus receptores .....     | 21 |
| 3. HIPÓTESES DO ESTUDO .....   | 25 |
| 4. OBJETIVOS.....  | 25 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL .....   | 25 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....                                     | 25 |
| 5. METODOLOGIA.....  | 26 |
| 5.1 Aspectos Éticos.....   | 26 |
| 5.2 Estudo Castanhas Brasileiras .....                               | 27 |
| 5.3 Quadro 1. Critérios de inclusão e não inclusão no estudo .....   | 28 |
| 5.4 Cálculo amostral .....   | 29 |
| 5.5 Recrutamento .....   | 30 |
| 5.6 Intervenção.....   | 31 |
| 5.7 Monitoramento.....   | 32 |
| 5.8 Alimento Teste.....  | 32 |
| 5.9 Marcadores e instrumentos de medida.....                         | 33 |
| 5.9.1 Marcadores antropométricos e de composição corporal .....      | 33 |
| 5.9.2 <i>Atividade física</i> .....                                  | 33 |
| 5.9.3 <i>Consumo alimentar</i> .....                                 | 33 |
| 5.10 Consumo de dAGEs.....   | 34 |
| 5.10.1 Coleta e separação da amostra biológica.....                  | 34 |
| 5.11 Marcadores bioquímicos.....                                     | 34 |
| 5.11.1 <i>Biodisponibilidade de Se no plasma</i> .....               | 34 |
| 5.12 Análise dos marcadores de glicação .....                        | 34 |
| 5.12.1 Determinação de carboximetilisina, metilglioxal e sRAGE ..... | 34 |
| 5.12.2 Determinação de produtos de glicação precoce .....            | 35 |
| 5.13 Análises Estatísticas.....                                      | 35 |
| 6. RESULTADOS .....  | 36 |

|   |    |
|---|----|
| 7. DISCUSSÃO .....  | 45 |
| 8. CONCLUSÃO.....   | 49 |
| 9. REFERÊNCIAS.....   | 48 |
| APÊNDICES .....   | 68 |
| APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....  | 68 |
| APÊNDICE B: Registro de Consumo de Castanhas .....                  | 72 |
| APÊNDICE C: Recordatório Alimentar de 24 Horas .....                | 73 |
| ANEXOS .....  | 74 |
| ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética .....                           | 74 |
| ANEXO B: Questionário de Sintomas Gastrointestinais .....           | 76 |
| ANEXO C: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)..... | 77 |
| ANEXO D: Questionário sobre o comportamento alimentar.....          | 78 |

## 1. INTRODUÇÃO

O excesso de peso caracterizado pela presença de sobrepeso e/ou obesidade, cresceu em proporções epidêmicas nos últimos anos. Estimativas globais sugerem que em 2021, aproximadamente 2,8 milhões de mortes por CCNT, tenham sido ocasionadas pela obesidade (WHO, 2022). A obesidade é uma doença metabólica crônica e multifatorial, normalmente classificada pelo índice de massa corporal (IMC) ( $\text{peso/altura}^2$ ,  $\text{kg/m}^2$ ) ou pela gordura corporal maior que 25% nos homens e 30% em mulheres. O sobrepeso e a obesidade são condições factíveis de prevenção e o excesso de calorias consumidas e a inatividade física compreendem algumas das suas causas (WHO, 2021).

O excesso de peso está envolvido no desenvolvimento de condições crônicas não transmissíveis (CCNT), como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares (DCV), sendo considerada o segundo principal fator de risco metabólico às mortes atribuídas por CCNT. O excesso de adiposidade desencadeia um estado inflamatório crônico no organismo, o qual pode contribuir para a formação da aterosclerose, bem como induzir a resistência à insulina, produção de espécies reativas de oxigênio e consequente estabelecer um quadro de síndrome metabólica, o que seria favorável para o desencadeamento das CCNT (BHASKARAN et al., 2018; WHO, 2018).

Sendo assim, o desenvolvimento e hipertrofia de adipócitos, estão subjacentes à obesidade e suas doenças metabólicas associadas, como o DM2 (LACKEY *et al.*, 2014). Por sua vez, os produtos finais de glicação avançada também chamados AGEs (do inglês, *Advanced Glycated End-Products*) são um grupo heterogêneo de substâncias, resultantes de reações não enzimáticas entre açúcares redutores e grupos amino, lipídios e adutos de DNA (GAO *et al.*, 2017). Essas reações ocorrem tanto de forma fisiológica, quanto alimentar. Os AGEs endógenos tendem a ser mais abundantes em condições de hiperglicemia, como no DM2 (KELLOW; COUGHLAN, 2015; POULSEN *et al.*, 2013). Já os AGEs exógenos são derivados da dieta (dAGES), particularmente abundantes em alimentos que sofreram a reação de Maillard, abrangendo aqueles que tiveram como método de cocção a imersão em óleo ou os assados (URIBARRI et al., 2010; VLASSARA *et al.*, 2009). Os AGEs afetam as funções celulares quando se ligam a seus receptores (RAGEs), desencadeando a ativação de cascatas de estresse oxidativo e biomarcadores relacionados à inflamação (URIBARRI *et al.*, 2005; VLASSARA *et al.*, 2009).

Sabe-se que a obesidade é um processo inflamatório que está relacionado a produção de espécies reativas de oxigênio (CARL, 2008; ADACHI *et al.*, 2004). Uma diminuição no

consumo de AGEs, tem demonstrado melhora nos marcadores antropométricos. Ainda é incerto o papel molecular dos AGEs quanto a obesidade, mas sabe-se que além de interações entre AGE-RAGE aumentarem a condição inflamatória levando ao ganho de peso, possuem papel de estimular o apetite, aumentando a ingestão de alimentos. (BASTA *et al.*, 2002; VLASSARA; STRIKER, 2011).

Diante dessas evidências, estratégias que visam diminuir as concentrações séricas de AGE são necessárias. A castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) é uma reconhecida fonte de selênio altamente disponível, bem como de ácidos graxos. O selênio é um mineral importante para o metabolismo de espécies reativas de oxigênio, devido sua ação antioxidante (BURK; HILL; MOTLEY, 2003). Além disso, os ácidos graxos monoinsaturados presentes nas castanhas contribuem para uma melhora nos marcadores inflamatórios, na resistência à insulina, redução da pressão arterial e proteção ao desenvolvimento de doenças coronarianas e cardíacas (ALCÂNTARA *et al.*, 2022; CARDOSO *et al.*, 2017; VADIVEL; KUNYANGA; BIESALSKI, 2012)

Estudos já avaliaram o efeito do consumo de alguns alimentos nos marcadores de glicação (RIBEIRO *et al.*, 2019). No entanto, nenhum estudo investigou a ação do consumo da castanha-do-brasil sobre estes marcadores. Considerando tal lacuna, avaliamos o efeito do consumo regular de castanha-do-brasil associado à dieta restrita em calorias, sobre marcadores de glicação e fatores ligados à obesidade em mulheres adultas com excesso de peso.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### **Excesso de peso e condições crônicas relacionadas**

O excesso de peso caracterizado pela presença de sobrepeso e/ou obesidade, cresceu em proporções epidêmicas nos últimos anos. Estimativas globais sugerem que mais de 1,9 bilhão (39%) de adultos estavam com sobrepeso em 2016 e que destes 40% eram mulheres (WHO, 2020). De acordo com uma pesquisa realizada em 2019 pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), a frequência de adultos com excesso de peso foi de 48,5%, sendo maior entre homens (52,6%) do que entre mulheres (44,7%). No conjunto das 27 cidades mais distrito federal, a frequência de adultos obesos foi de 20,3%, sendo semelhante entre homens e mulheres (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Estes dados evidenciam o estilo de vida urbano moderno em que vivemos, com baixos níveis de atividade física e alimentação densamente calórica (ABESO, 2016).

O excesso de peso está envolvido no desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares (DCV) e câncer, sendo considerada o segundo principal fator de risco metabólico às mortes atribuídas por CCNT (BHASKARAN *et al.*, 2018; WHO, 2018). As doenças crônicas são resultado de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais e matam 41 milhões de pessoas a cada ano, sendo equivalente a 71% das mortes no mundo (WHO, 2018). No Brasil, há também uma alta carga de DCNT, sendo responsável por 76% das mortes no país e em 2013, 45,1% dos brasileiros relataram pelo menos uma doença crônica, excluindo HAS (MALTA *et al.*, 2017).

Os resultados deste cenário epidemiológico são grandes gastos públicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e aumento da morbimortalidade desses indivíduos (ABESO, 2012). Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, revelam que 75,2% dos diabéticos e 74,4% dos hipertensos apresentavam excesso de peso no Brasil. Tais dados, permitem maior precisão para avaliar os custos da obesidade para o SUS. Em 2018, somaram-se R\$3,45 bilhões (56% para o sexo feminino) os custos diretos atribuíveis a HAS, diabetes e obesidade (NILSON *et al.*, 2020).

A obesidade é uma doença metabólica crônica e multifatorial, normalmente classificada pelo índice de massa corporal (IMC) ( $\text{peso} / \text{altura}^2$ ,  $\text{kg/m}^2$ ) ou pela porcentagem de gordura corporal maior que 25% nos homens e 30% em mulheres. A obesidade tende a ser subtratada por ser considerada uma condição clínica associada, mas é necessário tratamento sustentado

por longo prazo (MECHANICK *et al.*, 2012). O sobrepeso e a obesidade são condições factíveis de prevenção e o excesso de calorias consumidas e a inatividade física compreendem algumas das suas causas (WHO, 2020).

A gravidade da inflamação dos adipócitos determina a gravidade da obesidade (PEREIRA; ALVAREZ-LEITE, 2014). A inflamação causada pelo excesso de gordura corporal se caracteriza pelos altos níveis de macrófagos e células imunes presentes no tecido adiposo e pode agravar as comorbidades da obesidade, induzir a resistência à insulina e DM2. Os macrófagos de tecido adiposo (ATM) representam de 20-30% da fração vascular do estroma em situações de obesidade induzida por dieta e são classificados em dois tipos principais, o M1 e o M2. O M2 possui um perfil fenotípico anti-inflamatório enquanto o M1 quando ativado secreta citocinas pró-inflamatórias abundantes em TNF, IL-6, IL-1 $\beta$  (CHMELAR; CHUNG; CHAVAKIS, 2013; KALUPAHANA; MOUSTAID-MOUSSA; CLAYCOMBE, 2012).

O controle do apetite e da saciedade é um dos mecanismos que pode explicar o efeito de certos alimentos frente a essas condições. Nesse sentido, a alimentação destaca-se como um fator de risco comportamental e, portanto, modificável e passível de mudanças. Uma dieta adequada, reduz vários fatores induzidos pelo excesso de gordura, como a hipertrofia dos adipócitos, o aumento da permeabilidade intestinal e a microbiota intestinal desequilibrada (PEREIRA; ALVAREZ-LEITE, 2014). Intervenções no estilo de vida como atividade física ou combinações de dieta e atividade física, têm mostrado redução de gordura visceral e de gordura ectópica. (ROSS *et al.*, 2004).

Para tratamento de excesso de peso, a intervenção dietética deve ser moldada a partir da restrição calórica, fazendo com que o indivíduo atinja um balanço energético negativo. Sendo assim, reduzir a quantidade de energia consumida é a principal forma para conseguir perda de peso. Entretanto, vale ressaltar que a preferência alimentar e o estado de saúde do paciente devem ser levados em consideração ao realizar uma intervenção (JENSEN *et al.*, 2014).

Pequenas mudanças de comportamento, como a redução de 100-200 kcal são aplicadas para controle de peso, porém para produzir perda com significância clínica, este déficit se torna irrelevante (HILLS *et al.*, 2013). Outra estratégia visada para o processo de perda de peso é a inserção de frutas e hortaliças na rotina alimentar. Tais alimentos aumentam a saciedade, ajudando a reduzir a densidade calórica da dieta. Todavia, Kaiser et al (2016), sugere que apenas a inserção destes alimentos, sem uma restrição calórica, não influencia no processo de emagrecimento.

### **Castanha-do-brasil e seus efeitos na saúde**

A castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa*, H.B.K.) é originada da região amazônica, fazendo parte da Família Lecythidaceae. Sua fruta leva ~14 meses para amadurecer, pesa até dois quilos, possui uma casca rígida e as sementes são as partes comestíveis. Atualmente, o Brasil é o segundo maior produtor mundial de castanha-do-brasil (35,4%), ficando atrás apenas da Bolívia (41,6%). Esta fruta oleaginosa proporciona uma fonte de renda para muitas comunidades ribeirinhas e indígenas da Amazônia, além de sua produção ser sustentável (COLPO *et al.*, 2013; INDEXBOX, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2014).

A castanha-do-brasil é uma reconhecida fonte de nutrientes e compostos bioativos como fitoesteróis, antioxidantes, ácidos graxos mono e poliinsaturados e fibras alimentares. Além disso, é altamente disponível em selênio (100-1000mg de selênio/g) (CARDOSO *et al.*, 2017). As funções biológicas do selênio se expressam através da mediação de mais de 20 selenoproteínas nas oleaginosas. A maior parte do conteúdo de selênio nas castanhas está presente em frações de proteína e suas maiores concentrações são conhecidas como selenometionina e selenocisteína (CHUNHIENG *et al.*, 2004).

Algumas selenoproteínas são enzimas importantes para o metabolismo de espécies reativas de oxigênio, como a glutathione peroxidase e isoformas de tioredoxina redutase (BURK; HILL; MOTLEY, 2003). Altas concentrações de selênio podem melhorar a lipoproteína sérica, além de estar relacionado a uma diminuição no risco da doença de alzheimer e de DM2 (CARDOSO *et al.*, 2017; RAJPATHAK *et al.*, 2005).

Um levantamento realizado por Silveira *et al* (2020), sugere que a castanha-do-Brasil apresenta uma melhora significativa em biomarcadores de mulheres obesas mórbidas, aumentando selênio plasmático, eritrocitário e GPx de eritrócitos (COMINETTI *et al.*, 2011). Indica também que pacientes em hemodiálise se beneficiam com o consumo de uma castanha-do-brasil por dia durante três meses, em que foi observado além dos mesmos resultados encontrados em mulheres obesas mórbidas, um aumento de Nrf2, NAD(P)H desidrogenase [quinona] (NQO1), e uma redução no malonaldeído sérico (CARDOZO; STOCKLER-PINTO; MAFRA, 2016).

Ao que tudo indica, a castanha-do-brasil é associada a uma ampla gama de benefícios para a saúde e melhora o status de selênio (CARDOSO *et al.*, 2017). A deficiência de selênio, aumenta a inflamação induzida pelo estresse oxidativo pela ativação do fator nuclear kappa B (NF-B). Durante o metabolismo das selenoproteínas, uma via que sugere o efeito antioxidante da castanha-do-brasil, pode estar relacionado ao aumento do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) (**Figura 1**). A via Nrf2 ativa a expressão de NAD (P) H

desidrogenase [quinona] (NQO1) que estabiliza proteínas contra a degradação provocada pelo estresse oxidativo e também se associa a redução direta de superóxido e a redução de vitamina E (tocoferol) quinona e ubiquinona a formas antioxidantes (CARDOZO; STOCKLER-PINTO; MAFRA, 2016; MANGIAPANE; PESSIONE; PESSIONE, 2014; ROSS; SIEGEL, 2017) .

Por sua vez a castanha-do-brasil possui consideráveis quantidades de ácidos graxos insaturados que conferem a ela uma alta densidade calórica, contudo não se relaciona com o ganho de peso. Uma das explicações para isso seria seu efeito na saciedade. A saciedade é conferida pela associação de hormônios periféricos como a colecistocinina (CCK) e insulina, que contribuem para o controle de ingestão alimentar (ALMIRON-ROIG; CHEN; DREWNOWSKI, 2003).

Nos últimos anos, muitas evidências derivadas de ensaios epidemiológicos e controlados surgiram em benefício do consumo de castanha-do-brasil. Sua associação com a redução do risco cardiovascular está bem documentada, porém há necessidade de estudos sobre seu consumo dentro de planos alimentares específicos para perda de peso. Estudos mostram que o consumo regular de castanha-do-brasil reduz colesterol total, lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos, além de melhorar a atividade de enzimas antioxidantes (HOU *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2020).

O consumo de alimentos ricos em ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) são mais eficazes que os ácidos graxos saturados (SFA), no que diz respeito ao controle de apetite. Essa afirmação se relaciona com a maior capacidade em suprimir a fome via Glucagon-like peptide (GLP-1) e pela modulação da grelina, que são hormônios relacionados com plenitude gástrica (STEVENSON; CLEVINGER; COOPER, 2015; THOMSEN *et al.*, 1999). Um estudo realizado por Costa et al (2021) observou que o consumo de shake acrescido de um mix de castanhas de caju e castanha-do-brasil diminui a sensação de fome enquanto a plenitude e saciedade aumentam por um tempo de 240 minutos (COSTA *et al.*, 2021).

Além disso, os ácidos graxos das castanhas contribuem para uma melhora nos marcadores inflamatórios, na resistência à insulina, redução a pressão arterial e proteção ao desenvolvimento de doenças coronarianas e cardíacas (VADIVEL; KUNYANGA; BIESALSKI, 2012). Um estudo realizado na Universidade Federal de Santa Maria no Brasil, observou que além da ingestão aguda de castanha-do-brasil não ser tóxica, aumenta os níveis de lipoproteína de alta densidade e diminui lipoproteínas de baixa densidade (COLPO *et al.*, 2013).

### Produtos finais de glicação avançada e seus receptores

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs, [do inglês, Advanced Glycation End-products]) constituem uma classe de moléculas heterogêneas formadas a partir de reações de natureza não enzimáticas entre açúcares redutores e grupos amino, lipídios e adutos de DNA (GAO *et al.*, 2017). Essas ocorrem tanto endogenamente durante o curso do metabolismo celular normal, quanto exogenamente. Os AGEs endógenos tendem a ser mais abundantes em condições de hiperglicemia (KELLOW; COUGHLAN, 2015; POULSEN *et al.*, 2013). Já os AGEs exógenos são derivados da dieta (dAGES), particularmente abundantes em alimentos de origem animal, alimentos expostos a altas temperaturas e longos períodos de cozimento. Apesar de apenas 10 a 30% dos dAGES serem absorvidos pelo epitélio intestinal, essa contribuição é significativa para o pool de AGEs séricos (URIBARRI *et al.*, 2010).

A dieta além de ser considerada a mais importante fonte exógena de AGEs, pode exercer grande influência no desenvolvimento de diabetes. Entretanto, o que determina o teor de AGEs não é apenas a composição de nutrientes daquele alimento mas também sua técnica de preparo (URIBARRI *et al.*, 2010). A carboximetilisina foi detectada *in vivo* nos alimentos e pode aumentar em até cinco vezes de acordo com o tempo e temperatura de cozimento (THORPE; BAYNES, 2002). Métodos que utilizam temperaturas mais brandas, em torno de 100°C por curto período e na presença de umidade, como por exemplo, no cozimento em água ou vapor, geram menor quantidade de AGEs. Em contrapartida, métodos como fritar, assar e grelhar que utilizam temperaturas maiores que 170°C possuem maior conteúdo de AGEs. Verifica-se ainda que alimentos ricos em lipídios como queijo parmesão, margarina, manteiga e carnes apresentam mais AGEs, o que sugere uma importante influência da oxidação lipídica na sua formação (URIBARRI *et al.*, 2003a; VLASSARA *et al.*, 2002). Sua formação é derivada de uma complexa reação não enzimática denominada reação de *Maillard*, que inicialmente se dá por um processo de condensação entre açúcares redutores e grupos amino livres de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (GAO *et al.*, 2017). Essa reação resulta na formação de uma base de Schiff que leva à formação do intermediário Amadori, produto reversível. Um resultado desse processo é a hemoglobina glicada (HbA1c) (JOBST; LAKATOS; HORVÀTH, 1991). Além disso, a reação de Maillard gera dicarbonilos altamente reativos, conhecidos como metilgloxal, gloxal e 3-desoxiglicose. Essas substâncias, conhecidas como dicarbonilos iniciam a síntese de AGEs (**Figura 1**) (THORNALLEY, 2005).

A via do estresse carbonílico e a inflamação, são mecanismos alternativos para formação de AGEs. Na via do estresse carbonílico, a oxidação de açúcares ou lipídios gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos, como por exemplo a glicólise e a autooxidação

da glicose. Esses compostos interagem com aminoácidos para formação de AGEs e são os principais intermediários durante a formação de AGEs nos alimentos. Já na inflamação, os macrófagos, monócitos e neutrófilos produzem mieloperoxidase e enzima NADPH oxidase que oxidam aminoácidos e formam os AGEs (**Figura 1**).

Outro mecanismo envolvido na formação de AGEs é a via do polioliol, em situações de hiperglicemia, a glicose é canalizada em direção a esta via e convertida em sorbitol e logo após em frutose. A superativação dessa via, depleta NAD<sup>+</sup>, responsável por inibir a atividade da enzima glicolítica gliceraldeído trifosfato desidrogenase. Tal processo promove o acúmulo de metabólitos como frutose e fosfato triose, dando origem a formação de moléculas altamente reativas que levam a formação de AGEs (HENNING *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2014). Os produtos da peroxidação lipídica e da cetona gerada pela quebra de aminoácidos, formam carbonilas reativas que desencadeiam a acumulação de AGEs (DURAN-JIMENEZ *et al.*, 2009; VALENCIA *et al.*, 2004). Esses processos podem demorar dias ou semanas (VALENCIA *et al.*, 2004).

Os AGEs se dividem em três grupos, sendo eles: AGEs de reticulação que fluorescem, como pentosidina, AGEs sem reticulação, como N<sub>ε</sub> carboximetilisina (CML) e por último, AGEs não fluorescentes com reticulação como por exemplo, as reticulações de imidazólio dilisina (HARTOG *et al.*, 2007; ONORATO; THORPE; BAYNES, 1998). Os mais abundantes são, N<sub>ε</sub> carboximetilisina (CML), frutosil-lisina (FL), hidroimidazolonas derivadas de glioxal, metilglioxal, como G-H1, MG-H1 e 3DG-H, e as ligações cruzadas de imidazólio que são derivadas de glioxal, metilglioxal e 3 -desoxiglucosona (MOLD, GOLD e DOLD) (JAKUS; RIETBROCK, 2004). O AGE mais encontrado em humanos é chamado de hidroimidazolonas, formado a partir da interação de resíduos de arginina e metilglioxal (AHMED, 2005).

Os efeitos patológicos dos AGEs se dão pela sua capacidade de modificar diversas estruturas biológicas, danificando funções celulares. Quando se ligam a seus receptores (RAGEs), desencadeiam a ativação de cascatas de estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento de biomarcadores relacionados à inflamação, tais como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  (URIBARRI *et al.*, 2005). Os produtos de glicação avançada podem afetar as células de diferentes formas, sendo uma delas a modificação de estruturas celulares. Um segundo mecanismo que gera uma disfunção, envolve a interação de AGEs com proteínas da matriz extracelular, que modificará a sinalização entre as moléculas da matriz e as células. Outras formas pelas quais os AGEs exercem sua ação envolvem a alteração da estrutura de proteínas ou lipídios sanguíneos. Tais proteínas e lipídios modificados, podem promover a

produção de citocinas inflamatórias, contribuindo para o surgimento de doenças cardiovasculares. (BASTA *et al.*, 2002; BROWNLEE, 2005; MONNIER, 2003).

Os RAGEs possuem três isoformas principais, os RAGEs ligados a membrana (mRAGE) estão presente em vários tipos de células do corpo, enquanto o RAGE solúvel (esRAGE), é comumente encontrado na circulação. A ação de metaloprotease e mRAGE, origina um receptor solúvel chamado de RAGE de liberação de ectodomínio (ecRAGE). Os RAGEs são considerados multiligantes e classificados como padrões moleculares associados a patógenos ou padrões moleculares associados a perigos (LUE *et al.*, 2009). Além do reconhecimento de AGEs, RAGEs também se ligam a mediadores pró-inflamatórios semelhantes a citocinas da família S100 / calgranulina e a proteína B1 do grupo de alta mobilidade, entre muitos outros ligantes (HOFMANN *et al.*, 1999; HORI *et al.*, 1995). Evidências sugerem que RAGEs possuem um papel na imunologia inata (ROJAS *et al.*, 2014). Embora seja expresso em níveis basais em tecidos saudáveis, sua expressão aumenta em estados patológicos, devido a ativação sustentada de NF- $\kappa$ B (BIERHAUS *et al.*, 2001).

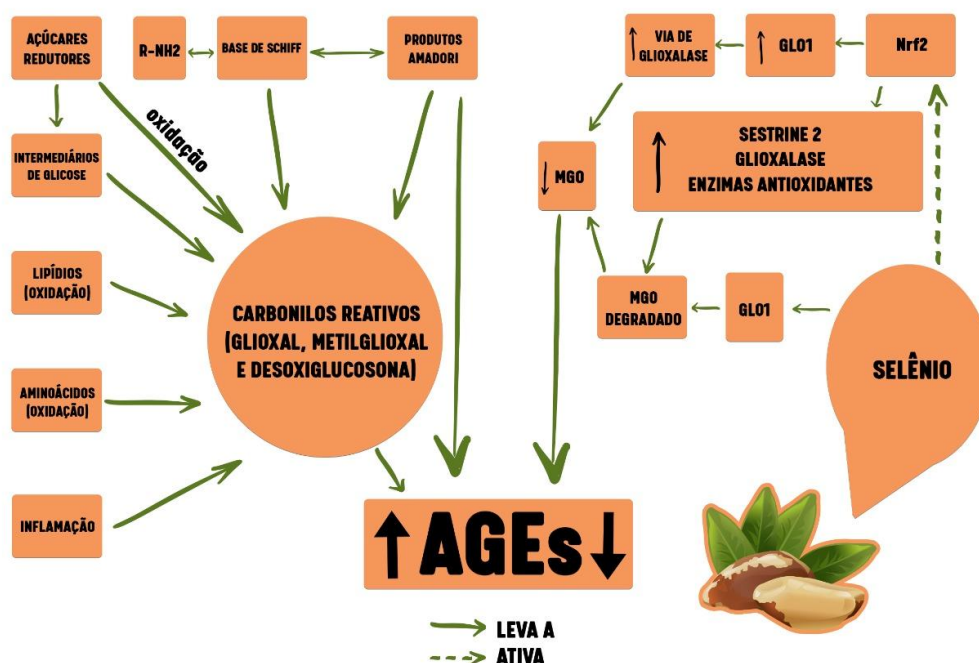
Estudos clínicos mostram que altos níveis de AGEs levam a disfunção das células gliais de Muller e acúmulo de proteínas da matriz celular (MEC) no tubulointerstício e no mesângio glomerular, afetando a retinopatia diabética (ZONG *et al.*, 2010). Elevadas concentrações de AGEs também se relacionam ao desenvolvimento e a gravidade de doenças cardiovasculares, acelerando o desenvolvimento de insuficiência cardíaca indiretamente. Ao se ligarem a seus receptores (RAGEs), vias de sinalização provocam inflamação, aterogênese e vasoconstrição que levam a disfunção coronariana, aterosclerose e trombose (KOYAMA *et al.*, 2007).

Portanto, essas substâncias derivadas da dieta (dAGES) possuem evidências de associação com o desenvolvimento de condições crônicas, como DM2 (AHMED, 2005), aterosclerose (HARTOG *et al.*, 2007), doença renal (URIBARRI *et al.*, 2003b), doenças neurodegenerativas (SALAHUDDIN; RABBANI; KHAN, 2014) e câncer (VAN HEIJST *et al.*, 2005). No diabetes a hiperglicemia está relacionada a formação de AGEs, em que elevadas concentrações de glicose induzem a glicação de proteínas como colágeno e proteínas plasmáticas. Esta condição, leva ao estresse glicativo, contribuindo para a patogênese do diabetes (ASHRAF *et al.*, 2015a; NEGRE-SALVAYRE *et al.*, 2009).

Segundo Vlassara e Uribari (2004), a dieta moderna contribui para o aumento da concentração circulante de AGEs, sendo fonte de alimentos expostos ao cozimento ou processamento térmico. Alimentos de origem animal possuem elevada concentração quando expostos a métodos de cocção como assar, grelhar e fritar. Marinar o alimento em substâncias ácidas antes do preparo, diminui a geração de AGEs, assim como trocar o método de cocção,

preferindo o cozimento (URIBARRI *et al.*, 2010). Outro aspecto importante para ser destacado são os alimentos que apresentam propriedades antiglicação e/ou antioxidantes. Embora não seja documentado um alimento com potencial anti-AGE, alguns compostos como selênio possuem efeito que sugere uma redução nos níveis circulantes de AGEs (CARDOZO; STOCKLER-PINTO; MAFRA, 2016). Na Figura 1, tal hipótese pode ser explicada pela ativação de Nrf2 quando os níveis de selênio estão adequados. Esta via aumenta a expressão de GLO1, regula positivamente sestrina2, glioxalase e outras enzimas antioxidantes, aumentando a degradação de MGO e consequentemente reduzindo a formação de AGEs (CHENG *et al.*, 2012; XUE *et al.*, 2012).

O papel da nutrição na prática clínica visando estratégias para prevenção de condições crônicas, tem sido amplamente investigado. Ao que tudo indica, o método de processamento térmico dos alimentos influencia na produção de glicotoxinas, que quando são consumidas de forma excessiva, atingem os tecidos e podem se tornar patogênicas. Entretanto, o efeito dos frutos secos associados a dieta restrita em calorias sobre os marcadores de glicação, ainda é pouco documentado na literatura.



**Figura 1.** Rotas de formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e mecanismos de inibição de selênio na formação de AGEs. GLO1: glioxalase 1; MGO: metilglioxal; Nrf2: fator-2 relacionado ao fator eritróide 2. Fonte: Própria autora

### **3. HIPÓTESES DO ESTUDO**

O consumo de castanha-do-brasil associado à restrição calórica durante oito semanas em mulheres com excesso de peso:

- Potencializará os resultados que a restrição calórica é capaz de promover como perda de peso e melhora em marcadores de risco cardiometabólico;
- Proporcionará diminuição nos marcadores de AGEs séricos (MGO, CML e EGPs);
- Proporcionará mudanças na concentração dos sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation End product);

### **4. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito do consumo regular de castanha-do-brasil associado à dieta restrita em calorias, sobre marcadores de glicação e fatores ligados à obesidade em mulheres adultas com excesso de peso.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Caracterizar as participantes do estudo segundo marcadores sociodemográficos, clínicos, antropométricos, de composição corporal e de consumo alimentar;
- Avaliar o efeito do consumo diário de castanha-do-brasil associada a uma dieta com restrição calórica sobre:
  - Marcadores antropométricos e de composição corporal;
  - Quantificação de produtos finais de glicação avançada na dieta (dAGEs);
  - Concentração de selênio plasmático;
  - Concentração sérica de metilglioxal (MGO);
  - Concentração sérica de carboximetilisina (CML);
  - Concentração sérica dos soluble Receptor for Advanced Glycation End product (sRAGE);
  - Presença de produtos precoces de glicação (EGPs).

## 5. METODOLOGIA

### Aspectos Éticos

Os procedimentos descritos no presente projeto de pesquisa estão de acordo com a Resolução CNS/466 de 2012 (CNS, 2012) que trata dos princípios éticos na pesquisa clínica no Brasil. A proposta do presente projeto faz parte dos estudos intitulados “Efeito do consumo diário de castanhas brasileiras sobre redução do peso e composição corporal, metabolismo energético, apetite, ingestão alimentar, reguladores metabólicos e marcadores genéticos” e “Efeito do consumo diário de castanha-do-brasil (*Bertholetia excelsa* H.B.K.) sobre redução do peso e composição corporal, metabolismo energético, apetite, ingestão alimentar, reguladores metabólicos e marcadores genéticos”, os quais já foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (CAAE: 92004818.0.0000.5153 e 21448719.0.0000.5153, respectivamente) (ANEXO A). Ademais, os dois projetos estão registrados no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (números dos registros: RBR-3ntxrm e RBR-8zfn5c, respectivamente). As voluntárias elegíveis receberam informações sobre os objetivos e procedimentos a serem realizados no estudo. Aquelas que aceitaram as condições, termos e objetivos, bem como concordarem com a coleta de materiais biológicos (sangue) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias (APÊNDICE A).

Ao final da intervenção, cada voluntária recebeu um relatório individual com os resultados das avaliações antropométricas, bioquímicas e do metabolismo energético, além de orientações nutricionais quanto ao consumo de lipídios. Para as voluntárias excluídas durante o período de intervenção, também tiveram um retorno, porém o relatório foi apenas até o período de desligamento.

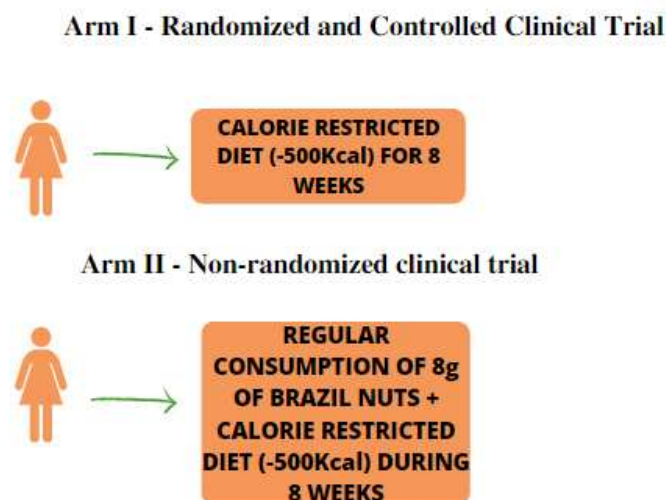
## Estudo Castanhas Brasileiras

O estudo Castanhas Brasileiras foi desenhado com o intuito de avaliar os efeitos do consumo regular de castanhas nativas do Brasil associada à dieta restrita em calorias sobre marcadores de risco cardiometabólico, metabolismo energético, apetite, inflamação, estresse oxidativo, marcadores genéticos, de função endotelial em amostras de sangue. O estudo Castanhas Brasileiras possui três braços, sendo eles:

**Braço I:** Ensaio clínico, randomizado, controlado, com o objetivo de avaliar o efeito do consumo regular de um mix de castanhas brasileiras (30 g de castanha de caju + 15 g de castanha-do-brasil) associado à dieta restrita em calorias comparado ao consumo de dieta restrita em calorias sem o consumo de castanhas em mulheres adultas com excesso de peso por 8 semanas. O recrutamento e seleção das participantes do Braço I ocorreram entre outubro de 2018 e outubro de 2019 em Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

**Braço II:** Ensaio clínico, não randomizado com o objetivo de avaliar o efeito do consumo regular de 8g de castanha-do-brasil associado à dieta restrita em calorias em mulheres com excesso de peso por 8 semanas. Os dados desse estudo foram comparados ao grupo controle já coletados no Braço I do estudo. O recrutamento e seleção das participantes do Braço II ocorreram entre setembro de 2021 e dezembro de 2021 em Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

O presente projeto teve como proposta avaliar os dados do grupo controle coletados no **Braço I** do estudo e, também os dados provenientes da intervenção com a castanha-do-brasil (**Braço II**) (**Figura 2**). Dessa forma, trata-se de ensaio clínico não-randomizado, controlado, paralelo, realizado com mulheres adultas com excesso de peso.



**Figura 2:** Esquemática das etapas que foram utilizadas no presente projeto.

## Participantes do estudo

As participantes elegíveis para o estudo atenderam aos seguintes critérios:

### Quadro 1. Critérios de inclusão e não inclusão no estudo

| Critérios de Inclusão  | Critérios de não inclusão  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mulheres adultas com idade de 20 a 55 anos;</li> <li>- Com excesso de gordura corporal (<math>\geq 32\%</math>) e perímetro da cintura elevado (<math>\geq 80</math> cm); Sobrepeso (<math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) associado a pelo menos mais um outro componente da síndrome metabólica (triglicérides <math>\geq 150</math> mg/dL, pressão arterial sistólica <math>&gt;130</math> e/ou diastólica <math>&gt;85</math> mmHg ou glicemia de jejum <math>&gt;100</math> mg/dL) ou obesidade (IMC <math>\geq 30</math>kg/m<sup>2</sup>) independente da presença dos demais componentes da Síndrome Metabólica.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestantes, lactantes, ou mulheres na menopausa;</li> <li>- Atletas, fumantes, pessoas com histórico de HIV, doença ou alterações digestivas, hepática, renal, cardiovascular;</li> <li>- Alterações na tireoide (hipotireoidismo ou hipertireoidismo), câncer, doenças inflamatórias e desordens alimentares;</li> <li>- Histórico de abuso de drogas e/ou álcool;</li> <li>- Episódio infeccioso no último mês;</li> <li>- Problemas dentários que interfiram na mastigação;</li> <li>- Uso de medicamentos anti-inflamatórios, corticoides, antibióticos e outros que possam afetar o apetite e metabolismo energético;</li> <li>- Instabilidade ponderal no peso (5% do peso usual) nos últimos 3 meses;</li> <li>- Aversão ou alergia a castanhas;</li> <li>- Consumo usual de castanhas <math>&gt; 30</math> g/dia, consumo de álcool <math>&gt; 21</math> unidades (<math>\approx 168</math>g) por semana, consumo de suplementos vitamínicos, minerais e ômega 3.</li> </ul> |

### Cálculo amostral

O desfecho primário para o cálculo foi antropometria e composição corporal, considerando o estudo principal das Castanhas Brasileiras. O tamanho da amostra foi calculado no software GPower versão 3.1.9.7, usando dados de um estudo de intervenção semelhante intitulado “O efeito das amêndoas nas medidas antropométricas e no perfil lipídico em mulheres com sobrepeso e obesas em um programa de redução de peso: um ensaio clínico controlado randomizado” (ABAZARFARD; SALEHI; KESHAVARZI, 2014). O tamanho da amostra foi estimado considerando um tamanho de efeito de aproximadamente 0,74 kg (diferença média de peso de -3,68 (DP 2,82) kg para o grupo de dieta enriquecida com amêndoas e -1,27 (DP 3,62) kg para o grupo de dieta sem nozes), o poder estatístico de 95%,  $\alpha$  bilateral e poder de 80%. O

número estimado de participantes necessários em cada grupo para responder à nossa questão de pesquisa é de pelo menos 36 (considerando 20% de perda de seguimento).

### **Recrutamento**

As participantes do estudo foram recrutadas na comunidade local (Viçosa, Minas Gerais, Brasil) ou arredores por meio de divulgação do estudo em emissoras de rádio e redes sociais, deixando a disposição um número de telefone e endereço de e-mail para contato em um formulário on-line. Tal formulário abordou questões como idade, peso, altura, histórico de doenças e uso de medicamentos.

Após análise do formulário, entramos em contato telefônico ou por e-mail para agendar uma visita presencial para aquelas voluntárias pré-selecionadas e interessadas em participar do estudo.

Foi realizada uma visita inicial para assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE A**) e para verificar a elegibilidade das participantes por meio de um questionário de seleção presencial semiestruturado onde foram obtidas informações quanto à história clínica e dietética (história familiar de doenças, história pregressa, uso de medicações, exames bioquímicos de glicose de jejum e triglicerídeos, e pressão arterial), dados sociodemográficos (gênero, idade, escolaridade, classe socioeconômica, religião) antropométricos (peso, estatura, IMC, PC, relação cintura por estatura) e de consumo alimentar (avaliados por meio do preenchimento de três registros de consumo alimentar).

### **Intervenção**

No grupo intervenção, as participantes receberam orientações quanto aos hábitos de vida e de consumo alimentar, com a entrega de um plano alimentar com restrição de calorias (-500 kcal/dia) e equilibrado em macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios). Na ocasião receberam 8g de castanha-do-brasil em pacotes individuais embalados a vácuo em quantidades suficientes para serem consumidas diariamente até a primeira visita de monitoramento, a qual ocorreu quinzenalmente. A quantidade de castanhas-do-brasil foi definida com base em seu teor de selênio, objetivando atender às recomendações diárias do mineral (RDA para Se: 45 µg/dia e UL para Se: 400 µg/dia). Já no grupo controle, as participantes receberam orientações quanto aos hábitos de vida e de consumo alimentar, com a entrega de um plano alimentar com restrição de caloria (-500 kcal/dia) e equilibrado em macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios), o qual foi seguido por um período de 8 semanas.

Ao início e ao final do período de intervenção (após 8 semanas), as voluntárias compareceram ao laboratório de Metabolismo Energético e de Composição Corporal (LAMECC) após jejum noturno (10-12h) para coleta de sangue.

Todas as participantes receberam um plano alimentar com cinco cardápios nutricionalmente balanceados, cada um com cinco refeições (café da manhã, lanche, almoço, lanche da tarde e jantar). A ingestão total de energia foi estimada usando o *Estimated Energy Requirement* (EER) para mulheres adultas com sobrepeso ou obesidade (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005) e a seguir, foram descontadas 500 kcal/dia para a prescrição alimentar. A distribuição média de macronutrientes foi de 22%, 32,6% e 45,4% das calorias diárias de proteínas, lipídios e carboidratos, respectivamente. Para o grupo teste, as dietas foram calculadas, incluindo as calorias fornecidas pela porção diária de 8 g de castanha-do-brasil. As castanhas foram entregues às participantes quinzenalmente durante as visitas nutricionais face a face.

Todos os aconselhamentos dietéticos foram individualizados e fornecidos por nutricionistas a cada duas semanas. Ao longo do período do estudo, as participantes receberam instruções para usar apenas óleo de soja no preparo das refeições consumidas ao longo do dia.

### **Monitoramento**

A primeira visita de monitoramento ocorreu trinta dias após o início da intervenção para avaliação do peso e aplicação de recordatório de 24 horas, reforço das orientações nutricionais e entrega de mais 15 pacotes contendo as castanhas. Quando necessário, foi fornecido um adicional de 20% de castanhas, considerando o eventual compartilhamento com familiares.

Para que a adesão ao protocolo do estudo fosse estimulada, as voluntárias receberam uma cartilha com informações e orientações, formuladas pelos pesquisadores. Dentre as orientações, uma delas foi registrar na cartilha qualquer alteração no tipo e/ou dosagem de medicamentos de uso contínuo, bem como mudanças no estado de saúde geral. Monitoramentos telefônicos, mensagens por SMS, e-mail também foram empregados para aumento da adesão ao protocolo.

A adesão ao protocolo do estudo foi avaliada por meio de questionários aplicados nas visitas de monitoramento, momento o qual foi avaliado o consumo de castanhas também. Voluntárias que não apresentaram boa adesão ao protocolo de estudo (<80% da adesão a dieta e ao consumo da castanha) ou se manifestassem reações adversas, seriam descontinuadas da pesquisa, assim como aquelas que engravidassem ou apresentassem sintomas de menopausa após diagnóstico médico.

### **Alimento Teste**

As amêndoas de castanha-do-brasil foram procedentes da empresa ECONUT®. A matéria-prima foi obtida de uma mesma safra, e após recebimento das mesmas no LAMECC do Departamento de Nutrição e Saúde (DNS) da Universidade Federal de Viçosa (UFV), as amêndoas foram porcionadas em embalagens laminadas, seladas a vácuo (Seladora Selovac modelo 200B) e armazenadas em freezer a -20°C até o momento de sua distribuição às voluntárias.

Para análise da composição química das amêndoas, as amostras foram trituradas em liquidificador até a obtenção de uma farinha. A partir de extratos da farinha, as concentrações dos minerais (magnésio, selênio e zinco) foram determinadas por meio de espectrofotometria de absorção atômica; perfil lipídico por meio de cromatografia a gás (CG); e compostos fenólicos (polifenóis e flavonoides) por meio de cromatografia líquida de ultra eficiência (do inglês, UPLC) (**Tabela 1**).

Os teores de umidade, proteína, lipídios, cinzas e fibras foram determinados pelos métodos descritos pela AOAC (2016). A quantidade total de carboidratos foi calculada por diferença:  $100 - (\% \text{ água} + \% \text{ proteína} + \% \text{ lipídios} + \% \text{ cinzas})$  (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Composição da castanha-do-brasil (ECONUT®)

| <b>Nutrientes</b>                    | <b>1 castanha (~4g)</b> | <b>2 castanhas (~8g)</b> |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Cinzas (g)                           | 0,12                    | 0,24                     |
| Umidade (g)                          | 0,08                    | 0,16                     |
| Calorias (kcal)                      | 22,34                   | 44,68                    |
| Carboidratos (g)                     | 0,11                    | 0,22                     |
| Proteínas (g)                        | 0,59                    | 1,19                     |
| Lipídios totais (g)                  | 2,61                    | 5,23                     |
| Fibra total (g)                      | 0,52                    | 1,03                     |
| Fibra solúvel (g)                    | 0,02                    | 0,04                     |
| Fibra Insolúvel (g)                  | 0,49                    | 0,99                     |
| Ácido palmítico (g)                  | 0,62                    | 1,24                     |
| Ácido esteárico (g)                  | 0,71                    | 1,41                     |
| Ácido graxo oleico (g)               | 0,75                    | 1,50                     |
| Ácido graxo linoleico (g)            | 0,82                    | 1,65                     |
| Ácido graxo $\alpha$ -linolênico (g) | 1,10                    | 2,20                     |
| AGS total (g)                        | 1,32                    | 2,65                     |
| AGMI total (g)                       | 0,75                    | 1,50                     |
| AGPI total (g)                       | 1,92                    | 3,85                     |
| Se (mcg)                             | 173,60                  | 347,20                   |
| N (dag/kg)                           | 0,01                    | 0,02                     |
| P (dag/kg)                           | 0,00                    | 0,00                     |
| K (dag/kg)                           | 0,00                    | 0,00                     |
| Ca (dag/kg)                          | 0,00                    | 0,00                     |
| Mg (dag/kg)                          | 0,00                    | 0,00                     |
| S (dag/kg)                           | 0,00                    | 0,00                     |
| Cu (mg/kg)                           | 0,06                    | 0,12                     |
| Fe (mg/kg)                           | 0,12                    | 0,24                     |
| Zn (mg/kg)                           | 0,20                    | 0,39                     |
| Mn (mg/kg)                           | 0,06                    | 0,11                     |
| Na (mg/kg)                           | 0,00                    | 0,00                     |

Valores são médias de triplicata. AGS total: ácido graxo saturado total. AGMI total: ácido graxo monoinsaturado total. AGPI total: ácido graxo poliinsaturado total. Se: selênio. N: nitrogênio. P: fósforo. K: potássio. Ca: cálcio. Mg: magnésio. S: enxofre. Cu: cobre. Fe: ferro. Zn: zinco. Mn: manganês. Na: sódio.

## **Marcadores e instrumentos de medida**

### *Marcadores antropométricos e de composição corporal*

As medidas antropométricas (peso, altura e perímetros da cintura, do quadril e do pescoço) foram obtidas com as voluntárias trajando roupas leves e sem sapatos, seguindo recomendações padronizadas. A composição corporal foi avaliada por meio da técnica de DXA (Dual-energy X-ray Absortimetry) com tecnologia fan-beam (Lunar Prodigy Advance DXA System, versão 13,31, GE Lunar), seguindo o protocolo recomendado pelo fabricante. Como método alternativo, o peso e a composição corporal das voluntárias também foram aferidos por meio de bioimpedância elétrica tetrapolar (InBody, modelo 230, BiospaceCo., Ltd), com capacidade máxima de 250 kg, segundo protocolo do fabricante. A estatura foi aferida utilizando estadiômetro de parede (Seca, modelo 206, Hamburg, Germany), com extensão máxima de 2 metros, precisão de um milímetro. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado por meio do peso dividido pela altura ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ), e classificado de acordo com os pontos de corte da Organização Mundial da Saúde. Todas medidas antropométricas e de composição corporal foram realizadas no início e ao final da intervenção.

### *Atividade física*

O nível de atividade física habitual foi estabelecido por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (**ANEXO C**), no início e ao final da intervenção.

### *Consumo alimentar*

O consumo alimentar foi determinado por meio de três registros alimentares de dias não consecutivos (um final de semana e dois dias da semana) (**APÊNDICE C**). Os dados de consumo foram avaliados pelo software REC24h-ERICA (BARUFALDI et al., 2016), que abrange um banco de dados composto por uma lista de itens incluídos no banco de dados de compras de alimentos e bebidas da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF).

Os alimentos que não estavam compreendidos no banco de dados foram adicionados pelos pesquisadores. A ingestão de calorias e nutriente foi estimada de acordo com as quantidades consumidas dos alimentos. As quantidades foram convertidas em medidas de massa (em gramas) e, ou volume (mililitros) para relacionar os dados de consumo de alimentos a uma tabela de composição nutricional no software SPSS (versão 22.0).

O questionário *The Three Factor Eating Questionnaire* – versão reduzida de 21 itens (NATACCI e JÚNIOR, 2011) foi utilizado para identificar e caracterizar os comportamentos

de restrição cognitiva, alimentação emocional e descontrole alimentar, no início e ao final da intervenção (**ANEXO D**).

### **Consumo de dAGEs**

A ingestão de AGEs foi estimada por meio de entrevistas individuais com cada participante, por um nutricionista, em que foram coletadas informações detalhadas sobre os tipos de alimentos consumidos, modo de preparo e quantidades ingeridas. Os dados coletados foram referentes a três registros alimentares de dias não consecutivos (um final de semana e dois dias da semana) (**APÊNDICE C**). O consumo de AGEs foi determinado a partir de um banco de dados contendo 549 alimentos com valores de AGEs, estimados de acordo com o conteúdo do AGE carboximetilisina (CML) e foram expressos como AGEs equivalentes (Eq) por dia (AGE Eq = 1000 kilounits)(URIBARRI et al., 2010).

#### *Coleta e separação da amostra biológica*

As amostras de sangue (50 mL) foram coletadas, por técnico de enfermagem capacitado, após jejum noturno (10-12 horas). Após a coleta em tubos apropriados, procedeu-se a centrifugação e separação do soro (50 µl), que ficou armazenado em ultrafreezer a -80 °C até o momento da análise.

As concentrações séricas de AGEs, carboximetilisina, metilglioxal, EGPs e sRAGE foram determinadas antes da intervenção e após dois meses do consumo de castanhas.

### **Marcadores bioquímicos**

#### *Biodisponibilidade de Se no plasma*

Para determinar selênio plasmático as amostras de plasma foram enviadas ao laboratório de análises clínicas.

#### *Insulina, glicemia, HOMA-IR, perfil lipídico*

Para determinação destes marcadores, as amostras de sangue foram enviadas ao laboratório de análises clínicas.

### **Análise dos marcadores de glicação**

#### **1- Determinação de carboximetilisina, metilglioxal e sRAGE**

Para determinação quantitativa de carboximetilisina (CML) e metilglioxal (MG) foi utilizado o teste ELISA competitivo bem validados (Kit Human Carboxymethyl lysine, CML ELISA Kit, Kit Human Methylglyoxal ELISA Kit [MyBioSource, San Diego, Ca, EUA]. Para determinação do sRAGE foi utilizado o kit Human sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation End product ELISA Kit) [Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, Wuhan, China]. Os testes foram realizados de acordo com o protocolo do fabricante.

#### **2- Determinação de produtos de glicação precoce**

O ensaio NBT se baseia na capacidade de redução das frutossaminas em solução alcalina e foi utilizado para detecção de produtos de glicação precoce, também conhecidos como produtos Amadori. Os produtos de glicação precoce foram detectados a partir da redução do nitroblue tetrazolium, em que 20µl de amostra foram misturadas com 200µl de solução NBT (tampão de carbonato de sódio 100 mM [pH 10,8] contendo NBT 0,25 mM) e incubadas a 37°C por 6 minutos. A leitura foi realizada em espectrofotômetro (absorvância = 525nm; SpectraMax M2e). A concentração dos produtos Amadori foi determinada multiplicando a absorvância pelo coeficiente 12,64, típico do monoformazan. A confirmação da presença de produtos de glicação precoce foi a partir da redução de NBT amarelo para monoformazan roxo (ASHRAF et al., 2015b).

### **Análises Estatísticas**

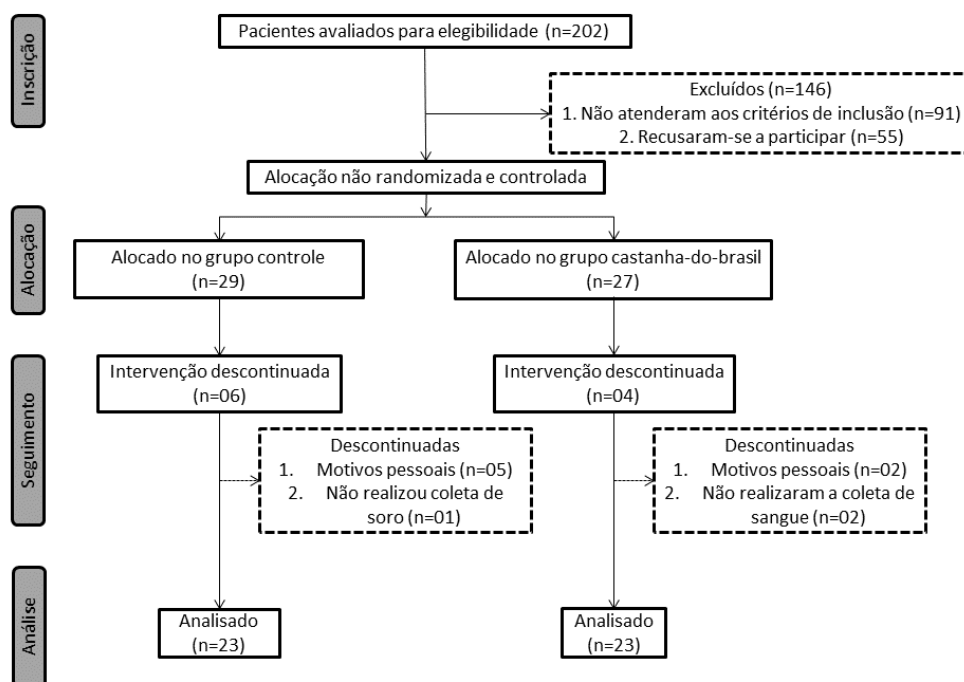
#### **Poder do estudo**

Este estudo apresentou poder estatístico de 88%, considerando a diferença da concentração de metilglioxal considerando o antes e depois da intervenção. O cálculo levou em consideração um intervalo de confiança de 95%,  $\alpha$  de 5% bilateral e tamanho da amostra de 23 pessoas no grupo castanha. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software do SPSS (versão 22.0, USA). Os testes de Kolmogorov–Smirnov e de Levene foram utilizados para avaliar a normalidade da distribuição e a homocedasticidade das variâncias, respectivamente. O teste t pareado ou o teste de Wilcoxon foi usado para avaliar o efeito do tempo no tratamento. A ANOVA de dois fatores para medidas repetidas (ANOVA-RM), seguida pelo teste de Tukey-Kramer foi aplicada para verificar o efeito do tratamento, do tempo e a interação tempo e tratamento nas variáveis. Os dados foram apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartilico: p25-p75). O nível  $\alpha$  de  $\leq 0,05\%$  foi considerado significativo.

## 6. RESULTADOS

### Participantes

Das duzentas e duas mulheres recrutadas para avaliar elegibilidade, apenas cinquenta e seis iniciaram o estudo e foram atribuídas ao grupo controle (n=29) ou castanha-do-brasil (CB) (n=27). Destas, sete não concluíram a intervenção dietética por motivos pessoais e três não realizaram a coleta de sangue. Portanto, quarenta e seis participantes foram avaliadas sendo 23 no grupo controle e 23 no grupo CB (Figura 3). A Tabela 2 caracteriza a amostra quanto às variáveis antropométricas, perfil lipídico, glicose, insulina e HOMA-IR.



**Figura 3.** Fluxograma do estudo

### Marcadores antropométricos e efeitos da composição corporal

Após 8 semanas de intervenção, nenhum dos grupos apresentou perda de peso significativa ( $-2,4 \text{ kg} \pm 2,4 \text{ kg}$  e  $-3,2 \pm 2,6 \text{ kg}$  para os grupos controle e CB, respectivamente). Além disso, o IMC também não apresentou redução significativa ( $-0,91 \text{ kg/m}^2 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$  e  $-1,2 \pm 1,0 \text{ kg}$  para os grupos controle e CB, respectivamente). Para ambos os grupos houve redução significativa no perímetro da cintura, sendo  $-3,6 \text{ cm} \pm 3,2 \text{ cm}$  no grupo controle e  $-5,7 \text{ cm} \pm 3,7 \text{ cm}$  no grupo CB. Foi possível notar uma redução significativa na variação de insulina ( $-0,9 \text{ } \mu\text{UI/m} \pm 4,5 \text{ } \mu\text{UI/m}$  para grupo controle e  $-3,5 \text{ } \mu\text{UI/m} \pm 4,0 \text{ } \mu\text{UI/m}$  para grupo CB). Ambos os grupos não apresentaram redução de gordura corporal significativa, tanto em quilogramas quanto em porcentagem (Tabela 2).

**Tabela 2.** Efeito do consumo ou não da castanha-do-brasil e dieta com restrição calórica sobre marcadores antropométricos e bioquímicos de acordo com o grupo experimental

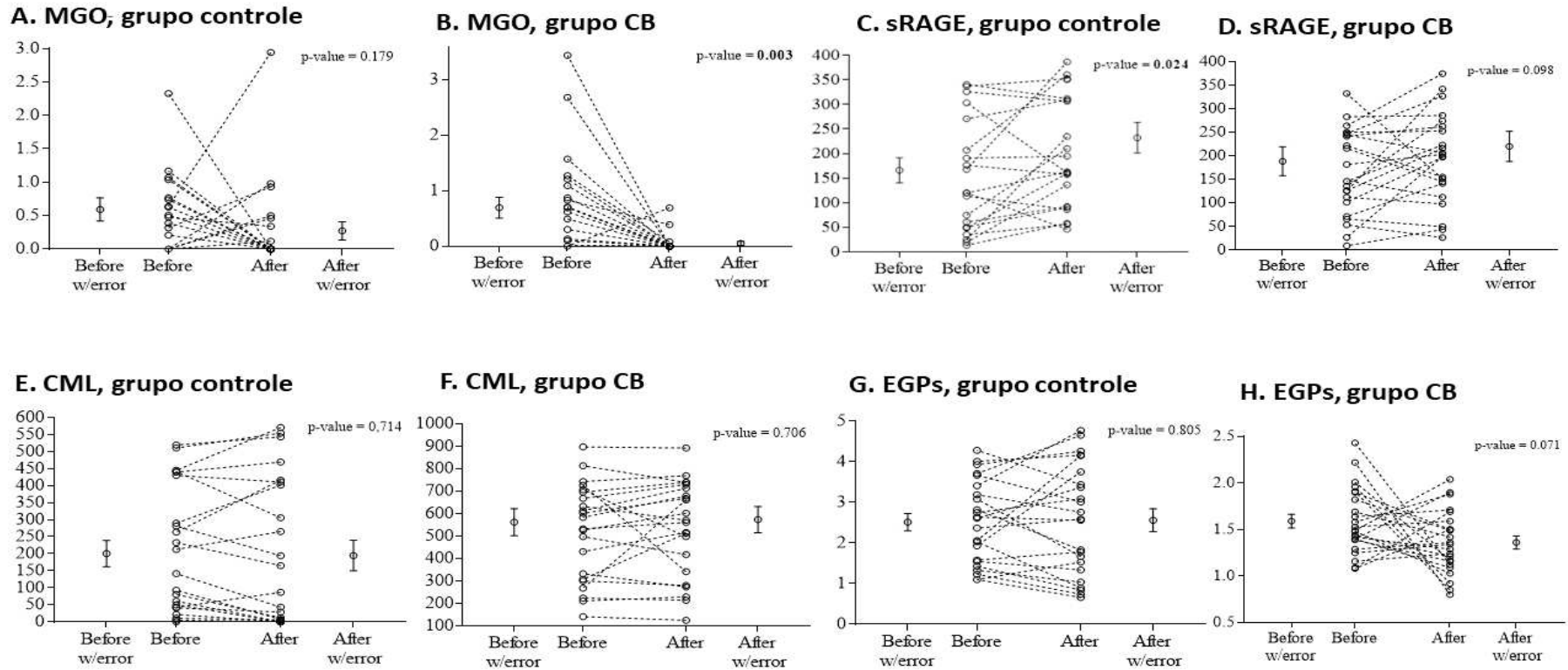
|                          | Grupo controle (n=23) |             | Grupo CB (n=23) |             | Linha de base<br>valor-p | Δ valor-p      |
|--------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|-------------|--------------------------|----------------|
|                          | Linha de base         | Δ           | Linha de base   | Δ           |                          |                |
| Idade (anos)             | 32,2 (7,4)            | -           | 34,5 (7,4)      | -           | -                        | -              |
| Peso (kg)                | 90,4 (16,1)           | -2,4 (2,4)  | 85,9 (9,2)      | -3,2 (2,6)  | <b>0,017</b>             | 0,298          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 34,2 (5,2)            | -0,9 (0,9)  | 32,9 (3,2)      | -1,2 (1,0)  | 0,084                    | 0,246          |
| GC (kg)                  | 41,4 (10,5)           | -1,6 (2,0)  | 37,2 (7,2)      | -2,1 (2,7)  | 0,111                    | 0,174          |
| GC (%)                   | 45,4 (5,2)            | -0,6 (1,4)  | 43,0 (4,9)      | -1,4 (2,1)  | 0,509                    | 0,140          |
| PC (cm)                  | 110,1 (12,3)          | -3,6 (3,2)  | 108,3 (8,3)     | -5,7 (3,7)  | 0,158                    | <b>0,047**</b> |
| PQ (cm)                  | 119,9 (11,8)          | -2,4 (2,3)  | 114,5 (6,4)     | -2,1 (3,3)  | 0,059                    | 0,770          |
| Insulina (μUI/m)         | 11,1 (4,3)            | -0,9 (4,5)  | 13,4 (5,8)      | -3,5 (4,0)  | 0,144                    | <b>0,047**</b> |
| Glicose (mg/dL)          | 92,6 (11,4)           | 1,4 (8,4)   | 94,9 (11,4)     | 1,0 (7,9)   | 0,505                    | 0,885          |
| HOMA-IR (AU)             | 2,5 (1,0)             | -0,2 (1,1)  | 3,1 (1,3)       | -0,7 (0,9)  | 0,110                    | 0,069          |
| CT (mg/dL)               | 175,2 (31,2)          | -6,3 (11,6) | 187 (39,7)      | -4,8 (23,3) | 0,268                    | 0,774          |
| TG (mg/dL)               | 115,0 (86,6)          | 4,3 (34,9)  | 111,7 (49,2)    | 9,6 (46,5)  | 0,874                    | 0,659          |
| LDL (mg/dL)              | 98,3 (25,6)           | -5,7 (8,7)  | 112,1(38,2)     | -4,2 (21,4) | 0,157                    | 0,754          |
| HDL (mg/dL)              | 47,8 (13,1)           | -0,1 (8,6)  | 52,6 (16,2)     | -2,7 (8,2)  | 0,268                    | 0,292          |

Os valores são expressos em média ± DP. Δ = avaliação final – linha de base. \*p ≤ 0,05 ou \*\* p ≤ 0,01 são diferenças significativas dentro do grupo (*teste t pareado*).

Os p-valores basais e Δ p-valores referem-se à comparação entre os grupos (*teste t de Student*). IMC: índice de massa corporal. CC: perímetro da cintura. PQ: perímetro do quadril. HOMA-IR: índice de avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina. CB: castanha-do-brasil. CT: colesterol total. TG: triglicerídeos. LDL: lipoproteína de baixa densidade. HDL: lipoproteína de alta densidade. P-value: test-t para diferenças entre variáveis contínuas independentes.

## Marcadores de glicação

Após 8 semanas de intervenção, o grupo CB apresentou redução significativa em MGO. Além disso, o grupo controle reduziu significativamente o teor de sRAGE. Para ambos os grupos não houve redução significativa de CML e EGPs (Figura 4).



**Figura 4.** Marcadores de glicação antes e após intervenção de cada participante, considerando a separação por grupos.

Ao correlacionar a variação de AGEs plasmáticos com variáveis antropométricas, bioquímicas (perfil lipídico, glicose, insulina, HOMA-IR) e componentes da dieta, encontrou-se diferentes resultados. Ao avaliar as associações do MGO, foi possível observar correlação negativa com a concentração de selênio no grupo CB ( $r = -0,536$   $p = 0,018$ ) (Tabela 3). A variação de sRAGE, correlacionou-se com a variação de gordura corporal (kg) no grupo controle ( $r = 0,466$   $p = 0,025$ ) e com a insulina no grupo CB ( $r = -0,459$   $p = 0,028$ ) (Tabela 4). Já CML, correlacionou-se com a variação de gordura corporal, tanto em quilogramas ( $r = 0,428$   $p = 0,042$ ) quanto em porcentagem ( $r = 0,483$   $p = 0,020$ ) (Tabela 5).

**Tabela 3.** Correlação entre a variação de MGO sérico, marcadores antropométricos, bioquímicos e componentes da dieta de acordo com o grupo experimental.

| Variável         | Grupo controle (n=23) |          | Grupo CB (n=23) |              |
|------------------|-----------------------|----------|-----------------|--------------|
|                  | <i>r</i>              | <i>p</i> | <i>r</i>        | <i>p</i>     |
| Δ IMC            | -0,161                | 0,464    | -0,303          | 0,160        |
| Δ PC             | -0,040                | 0,854    | 0,149           | 0,499        |
| Δ PQ             | 0,019                 | 0,933    | -0,213          | 0,328        |
| Δ Gordura (Kg)   | -0,127                | 0,565    | -0,174          | 0,426        |
| Δ Gordura (%)    | 0,001                 | 0,997    | -0,38           | 0,865        |
| Δ Glicose        | -0,294                | 0,166    | 0,228           | 0,296        |
| Δ Insulina       | -0,261                | 0,229    | -0,087          | 0,692        |
| Δ HOMA-IR        | -0,184                | 0,402    | -0,086          | 0,696        |
| Δ CT             | -0,061                | 0,784    | -0,254          | 0,233        |
| Δ LDL            | -0,326                | 0,129    | -0,247          | 0,735        |
| Δ HDL            | 0,279                 | 0,198    | -0,179          | 0,241        |
| Δ TG             | -0,216                | 0,322    | -0,426          | 0,255        |
| Δ PUFA           | -0,097                | 0,675    | -0,435          | 0,463        |
| Δ Energia (Kcal) | 0,029                 | 0,902    | -0,312          | 0,067        |
| Δ CHO            | -0,006                | 0,980    | -0,435          | 0,063        |
| Δ LIP            | 0,021                 | 0,929    | -0,312          | 0,193        |
| Δ MUFA           | 0,121                 | 0,601    | -0,131          | 0,592        |
| Δ Fibras         | 0,166                 | 0,617    | 0,164           | 0,502        |
| Δ Selênio        | 0,134                 | 0,551    | -0,536*         | <b>0,018</b> |

IMC, índice de massa corporal; PC, perímetro da cintura; PQ, perímetro do quadril; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; PUFA, ácido graxo poliinsaturado; CHO, carboidrato; LIP, lipídio; MUFA, ácido graxo monoinsaturado. Correlação de Pearson ou Spearman, conforme distribuição das variáveis \*  $p < 0,05$ .

**Tabela 4.** Correlação entre a variação de sRAGE sérico, marcadores antropométricos, bioquímicos e componentes da dieta de acordo com o grupo experimental

| Variável       | Grupo controle (n=23) |              | Grupo CB (n=23) |              |
|----------------|-----------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                | r                     | p            | r               | p            |
| Δ IMC          | 0,357                 | 0,094        | -0,224          | 0,304        |
| Δ PC           | 0,130                 | 0,565        | 0,200           | 0,361        |
| Δ PQ           | 0,151                 | 0,502        | 0,039           | 0,859        |
| Δ Gordura (kg) | 0,466*                | <b>0,025</b> | -0,225          | 0,301        |
| Δ Gordura (%)  | 0,339                 | 0,114        | -0,209          | 0,339        |
| Δ Glicose      | -0,050                | 0,820        | 0,310           | 0,150        |
| Δ Insulina     | 0,158                 | 0,471        | -0,459*         | <b>0,028</b> |
| Δ HOMA-IR      | 0,156                 | 0,477        | -0,344          | 0,108        |
| Δ CT           | -0,102                | 0,643        | 0,205           | 0,349        |
| Δ LDL          | 0,172                 | 0,433        | 0,236           | 0,278        |
| Δ HDL          | 0,020                 | 0,929        | 0,167           | 0,447        |
| Δ TG           | 0,143                 | 0,516        | -0,183          | 0,404        |
| Δ PUFA         | -0,026                | 0,911        | -0,294          | 0,213        |
| Δ KCAL         | -0,136                | 0,556        | -0,068          | 0,782        |
| Δ CHO          | -0,181                | 0,432        | 0,007           | 0,978        |
| Δ LIP          | -0,056                | 0,809        | -0,109          | 0,658        |
| Δ MUFA         | -0,068                | 0,768        | 0,025           | 0,919        |
| Δ Fibras       | -0,229                | 0,317        | 0,042           | 0,866        |
| Δ Selênio      | -0,099                | 0,670        | -0,157          | 0,521        |

IMC, índice de massa corporal; PC, perímetro da cintura; PQ, perímetro do quadril; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; PUFA, ácido graxo poliinsaturado; KCAL, quilocalorias; CHO, carboidrato; LIP, lipídio; MUFA, ácido graxo monoinsaturado. Correlação de Pearson ou Spearman, conforme distribuição das variáveis \*p < 0,05.

**Tabela 5.** Correlação entre a variação de CML sérico, marcadores antropométricos, bioquímicos e componentes da dieta de acordo com o grupo experimental

| Variável         | Grupo controle (n=23) |              | Grupo CB (n=23) |       |
|------------------|-----------------------|--------------|-----------------|-------|
|                  | r                     | p            | r               | p     |
| Δ IMC            | -0,189                | 0,384        | -0,043          | 0,845 |
| Δ PC             | -0,381                | 0,081        | -0,087          | 0,692 |
| Δ PQ             | 0,51                  | 0,822        | 0,058           | 0,792 |
| Δ Gordura (kg)   | -0,428*               | <b>0,042</b> | -0,129          | 0,558 |
| Δ Gordura (%)    | -0,483*               | <b>0,020</b> | -0,050          | 0,822 |
| Δ Glicose        | 0,186                 | 0,396        | 0,386           | 0,069 |
| Δ Insulina       | -0,145                | 0,510        | 0,108           | 0,625 |
| Δ HOMA-IR        | -0,085                | 0,700        | 0,177           | 0,419 |
| Δ CT             | 0,132                 | 0,548        | 0,179           | 0,414 |
| Δ LDL            | -0,023                | 0,917        | 0,150           | 0,495 |
| Δ HDL            | 0,020                 | 0,927        | 0,104           | 0,637 |
| Δ TG             | -0,135                | 0,539        | 0,002           | 0,992 |
| Δ PUFA           | -0,360                | 0,109        | 0,007           | 0,978 |
| Δ Energia (Kcal) | -0,048                | 0,836        | -0,098          | 0,682 |
| Δ CHO            | -0,016                | 0,944        | -0,147          | 0,549 |
| Δ LIP            | -0,134                | 0,562        | 0,085           | 0,730 |
| Δ MUFA           | -0,125                | 0,590        | 0,165           | 0,499 |
| Δ Fibras         | -0,034                | 0,882        | -0,448          | 0,055 |
| Δ Selênio        | 0,022                 | 0,924        | -0,213          | 0,381 |

IMC, índice de massa corporal; PC, perímetro da cintura; PQ, perímetro do quadril; CT, colesterol total; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; PUFA, ácido graxo poliinsaturado; Kcal, quilocalorias; CHO, carboidrato; LIP, lipídio; MUFA, ácido graxo monoinsaturado. Correlação de Pearson ou Spearman, conforme distribuição das variáveis \*p < 0,05.

### AGEs da dieta

Após 8 semanas os AGEs alimentares não apresentaram redução significativa (Tabela 6). Ao relacionar a variação no consumo de dAGEs com a variação no consumo de componentes da dieta, foram obtidos diferentes associações. Inicialmente, nota-se uma significativa correlação positiva entre o consumo de AGEs com o consumo de energia (kcal) ( $r= 0,612$   $p= 0,015$ ), carboidrato ( $r= 0,701$   $p= 0,004$ ) e proteína ( $r= 0,522$   $p= 0,046$ ) no grupo controle. Já no grupo CB, curiosamente, observamos correlação positiva com o consumo de lipídios ( $r= 0,628$   $p= 0,012$ ), MUFA ( $r= 0,689$   $p= 0,004$ ) e PUFA ( $r= 0,635$   $p= 0,011$ ) (Tabela 7).

**Tabela 6.** Efeito da dieta com restrição calórica associada ao consumo ou não de castanha-do-brasil sobre os AGEs da dieta de acordo com o grupo experimental

|               | Grupo controle (n=15) |               | Grupo BN (n=15) |               | Linha de base<br>valor-p | Δ valor-p |
|---------------|-----------------------|---------------|-----------------|---------------|--------------------------|-----------|
|               | Baseline              | Δ             | Baseline        | Δ             |                          |           |
| AGEs da dieta | 658,0 (413,8)         | -38,8 (385,8) | 989,2 (388,4)   | -98,0 (358,8) | 0,430                    | 0,666     |

Os valores são médias (DP). Δ = avaliação final – linha de base. \* p 0,05 ou \*\* p ≤ 0,001 são diferenças significativas dentro do grupo (*teste t pareado*). Os p-valores basais e Δ p-valores referem-se à comparação entre os grupos (*teste t de Student*). Para variáveis diferentes entre os grupos na linha de base, Δ o valor de p foi obtido por meio da análise ANCOVA ajustada pelo valor basal.

**Tabela 7.** Correlação entre alterações na concentração de AGEs da dieta com componentes da dieta de acordo com o grupo experimental

| Variável       | Grupo controle (n=23) |              | Grupo CB (n=23) |              |
|----------------|-----------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                | r                     | p            | r               | p            |
| Δ KCAL         | 0,612*                | <b>0,015</b> | 0,374           | 0,170        |
| Δ CHO (g)      | 0,701**               | <b>0,004</b> | 0,259           | 0,352        |
| Δ LIP (g)      | 0,291                 | 0,293        | 0,628*          | <b>0,012</b> |
| Δ Proteína (g) | 0,522*                | <b>0,046</b> | 0,342           | 0,212        |
| Δ Fibra (g)    | 0,433                 | 0,107        | 0,461           | 0,083        |
| Δ MUFA (g)     | 0,23                  | 0,116        | 0,689**         | <b>0,004</b> |
| Δ PUFA (g)     | 0,72                  | 0,799        | 0,635*          | <b>0,011</b> |
| Δ Selênio (μg) | 0,39                  | 0,150        | 0,006           | 0,982        |

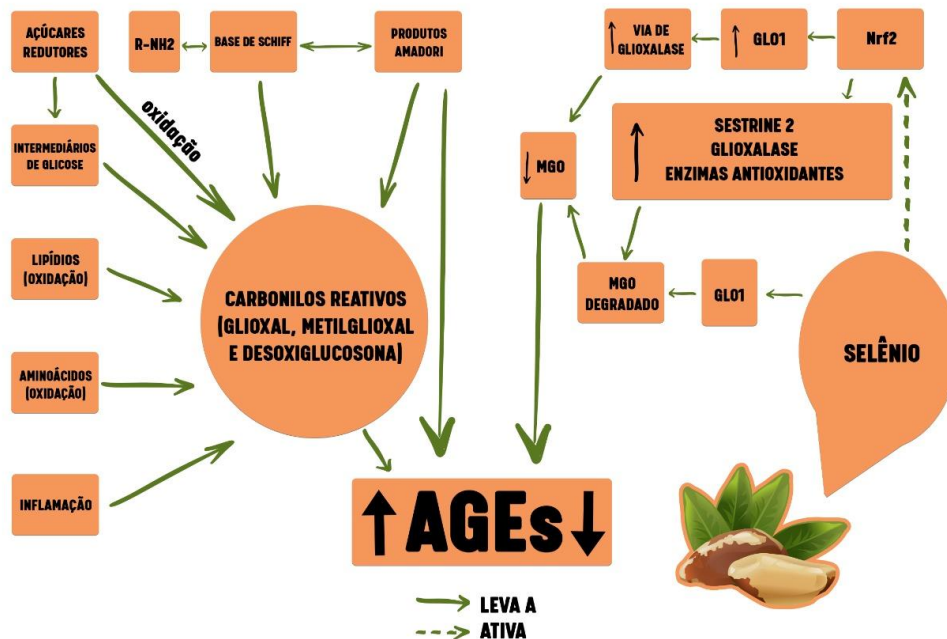
KCAL, quilocalorias; CHO, carboidrato; LIP, lipídio; MUFA, ácido graxo monoinsaturado; PUFA, ácido graxo poliinsaturado. Correlação de Pearson ou Spearman, conforme distribuição das variáveis \*p < 0,05 \*\*p < 0,01.

## 7. DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a investigar o efeito do consumo de castanha-do-brasil e dieta restrita em calorias nas concentrações séricas dos marcadores de glicação em mulheres adultas em risco cardiometabólico. O consumo diário de 8 g de castanha-do-brasil por 8 semanas associado a uma dieta restrita em calorias, reduziu o perímetro da cintura, uma variável antropométrica com robustez para mensurar risco cardiovascular (DESPRÉS, 2012). Se tratando de AGEs, notamos que 8 semanas de intervenção foram suficientes para apresentar redução plasmática de MGO no grupo CB. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que objetiva avaliar o efeito da castanha-do-brasil (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) somado a restrição calórica, nos marcadores de glicação e AGEs da dieta.

A castanha-do-brasil é rica em selênio (CARDOSO *et al.*, 2017), um mineral com potencial antioxidante, que pode ter influenciado no combate à produção de MGO. Apesar disso, sua composição também apresenta notável conteúdo de MUFA (VADIVEL; KUNYANGA; BIESALSKI, 2012). Alimentos ricos em lipídios, apresentam maior conteúdo de AGEs (URIBARRI *et al.*, 2003; VLASSARA *et al.*, 2002), o que explicaria o aumento de MUFA estar associado ao aumento de MGO.

Ao que tudo indica, a castanha-do-brasil é associada a uma ampla gama de benefícios para a saúde e melhora o status de selênio (CARDOSO *et al.*, 2017). A deficiência de selênio, aumenta a inflamação induzida pelo estresse oxidativo pela ativação do fator nuclear kappa B (NF-B). Durante o metabolismo das selenoproteínas, uma via que sugere o efeito antioxidante da castanha-do-brasil, pode estar relacionado ao aumento do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) (**Figura 1**). A via Nrf2 ativa a expressão de NAD (P) H desidrogenase [quinona] (NQO1) que estabiliza proteínas contra a degradação provocada pelo estresse oxidativo e também se associa a redução direta de superóxido e a redução de vitamina E (tocoferol) quinona e ubiquinona a formas antioxidantes (CARDOZO; STOCKLER-PINTO; MAFRA, 2016; MANGIAPANE; PESSIONE; PESSIONE, 2014; ROSS; SIEGEL, 2017) .



**Figura 1.** Rotas de formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e mecanismos de inibição de selênio na formação de AGEs. GLO1: glioxalase 1; MGO: metilglioxal; Nrf2: fator-2 relacionado ao fator eritróide 2. Fonte: Própria autora

Segundo Vlassara e Uribari (2004), a dieta moderna contribui para o aumento da concentração circulante de AGEs, sendo fonte de alimentos expostos ao cozimento ou processamento térmico. Alimentos de origem animal possuem elevada concentração quando expostos a métodos de cocção como assar, grelhar e fritar. Marinar o alimento em substâncias ácidas antes do preparo, diminui a geração de AGEs, assim como trocar o método de cocção, preferindo o cozimento (URIBARRI *et al.*, 2010). Outro aspecto importante para ser destacado são os alimentos que apresentam propriedades antiglicação e/ou antioxidantes. Embora não seja documentado um alimento com potencial anti-AGE, alguns compostos como selênio possuem efeito que sugere uma redução nos níveis circulantes de AGEs (CARDOZO; STOCKLER-PINTO; MAFRA, 2016). Na Figura 1, tal hipótese pode ser explicada pela ativação de Nrf2 quando os níveis de selênio estão adequados. Esta via aumenta a expressão de GLO1, regula positivamente sestrina2, glioxalase e outras enzimas antioxidantes, aumentando a degradação de MGO e consequentemente reduzindo a formação de AGEs (CHENG *et al.*, 2012; XUE *et al.*, 2012).

Ainda se tratando de AGEs da dieta, temos que não apenas alimentos ricos em lipídios apresentam altos níveis de AGEs, como também alimentos ricos em proteína e aqueles que sofrem reação de Maillard (URIBARRI *et al.*, 2003; VLASSARA *et al.*, 2002). Tal

composição, responderia ao efeito do consumo aumentado de macronutrientes estar associados a elevação de AGEs da dieta.

Nós acreditamos que a redução de tecido adiposo tenha resultado em menor expressão de sRAGE e assim, menor número de ligações com AGEs. Tal efeito poderia ser explicado pela capacidade do sRAGE em se ligar aos AGEs, assim como os receptores de AGEs (RAGEs) (MATAFOME *et al.*, 2017). Os RAGEs além de aumentarem a ativação de citocinas pró-inflamatórias, aumentam a ocorrência de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (NEEPER *et al.*, 1992; TANAKA *et al.*, 2000;). Citocinas pró-inflamatórias e ROS apresentam-se elevadas nos adipócitos, estando associadas ao excesso de gordura corporal (BULLÓ *et al.*, 2003; TRAYHURN, 2007). Tal efeito foi mostrado em um estudo clínico, realizado por Ribeiro *et al.*, (2021), em que houve redução no tecido adiposo visceral, de adultos que receberam farinha de yacon, juntamente com restrição calórica.

Além disso, o consumo de castanha-do-brasil associado a uma dieta restrita em calorias, pode ter resultado numa menor produção de insulina em virtude de uma alimentação normoglicêmica. Isso se deve ao efeito de uma dieta com restrição calórica, associada à saciedade promovida pelo consumo das castanha-do-brasil (ALMIRON-ROIG; CHEN; DREWNOWSKI, 2003).

Tal efeito poderia ter apresentado influência na expressão de sRAGE, uma vez que estados de hiperglicemia são condições que elevam a produção de AGEs endógenos e tendo em vista que o consumo excessivo de calorias exacerba o consumo de AGEs derivados da dieta (exógenos) (KELLOW; COUGHLAN, 2015). Entretanto, o aumento de sRAGE em condições normais de glicemia, pode ter sido uma resposta fisiológica. Apesar de sRAGE corresponder ao domínio extracelular de RAGE, estes são ausentes de domínios citosólicos e transmembrana e possuem então, a capacidade de se ligarem a ligantes pró-inflamatórios, como iscas, impedindo-os que alcancem os RAGEs e desempenhando um efeito protetor (HUDSON *et al.*, 2008; YONEKURA *et al.*, 2003).

Entretanto, há evidências de que os níveis de sRAGE aumentam em determinadas doenças, como doença renal, lesão pulmonar aguda e diabetes *mellitus* tipo 1, podendo corresponder também, a um biomarcador de estresse oxidativo (DOZIO *et al.*, 2018; LAZO *et al.*, 2015; POULSEN *et al.*, 2013; REBHOLZ *et al.*, 2015). Uma resposta para o aumento de sRAGE em condições patológicas, seria uma compensação antiinflamatória, em resposta ao dano tecidual. São necessários estudos posteriores para maior entendimento do mecanismo de sRAGE, visto que alguns autores defendem seu efeito protetor (PULLERITS *et al.*, 2006) e outros o associam com a exacerbação da inflamação (NAKAMURA *et al.*, 2007).

Um estudo transversal denominado ILERVAS, que envolveu 2646 indivíduos de meia idade sem diabetes tipo 2 e sem doenças cardiovasculares, mostrou que o consumo de nozes foi o único alimento da dieta mediterrânea que juntamente com a atividade física, apresentou redução nos AGEs subcutâneos, avaliados a partir da autofluorescência da pele (SÁNCHEZ *et al.*, 2020). Já um estudo cruzado randomizado, com a hipótese de que uma dieta rica em carne vermelha e grãos refinados aumentaria os AGEs fluorescentes, em comparação a uma dieta rica em laticínios, grãos integrais, nozes e legumes, não encontram diferença entre os grupos. Também neste estudo, CML não diferiu entre as duas dietas (KIM; KEOGH; CLIFTON, 2017). Estes resultados corroboram nossos achados mostrando que o tempo de exposição pode ser um fator importante. É possível considerar que um período mais longo, pudesse ter efeito na redução de CML e EGPs. Um ponto negativo do estudo foi não termos avaliado a forma de preparo de cada alimento, visto que o tratamento de calor possui influência na quantidade de AGEs presente no alimento (THORPE; BAYNES, 2002).

No entanto, apesar do tempo que pode ter sido insuficiente e da ausência de randomização entre os grupos, nosso estudo possui pontos fortes. Tratou-se de um estudo inovador, que avaliou a combinação entre restrição calórica e consumo de castanha-do-brasil. Além disso, foi um ensaio clínico, controlado, paralelo, realizado com mulheres adultas em risco cardiometabólico. Foram incluídas mulheres sem episódio infeccioso e sem uso de fármacos que pudessem afetar o apetite e metabolismo energético, além dos marcadores de inflamação. Foram quantificados não apenas marcadores de glicação sérica, como também os AGEs da dieta. Um ponto que nos permitiria resultados mais precisos seria a análise tecidual, visto que as concentrações séricas não refletem os AGEs totais presentes no organismo. Uma parcela dos AGEs, está ligada aos RAGEs presentes nas membranas dos tecidos como indicada por Ashraf *et al.*, (2015), porém, trata-se de uma técnica muito invasiva.

## 8. CONCLUSÃO

Uma dieta com restrição de 500 kcal acrescida do consumo de 8g de castanha-do-brasil por oito semanas, é capaz de reduzir o perímetro da cintura e diminuir a concentração plasmática de metilglioxal. Futuros estudos são necessários para avaliar a concentração de AGEs da dieta e de marcadores de glicação, levando em consideração o tratamento térmico dos alimentos e período de duração prolongado. Entretanto, os achados deste estudo sugerem que tanto a restrição calórica quanto o consumo de castanha-do-brasil, interferem na produção de AGEs endógenos, assim como nos AGEs exógenos. Sendo assim, acrescentar a castanha-do-brasil a rotina alimentar, traria benefícios quanto a prevenção de produção dos AGEs.

## REFERÊNCIAS

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Custos de Doenças Ligadas à Obesidade para o SUS**. Disponível em: <<https://abeso.org.br/custos-de-doencas-ligadas-a-obesidade-para-o-sus/>>.

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, p. 7–186, 2016.

ADACHI T., INOUE M., HARA H., MAEHATA E., SUZUKI S. Relationship of plasma extracellular-superoxide dismutase level with insulin resistance in type 2 diabetic patients. **Journal Endocrinol.** 181(3):413-7. Jun. 2004.

AFSHIN, A. et al. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 1, p. 278–288, jul. 2014.

AFSHIN, A. et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 393, n. 10184, p. 1958–1972, maio 2019.

AHMED, N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 67, n. 1, p. 3–21, jan. 2005.

ALCÂNTARA, D. B. et al. Selenium in Brazil nuts: An overview of agronomical aspects, recent trends in analytical chemistry, and health outcomes. **Food Chemistry**, v. 372, p. 131207, mar. 2022.

ALMIRON-ROIG, E.; CHEN, Y.; DREWNOWSKI, A. Liquid calories and the failure of satiety: how good is the evidence? **Obesity Reviews**, v. 4, n. 4, p. 201–212, nov. 2003.

AMATO, M. C. et al. Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, v. 33, n. 4, p. 920–922, abr. 2010.

AOAC. **Official Methods of Analysis of AOAC INTERNATIONAL**. 20. ed. [s.l: s.n.].

ASHRAF, J. M. et al. Quercetin as a finer substitute to aminoguanidine in the inhibition of glycation products. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 77, p. 188–192, jun. 2015a.

ASHRAF, J. MOHD. et al. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches. **IUBMB Life**, v. 67, n. 12, p. 897–913, dez. 2015b.

ASHRAF, J. MOHD. et al. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches. **IUBMB Life**, v. 67, n. 12, p. 897–913, dez. 2015c.

AUNE, D. et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **BMC Medicine**, v. 14, n. 1, p. 207, dez. 2016.

BASTA, G. et al. Advanced Glycation End Products Activate Endothelium Through Signal-Transduction Receptor RAGE. **Circulation**, v. 105, n. 7, p. 816–822, 19 fev. 2002.

BEDOGNI, G. et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. **BMC Gastroenterology**, v. 6, n. 1, p. 33, dez. 2006.

BEN-NOUN, L. L.; LAOR, A. Relationship of Neck Circumference to Cardiovascular Risk Factors. **Obesity Research**, v. 11, n. 2, p. 226–231, fev. 2003.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n. 1, p. 70–76, jul. 1996.

BHASKARAN, K. et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 12, p. 944–953, dez. 2018.

BIERHAUS, A. et al. Diabetes-Associated Sustained Activation of the Transcription Factor Nuclear Factor- $\kappa$ B. **Diabetes**, v. 50, n. 12, p. 2792–2808, 1 dez. 2001.

BLACKBURN, E. H.; EPEL, E. S.; LIN, J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. **Science**, v. 350, n. 6265, p. 1193–1198, 2015.

BOLLING, B. W.; MCKAY, D. L.; BLUMBERG, J. B. The phytochemical composition and antioxidant actions of tree nuts. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 19, n. 1, p. 117–23, 2010.

BRADFORD, M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, 7 maio 1976.

BRASIL. **Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico**. [s.l.: s.n.].

BRAY, G. A.; KIM, K. K.; WILDING, J. P. H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 7, p. 715–723, jul. 2017.

BRAZIL MINISTERIO DA SAUDE. **Vigitel Brasil 2019: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico**. [s.l.: s.n.].

BROWNLEE, M. The Pathobiology of Diabetic Complications. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615–1625, 1 jun. 2005.

BULLÓ, M. et al. Systemic Inflammation, Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor, and Leptin Expression. **Obesity Research**, v. 11, n. 4, p. 525–531, abr. 2003.

BURK, R. F.; HILL, K. E.; MOTLEY, A. K. Selenoprotein Metabolism and Function: Evidence for More than One Function for Selenoprotein P. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 5, p. 1517S–1520S, 1 maio 2003.

CAI, W. et al. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 39, p. 15888–15893, 25 set. 2012.

CARDOSO, B. R. et al. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. **Food Research International**, v. 100, p. 9–18, out. 2017a.

CARDOSO, B. R. et al. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. **Food Research International**, v. 100, p. 9–18, out. 2017b.

CARDOZO, L. F. M. F.; STOCKLER-PINTO, M. B.; MAFRA, D. Brazil nut consumption modulates Nrf2 expression in hemodialysis patients: A pilot study. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 7, p. 1719–1724, jul. 2016a.

CARDOZO, L. F. M. F.; STOCKLER-PINTO, M. B.; MAFRA, D. Brazil nut consumption modulates Nrf2 expression in hemodialysis patients: A pilot study. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 7, p. 1719–1724, jul. 2016b.

CAWTHON, R. M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. 3, p. e21–e21, fev. 2009.

CERÍT, Í. et al. Comparative study of functional properties of eight walnut (*Juglans regia* L.) genotypes. **Food Science and Technology**, v. 37, n. 3, p. 472–477, 25 maio 2017.

CERVANTES GRACIA, K.; LLANAS-CORNEJO, D.; HUSI, H. CVD and Oxidative Stress. **Journal of Clinical Medicine**, v. 6, n. 2, p. 22, fev. 2017.

CHEN, L. et al. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

CHEN, X.-F. et al. Receptor for advanced glycation end as drug targets in diabetes-induced skin lesion. **American journal of translational research**, v. 9, n. 2, p. 330–342, 2017.

CHEN, Y. et al. Blockade of Late Stages of Autoimmune Diabetes by Inhibition of the Receptor for Advanced Glycation End Products. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 2, p. 1399–1405, 15 jul. 2004.

CHENG, A.-S. et al. Resveratrol Upregulates Nrf2 Expression To Attenuate Methylglyoxal-Induced Insulin Resistance in Hep G2 Cells. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 36, p. 9180–9187, 12 set. 2012.

CHMELAR, J.; CHUNG, K.-J.; CHAVAKIS, T. The role of innate immune cells in obese adipose tissue inflammation and development of insulin resistance. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 109, n. 03, p. 399–406, 29 nov. 2013.

CHUNHIENG, T. et al. Study of Selenium Distribution in the Protein Fractions of the Brazil Nut, *Bertholletia excelsa*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 13, p. 4318–4322, 1 jun. 2004.

CNS. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. [s.l: s.n.].

COLPO, E. et al. A Single Consumption of High Amounts of the Brazil Nuts Improves Lipid Profile of Healthy Volunteers. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2013, p. 1–7, 2013.

- COMINETTI, C. et al. Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. **Nutrition**, v. 27, n. 9, p. 891–896, set. 2011.
- COSTA, M. A. DE C. et al. Acute consumption of a shake containing cashew and Brazil nuts did not affect appetite in overweight subjects: a randomized, cross-over study. **European Journal of Nutrition**, v. 60, n. 8, p. 4321–4330, 26 dez. 2021.
- COSTA, R. M. et al. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity. **Frontiers in Physiology**, v. 9, mar. 2018.
- DE KONING, L. et al. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. **European Heart Journal**, v. 28, n. 7, p. 850–856, 23 mar. 2007.
- DESPRÉS, J.-P. What Is “Metabolically Healthy Obesity”? From Epidemiology to Pathophysiological Insights. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 7, p. 2283–2285, 1 jul. 2012.
- DIETERICH, S. et al. Gene Expression of Antioxidative Enzymes in the Human Heart. **Circulation**, v. 101, n. 1, p. 33–39, jan. 2000.
- DOZIO, E. et al. Role of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Prognostic Factor for Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. 1–7, 15 out. 2018.
- DURAN-JIMENEZ, B. et al. Advanced Glycation End Products in Extracellular Matrix Proteins Contribute to the Failure of Sensory Nerve Regeneration in Diabetes. **Diabetes**, v. 58, n. 12, p. 2893–2903, 1 dez. 2009.
- FRASER, G. E. A Possible Protective Effect of Nut Consumption on Risk of Coronary Heart Disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 152, n. 7, p. 1416, jul. 1992.
- FURMAN, D. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature Medicine**, v. 25, n. 12, p. 1822–1832, dez. 2019.
- GADDE, K. M. et al. Obesity. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 1, p. 69–84, jan. 2018.

GAO, Y. et al. Dietary sugars, not lipids, drive hypothalamic inflammation. **Molecular Metabolism**, v. 6, n. 8, p. 897–908, ago. 2017.

GRASSELLI, G. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1574, abr. 2020.

GUALILLO, O.; GONZÁLEZ-JUANATEY, J. R.; LAGO, F. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 17, n. 8, p. 275–283, nov. 2007.

HARTOG, J. W. L. et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: Pathophysiology and clinical implications. **European Journal of Heart Failure**, v. 9, n. 12, p. 1146–1155, dez. 2007.

HENNING, C. et al. Extending the Spectrum of  $\alpha$ -Dicarbonyl Compounds in Vivo. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 41, p. 28676–28688, out. 2014.

HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 254–266, jan. 2017.

HILLS, A. P. et al. Small Changes' to Diet and Physical Activity Behaviors for Weight Management. **Obesity Facts**, v. 6, n. 3, p. 228–238, 2013.

HINGORJO, M. R.; QURESHI, M. A.; MEHDI, A. Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 62, n. 1, p. 36–40, jan. 2012.

HOFMANN, M. A. et al. RAGE Mediates a Novel Proinflammatory Axis. **Cell**, v. 97, n. 7, p. 889–901, jun. 1999.

HORI, O. et al. The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Is a Cellular Binding Site for Amphotericin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 43, p. 25752–25761, out. 1995.

HOU, L. et al. The effect of *Bertholletia excelsa* on body weight, cholesterol, and c-reactive protein: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 57, p. 102636, mar. 2021.

HSIANG, C. et al. Calf circumference and risk of cardiovascular disease. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 20, n. 12, p. 1133–1137, dez. 2020.

HUBERT, H. B. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 67, n. 5, p. 968–977, maio 1983.

HUDSON, B. I. et al. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 5, p. 1572–1580, 18 maio 2008.

IBARROLA-JURADO, N. et al. Cross-Sectional Assessment of Nut Consumption and Obesity, Metabolic Syndrome and Other Cardiometabolic Risk Factors: The PREDIMED Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, p. e57367, 27 fev. 2013.

INDEXBOX. **No Title**. Disponível em: <<https://www.indexbox.io/blog/Globalization-on-the-Brazil-Nut-Market/>>.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)**. [s.l.: s.n.].

JAKUS, V.; RIETBROCK, N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. **Physiological research**, v. 53, n. 2, p. 131–42, 2004.

JENSEN, M. D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25, p. 2985–3023, jul. 2014.

JENTZSCH, A. M. et al. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 20, n. 2, p. 251–256, jan. 1996.

JIANG, R. Nut and Peanut Butter Consumption and Risk of Type 2 Diabetes in Women. **JAMA**, v. 288, n. 20, p. 2554, 27 nov. 2002.

JOBST, K.; LAKATOS, A.; HORVÀTH, A. Glycohistones in diabetic human liver. **Clinica Chimica Acta**, v. 200, n. 2–3, p. 231–232, ago. 1991.

KAISER, K. A. et al. Increased fruit and vegetable intake has no discernible effect on weight loss: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 2, p. 567–576, 1 ago. 2014.

KALUPAHANA, N. S.; MOUSTAID-MOUSSA, N.; CLAYCOMBE, K. J. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 1, p. 26–34, fev. 2012.

KELLOW, N. J.; COUGHLAN, M. T. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 11, p. 737–759, nov. 2015.

KELLY, J. H.; SABATÉ, J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. **British Journal of Nutrition**, v. 96, n. S2, p. S61–S67, nov. 2006.

KILHOVD, B. K. et al. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. **Diabetes Care**, v. 22, n. 9, p. 1543–1548, 1 set. 1999.

KIM, Y.; KEOGH, J.; CLIFTON, P. Effects of Two Different Dietary Patterns on Inflammatory Markers, Advanced Glycation End Products and Lipids in Subjects without Type 2 Diabetes: A Randomised Crossover Study. **Nutrients**, v. 9, n. 4, p. 336, 29 mar. 2017.

KOLIAKI, C.; LIATIS, S.; KOKKINOS, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. **Metabolism**, v. 92, p. 98–107, mar. 2019.

KORDINAS, V.; IOANNIDIS, A.; CHATZIPANAGIOTOU, S. The Telomere/Telomerase System in Chronic Inflammatory Diseases. Cause or Effect? **Genes**, v. 7, n. 9, p. 60, set. 2016.

KOYAMA, Y. et al. High Serum Level of Pentosidine, an Advanced Glycation End Product (AGE), is a Risk Factor of Patients with Heart Failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 13, n. 3, p. 199–206, abr. 2007.

KWAIFA, I. K. et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 291, fev. 2020.

LACKEY, D. E. et al. Contributions of adipose tissue architectural and tensile properties toward defining healthy and unhealthy obesity. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 306, n. 3, p. E233–E246, 1 fev. 2014a.

LACKEY, D. E. et al. Contributions of adipose tissue architectural and tensile properties toward defining healthy and unhealthy obesity. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 306, n. 3, p. E233–E246, 1 fev. 2014b.

LAKATOS, A. THE EFFECT OF ETHANOL ON HISTONE GLYCATION IN DIABETIC RATS. **Alcohol and Alcoholism**, v. 35, n. 2, p. 145–147, 1 mar. 2000.

LAZO, M. et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and the risk for incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. **American Heart Journal**, v. 170, n. 5, p. 961–967, nov. 2015.

LI, Y. et al. The effect of Brazil nuts on selenium levels, Glutathione peroxidase, and thyroid hormones: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of King Saud University - Science**, v. 32, n. 3, p. 1845–1852, abr. 2020.

LI, Z.-Y.; WANG, P.; MIAO, C.-Y. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 38, n. 12, p. 888–896, dez. 2011.

LICHTENSTEIN, A. H. et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. **Circulation**, v. 114, n. 1, p. 82–96, 4 jul. 2006.

LOHMAN, TIMOTHY G; ROCHE, ALEX F; MARTORELL, R. **Anthropometrics standardization reference manual**. [s.l: s.n.].

LUE, L.-F. et al. Receptor for advanced glycation end products: its role in Alzheimer's disease and other neurological diseases. **Future Neurology**, v. 4, n. 2, p. 167–177, mar. 2009.

LUO, C. et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 1, p. 256–269, jul. 2014.

MALTA, D. C. et al. Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the Global Burden of Disease study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 3, p. 213–221, jun. 2017.

MANGIAPANE, E.; PESSIONE, A.; PESSIONE, E. Selenium and Selenoproteins: An Overview on Different Biological Systems. **Current Protein & Peptide Science**, v. 15, n. 6, p. 598–607, 8 jun. 2014.

MANNA, P.; JAIN, S. K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 13, n. 10, p. 423–444, dez. 2015.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. **European Journal of Biochemistry**, v. 47, n. 3, p. 469–474, set. 1974.

MATAFOME, P. et al. Methylglyoxal in Metabolic Disorders: Facts, Myths, and Promises. **Medicinal Research Reviews**, v. 37, n. 2, p. 368–403, mar. 2017.

MATTES, R. D.; KRIS-ETHERTON, P. M.; FOSTER, G. D. Impact of Peanuts and Tree Nuts on Body Weight and Healthy Weight Loss in Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 138, n. 9, p. 1741S-1745S, set. 2008.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–9, jul. 1985.

MECHANICK, J. I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Position Statement on Obesity and Obesity Medicine. **Endocrine Practice**, v. 18, n. 5, p. 642–648, set. 2012.

MERA, R.; THOMPSON, H.; PRASAD, C. How to calculate sample size for an experiment: a case-based description. **Nutr Neurosci**, v. 1, p. 87–91, 1998a.

MERA, R.; THOMPSON, H.; PRASAD, C. How to Calculate Sample Size for an Experiment: A Case-Based Description. **Nutritional Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 87–91, 13 jan. 1998b.

MILNE, G. L. et al. Quantification of F2-Isoprostanes in Biological Fluids and Tissues as a Measure of Oxidant Stress. *Em: [s.l: s.n.]*. p. 113–126.

MONNIER, V. M. Intervention against the Maillard reaction in vivo. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 419, n. 1, p. 1–15, nov. 2003.

MUNDSTOCK, E. et al. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis. **Obesity**, v. 23, n. 11, p. 2165–2174, nov. 2015.

Nathan C. Epidemic inflammation: pondering obesity. **Molecular Medicine**. 14(7-8):485-92, Jul-Aug 2008.

NAKAMURA, K. et al. Serum Levels of sRAGE, the Soluble Form of Receptor for Advanced Glycation End Products, Are Associated with Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes. **Molecular Medicine**, v. 13, n. 3–4, p. 185–189, 1 mar. 2007.

NEALE, E. P. et al. The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ Open**, v. 7, n. 11, p. e016863, nov. 2017.

NEEPER, M. et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 21, p. 14998–15004, jul. 1992.

NEGRE-SALVAYRE, A. et al. Hyperglycemia and Glycation in Diabetic Complications. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 12, p. 3071–3109, dez. 2009.

NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 10 abr. 2020.

ONORATO, J. M.; THORPE, S. R.; BAYNES, J. W. Immunohistochemical and ELISA Assays for Biomarkers of Oxidative Stress in Aging and Disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 854, n. 1 TOWARDS PROLO, p. 277–290, nov. 1998.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85–97, 21 fev. 2011.

PALMA-DURAN, S. A. et al. Serum levels of advanced glycation end-products (AGEs) and the decoy soluble receptor for AGEs (sRAGE) can identify non-alcoholic fatty liver disease in age-, sex- and BMI-matched normo-glycemic adults. **Metabolism**, v. 83, p. 120–127, jun. 2018.

PEREIRA, S. S.; ALVAREZ-LEITE, J. I. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Diabetes. **Current Obesity Reports**, v. 3, n. 4, p. 422–431, 23 dez. 2014.

PICHÉ, M.-E. et al. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 2, p. 103–113, jul. 2018.

- POULSEN, M. W. et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. **Food and Chemical Toxicology**, v. 60, p. 10–37, out. 2013.
- PULLERITS, R. et al. Soluble receptor for advanced glycation end products triggers a proinflammatory cytokine cascade via  $\beta 2$  integrin Mac-1. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 12, p. 3898–3907, dez. 2006.
- RABBANI, N.; THORNALLEY, P. J. Dicarbonyls linked to damage in the powerhouse: glycation of mitochondrial proteins and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v. 36, n. 5, p. 1045–1050, 1 out. 2008.
- RAJPATHAK, S. et al. Toenail Selenium and Cardiovascular Disease in Men with Diabetes. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 250–256, ago. 2005.
- REBHOLZ, C. M. et al. Association of plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and risk of kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 1, p. 77–83, jan. 2015.
- REIS, B. Z. et al. Brazil nut intake increases circulating miR-454-3p and miR-584-5p in obese women. **Nutrition Research**, v. 67, p. 40–52, jul. 2019.
- RIBEIRO, M. B. N. et al. Anthropogenic Landscape in Southeastern Amazonia: Contemporary Impacts of Low-Intensity Harvesting and Dispersal of Brazil Nuts by the Kayapó Indigenous People. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, p. e102187, 16 jul. 2014.
- Ribeiro PVM, Tavares JF, Costa MAC, Mattar JB, Alfenas RCG. Effect of reducing dietary advanced glycation end products on obesity-associated complications: a systematic review. **Nutr Rev.** ;77(10):725-734. 2019.
- RIBEIRO, P. V. DE M. et al. Effect of the consumption of yacon flour and energy-restricted diet on glycation markers, and association between these markers and factors linked to obesity in adults with excess body weight: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Nutrition**, v. 91–92, p. 111395, nov. 2021.
- RIBEIRO, P. V. M. et al. Effect of chronic consumption of pistachios ( *Pistacia vera* L. ) on glucose metabolism in pre-diabetics and type 2 diabetics: A systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 7, p. 1115–1123, abr. 2019.
- ROJAS, A. et al. The Emerging Role of the Receptor for Advanced Glycation End Products on Innate Immunity. **International Reviews of Immunology**, v. 33, n. 1, p. 67–80, 22 jan. 2014.

- ROLO, A. P.; PALMEIRA, C. M. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 212, n. 2, p. 167–178, abr. 2006.
- ROMERO-CORRAL, A. et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 6, p. 959–966, 19 jun. 2008.
- ROS, E. Health Benefits of Nut Consumption. **Nutrients**, v. 2, n. 7, p. 652–682, jun. 2010.
- ROS, E.; HU, F. B. Consumption of Plant Seeds and Cardiovascular Health. **Circulation**, v. 128, n. 5, p. 553–565, jul. 2013.
- ROS, E.; MATAIX, J. Fatty acid composition of nuts – implications for cardiovascular health. **British Journal of Nutrition**, v. 96, n. S2, p. S29–S35, 19 nov. 2006.
- ROSS, D.; SIEGEL, D. Functions of NQO1 in Cellular Protection and CoQ10 Metabolism and its Potential Role as a Redox Sensitive Molecular Switch. **Frontiers in Physiology**, v. 8, 24 ago. 2017.
- ROSS, R. et al. Exercise-Induced Reduction in Obesity and Insulin Resistance in Women: a Randomized Controlled Trial. **Obesity Research**, v. 12, n. 5, p. 789–798, maio 2004.
- SABATÉ, J.; ANG, Y. Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 5, p. 1643S-1648S, maio 2009.
- SALAHUDDIN, P.; RABBANI, G.; KHAN, R. The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: a therapeutic approach. **Cellular and Molecular Biology Letters**, v. 19, n. 3, 1 jan. 2014.
- SÁNCHEZ, E. et al. Mediterranean diet, physical activity and subcutaneous advanced glycation end-products' accumulation: a cross-sectional analysis in the ILERVAS project. **European Journal of Nutrition**, v. 59, n. 3, p. 1233–1242, 7 abr. 2020.
- SANDERS, J. L.; NEWMAN, A. B. Telomere Length in Epidemiology: A Biomarker of Aging, Age-Related Disease, Both, or Neither? **Epidemiologic Reviews**, v. 35, n. 1, p. 112–131, jan. 2013.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, jun. 2011.

SILVA MENEGUELLI, T. et al. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 71, n. 6, p. 678–692, ago. 2020.

SILVEIRA, B. K. S. et al. Effect of chronic consumption of nuts on oxidative stress: a systematic review of clinical trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1–12, out. 2020.

SILVEIRA, B. K. S. et al. Effect of chronic consumption of nuts on oxidative stress: a systematic review of clinical trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 3, p. 726–737, 4 fev. 2022.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SINGH, V. P. et al. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. **The Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 18, n. 1, p. 1, 2014.

SMITH, K. B.; SMITH, M. S. Obesity Statistics. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 43, n. 1, p. 121–135, mar. 2016.

STEVENSON, J. L.; CLEVINGER, H. C.; COOPER, J. A. Hunger and satiety responses to high-fat meals of varying fatty acid composition in women with obesity. **Obesity**, v. 23, n. 10, p. 1980–1986, out. 2015.

TAN, S. Y.; DHILLON, J.; MATTES, R. D. A review of the effects of nuts on appetite, food intake, metabolism, and body weight. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. suppl\_1, p. 412S-422S, 1 jul. 2014.

TANAKA, N. et al. The Receptor for Advanced Glycation End Products Is Induced by the Glycation Products Themselves and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  through Nuclear Factor- $\kappa$ B, and by 17 $\beta$ -Estradiol through Sp-1 in Human Vascular Endothelial Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 33, p. 25781–25790, ago. 2000.

THOMSEN, C. et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 6, p. 1135–1143, 1 jun. 1999.

THORNALLEY, P. J. Dicarbonyl Intermediates in the Maillard Reaction. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1043, n. 1, p. 111–117, jun. 2005.

THORPE, S. R.; BAYNES, J. W. CML: a brief history. **International Congress Series**, v. 1245, p. 91–99, nov. 2002.

TRAYHURN, P. Adipocyte biology. **Obesity Reviews**, v. 8, n. s1, p. 41–44, mar. 2007.

TRUMBO, P. et al. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 102, n. 11, p. 1621–1630, nov. 2002.

URIBARRI, J. et al. Restriction of Dietary Glycotoxins Reduces Excessive Advanced Glycation End Products in Renal Failure Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 3, p. 728–731, mar. 2003a.

URIBARRI, J. et al. Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 3, p. 532–538, set. 2003b.

URIBARRI, J. et al. Diet-Derived Advanced Glycation End Products Are Major Contributors to the Body's AGE Pool and Induce Inflammation in Healthy Subjects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1043, n. 1, p. 461–466, jun. 2005.

URIBARRI, J. et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 6, p. 911- 916.e12, jun. 2010a.

URIBARRI, J. et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 6, p. 911- 916.e12, jun. 2010b.

VADIVEL, V.; KUNYANGA, C. N.; BIESALSKI, H. K. Health benefits of nut consumption with special reference to body weight control. **Nutrition**, v. 28, n. 11–12, p. 1089–1097, nov. 2012.

VALENCIA, J. V et al. Advanced glycation end product ligands for the receptor for advanced glycation end products: biochemical characterization and formation kinetics. **Analytical Biochemistry**, v. 324, n. 1, p. 68–78, jan. 2004.

VAN HEIJST, J. W. J. et al. Advanced Glycation End Products in Human Cancer Tissues: Detection of N ε -(Carboxymethyl)lysine and Argpyrimidine. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1043, n. 1, p. 725–733, jun. 2005.

VASSALLE, C.; MALTINTI, M.; SABATINO, L. Targeting Oxidative Stress for Disease Prevention and Therapy: Where Do We Stand, and Where Do We Go from Here. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2653, jun. 2020.

Vlassara H, Striker GE. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. **Nat Rev Endocrinol**. 7(9):526-539. May. 2011.

VCLASSARA, H. et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 24, p. 15596–15601, 26 nov. 2002.

VCLASSARA, H. et al. Protection against Loss of Innate Defenses in Adulthood by Low Advanced Glycation End Products (AGE) Intake: Role of the Antiinflammatory AGE Receptor-1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4483–4491, 1 nov. 2009.

WELENDORF, C. et al. Obesity, weight loss, and influence on telomere length: New insights for personalized nutrition. **Nutrition**, v. 66, p. 115–121, out. 2019.

**WHO. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation.** Disponível em:

<[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>

**WHO. Noncommunicable diseases.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>

**WHO. Obesity and overweight.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>

**WHO. A different scale: Global action to address obesity.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/05/24/default-calendar/a-different-scale-global-action-to-address-obesity>>.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION et al. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 20, p. 2191–4, nov. 2013.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki. **JAMA**, v. 310, n. 20, p. 2191, 27 nov. 2013.

WU, H.; BALLANTYNE, C. M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. **Circulation Research**, v. 126, n. 11, p. 1549–1564, maio 2020.

XIAO, Y. et al. Effects of nut consumption on selected inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition**, v. 54, p. 129–143, out. 2018.

XUE, M. et al. Transcriptional control of glyoxalase 1 by Nrf2 provides a stress-responsive defence against dicarbonyl glycation. **Biochemical Journal**, v. 443, n. 1, p. 213–222, 1 abr. 2012.

YONEKURA, H. et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. **Biochemical Journal**, v. 370, n. 3, p. 1097–1109, 15 mar. 2003.

ZONG, H. et al. Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Müller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE). **Diabetologia**, v. 53, n. 12, p. 2656–2666, 12 dez. 2010.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Sra. está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “Efeito do consumo diário de castanha-do-brasil (*Bertholetia excelsa* H.B.K) sobre redução do peso e composição corporal, metabolismo energético, apetite, ingestão alimentar, reguladores metabólicos e marcadores genéticos”. Nesta pesquisa nós pretendemos avaliar o efeito de uma dieta reduzida em calorias associada ou não ao consumo diário de amêndoas de castanha-do-brasil sobre a perda de peso e regulação metabólica em mulheres adultas com excesso de peso e risco cardiometabólico. O motivo que nos leva a estudar a castanha-do-brasil é o grande valor nutricional desse alimento e seus prováveis benefícios para a saúde.

Esse estudo terá duração de 8 semanas e a coleta dos dados será realizada ao início, durante e ao final do estudo. Ao longo desse período a Sra. seguirá uma dieta reduzida em calorias, a qual poderá ou não ser acompanhada da ingestão de castanha-do-brasil, que será fornecida quinzenalmente pelos pesquisadores. Além disso, enquanto participar do estudo a Sra. deverá manter o nível de atividade física habitual e evitar o consumo de bebida alcoólica.

Ao iniciar e ao finalizar sua participação no estudo, a Sra. deverá comparecer ao laboratório em uma ocasião, onde será realizado o teste de permeabilidade intestinal e as demais avaliações do estudo. Em ambos os dias (inicial e final) será necessário a realização de jejum noturno de 10-12 horas. No dia em que comparecer ao laboratório, será realizada a coleta de sangue em jejum e sem seguida será realizado o teste de permeabilidade intestinal, onde a Sra. fará a ingestão de uma bebida contendo açúcares.

Nesse dia também será realizada a avaliação do peso, altura, gordura corporal. Nessa ocasião, como parte dos procedimentos da pesquisa, a Sra. responderá a questionários estruturados contendo perguntas sobre sua história clínica e socioeconômica, hábitos alimentares, nível de atividade física, comportamento frente ao alimento e qualidade do sono, com tempo e aplicação previsto em 1 hora. Ademais, as amostras de fezes deverão ser entregues ao início e ao final do estudo, em um dia de sua escolha. A partir dos dados e amostras coletadas durante o estudo, serão realizadas análises sanguíneas completas, avaliação de micro-organismos intestinais e atividade de genes relacionados com inflamação, estresse oxidativo e metabolismo.

Todos os procedimentos invasivos indispensáveis ao estudo serão realizados por profissionais treinados, minimizando ao máximo eventuais riscos e desconfortos. A coleta de sangue será realizada por um técnico em enfermagem, utilizando apenas materiais descartáveis, sendo possível uma sensação incômoda ou dolorida na hora de inserir a agulha e formação de hematomas no local da entrada da agulha algumas horas após o teste. O técnico em enfermagem será orientado a ser o mais preciso possível para evitar estes incômodos. No caso de eventuais complicações no momento da punção venosa, serão prestados os primeiros socorros no local pelo técnico em enfermagem e, caso haja necessidade, a Sra. será encaminhada para a Divisão de Saúde para demais cuidados. O uso da bioimpedância elétrica para avaliação da gordura corporal é desaconselhado a pessoas que possuam marca-passos ou quaisquer aparelhos eletrônicos semelhantes, pinos, placas metálicas e gestantes. Na ausência dessas restrições, a realização do exame de bioimpedância elétrica não está associada a prejuízos à saúde. Os alimentos fornecidos no estudo serão elaborados com matéria prima de boa procedência e qualidade, os quais serão bem acondicionados visando manutenção da qualidade nutricional e microbiológica.

Para evitar qualquer tipo de constrangimento no momento da aferição das medidas e preservar a sua privacidade a avaliação antropométrica será realizada em uma sala fechada, silenciosa, por um profissional treinado. Durante a aplicação dos questionários, a Sra. poderá deixar de responder a uma ou a um conjunto de perguntas caso sinta-se constrangida, sem que isso traga qualquer alteração na relação de tratamento por parte dos pesquisadores. Da mesma forma, as amostras biológicas de fezes e urina serão coletadas e entregues em frascos adequados, fornecidos pelos pesquisadores, e sem identificação nominal.

Quanto aos benefícios, a Sra. terá seu estado nutricional avaliado e receberá um plano alimentar individualizado, visando a redução de peso corporal. Além disso, tanto o consumo de castanhas quanto a dieta restrita em calorias estão associados a benefícios à saúde. Ainda, a Sra. terá acesso aos seus dados de avaliação antropométrica, composição corporal e exames bioquímicos. Ao final do estudo, a Sra. receberá um novo plano alimentar individualizado, visando a manutenção de hábitos alimentares saudáveis e a adequação dos marcadores bioquímicos que se apresentarem fora dos níveis de normalidade.

Para participar deste estudo a Sra. não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, diante de eventuais danos, identificados e comprovados, decorrentes da pesquisa, a Sra. tem assegurado o direito à indenização. A Sra. tem garantida plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem necessidade de comunicado prévio. A sua participação é voluntária e a recusa em

participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que a Sra. é atendida pelos pesquisadores. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. A Sra. não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar. Seu nome ou o material que indique sua participação não serão liberados sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no “Laboratório de Metabolismo Energético e de Composição Corporal (LAMECC - UFV)” e a outra será fornecida à Sra.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de “cinco anos” após o término da pesquisa. Depois desse tempo, os mesmos, serão destruídos.

Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade, atendendo à legislação brasileira, em especial, à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e utilizarão as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, contato \_\_\_\_\_, fui informada dos objetivos da pesquisa **“Efeito do consumo diário de castanha-do-brasil (*Bertholetia excelsa* H.B.K) sobre redução do peso e composição corporal, metabolismo energético, apetite, ingestão alimentar, reguladores metabólicos e marcadores genéticos”** de maneira clara e detalhada, e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo o em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

**Pesquisadores Responsáveis:**

Dra. Josefina Bressan – (31) 36125220

Dra. Helen Hermana Miranda Hermsdorff – (31) 36125220

Alessandra Silva – (32) 984547578

Brenda Kelly Souza Silveira – (31) 36125220

**Endereço:** Av. P.H. Rolfs s/n. Laboratório de Metabolismo Energético e Composição Corporal (LAMECC), Departamento de Nutrição e Saúde, Centro de Ciências Biológicas II, sala 50, 6º andar. Campus Universitário. Viçosa/MG.

**Telefone:** (31) 36125220

**E-mail:** castanhasbrasileiras@gmail.com

**Em caso de discordância ou irregularidades sob o aspecto ético desta pesquisa, a Sra. poderá consultar:**

CEP/UFV – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Universidade Federal de Viçosa

Edifício Arthur Bernardes, piso inferior

Av. PH Rolfs, s/n – Campus Universitário

Cep: 36570-900 Viçosa/MG

Telefone: (31) 3612-2316

E-mail: cep@ufv.br

www.cep.ufv.br

Viçosa, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Assinatura do Participante

---

Assinatura do Pesquisador

## APÊNDICE B: Registro de Consumo de Castanhas

### FORMULÁRIO: REGISTRO DE CONSUMO DE CASTANHAS

|  |                           |                 |                           |
|--|---------------------------|-----------------|---------------------------|
| Nome: _____                                  |                           | ID: _____       |                           |
| Data de início da intervenção ____/____/____ |                           |                 |                           |
| <b>SEMANA 1</b>                              |                           | <b>SEMANA 2</b> |                           |
| <b>DIA</b>                                   | <b>Horário de consumo</b> | <b>DIA</b>      | <b>Horário de consumo</b> |
| Dia 1  |                           | Dia 1           |                           |
| Dia 2  |                           | Dia 2           |                           |
| Dia 3  |                           | Dia 3           |                           |
| Dia 4  |                           | Dia 4           |                           |
| Dia 5  |                           | Dia 5           |                           |
| Dia 6  |                           | Dia 6           |                           |
| Dia 7  |                           | Dia 7           |                           |
| <b>SEMANA 3</b>                              |                           | <b>SEMANA 4</b> |                           |
| <b>DIA</b>                                   | <b>Horário de consumo</b> | <b>DIA</b>      | <b>Horário de consumo</b> |
| Dia 1  |                           | Dia 1           |                           |
| Dia 2  |                           | Dia 2           |                           |
| Dia 3  |                           | Dia 3           |                           |
| Dia 4  |                           | Dia 4           |                           |
| Dia 5  |                           | Dia 5           |                           |
| Dia 6  |                           | Dia 6           |                           |
| Dia 7  |                           | Dia 7           |                           |
| <b>SEMANA 5</b>                              |                           | <b>SEMANA 6</b> |                           |
| <b>DIA</b>                                   | <b>Horário de consumo</b> | <b>DIA</b>      | <b>Horário de consumo</b> |
| Dia 1  |                           | Dia 1           |                           |
| Dia 2  |                           | Dia 2           |                           |
| Dia 3  |                           | Dia 3           |                           |
| Dia 4  |                           | Dia 4           |                           |
| Dia 5  |                           | Dia 5           |                           |
| Dia 6  |                           | Dia 6           |                           |
| Dia 7  |                           | Dia 7           |                           |
| <b>SEMANA 7</b>                              |                           | <b>SEMANA 8</b> |                           |
| <b>DIA</b>                                   | <b>Horário de consumo</b> | <b>DIA</b>      | <b>Horário de consumo</b> |
| Dia 1  |                           | Dia 1           |                           |
| Dia 2  |                           | Dia 2           |                           |
| Dia 3  |                           | Dia 3           |                           |
| Dia 4  |                           | Dia 4           |                           |
| Dia 5  |                           | Dia 5           |                           |
| Dia 6  |                           | Dia 6           |                           |
| Dia 7  |                           | Dia 7           |                           |

## APÊNDICE C: Recordatório Alimentar de 24 Horas

ESTUDO  
castanhas brasileiras

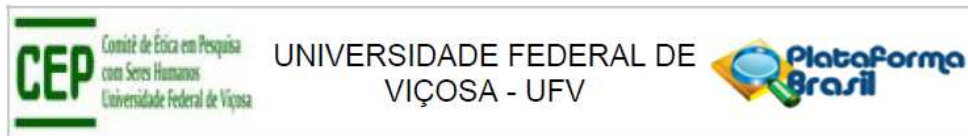
### REGISTRO ALIMENTAR

|   |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| <b>I. IDENTIFICAÇÃO</b>                                       |  |                           |
| Data de aplicação: ___/___/___ Pesquisador responsável: _____ |  |                           |
| Iniciais (nome): _____  |  | Grupo: _____ N° ID: _____ |

|   |                  |                       |                  |
|---|------------------|-----------------------|------------------|
| Data: ___/___/___ ( ) seg ( ) ter ( ) qua ( ) qui ( ) sex ( ) sáb ( ) dom |                  |                       |                  |
|   | <b>ALIMENTOS</b> | <b>MEDIDA CASEIRA</b> | <b>QUANT (g)</b> |
| <b>Horário:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Local:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Horário:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Local:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Horário:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Local:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Horário:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Local:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Horário:</b>   |                  |                       |                  |
| <b>Local:</b>   |                  |                       |                  |

## ANEXOS

### ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo Castanhas Brasileiras

**Pesquisador:** Josefina Bressan

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 92004818.0.0000.5153

**Instituição Proponente:** Departamento de Nutrição e Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.832.601

##### Apresentação do Projeto:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente à Área Temática: Ciências da Saúde

Conforme resumo apresentado no formulário online da Plataforma:

Estudos epidemiológicos têm demonstrado consistentemente os efeitos benéficos à saúde atribuídos ao consumo de amêndoas, contudo, poucos estudos clínicos randomizados controlados têm sido conduzidos com o objetivo de investigar esses efeitos. A castanha de caju (*Anacardium occidentale* L.) e a castanha-do-brasil (*Bertholetia excelsa* H.B.K), são excelentes fontes de nutrientes e fazem parte da cultura alimentar brasileira, apesar disso, integram o grupo das nuts menos estudadas. Dessa forma, o presente trabalho propõe o desenvolvimento de um estudo clínico de intervenção nutricional o qual fornecerá diariamente por oito semanas amêndoas de castanhas brasileiras a mulheres com excesso de peso e risco cardiometabólico. As voluntárias serão distribuídas aleatoriamente em três grupos experimentais paralelos: Grupo controle: Restrição calórica (- 500 kcal/dia) sem consumo de amêndoas (n= 26); Grupo teste 1: Restrição calórica (-500 kcal/dia) + mix de amêndoas de castanhas brasileiras (30g de castanha de caju + 15g castanha-do-Brasil) (n= 26); Grupo teste 2: Restrição calórica (-500 kcal/dia) + amêndoas de castanha do-Brasil (15g castanha-do-Brasil) (n= 26) e serão avaliados os efeitos do consumo das amêndoas sobre o risco cardiometabólico, composição corporal, metabolismo energético,

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.832.801

|   |                          |                        |                  |        |
|---|--------------------------|------------------------|------------------|--------|
| Investigador  | PROJETO_DE_PESQUISA.docx | 20/06/2018<br>17:12:47 | Josefina Bressan | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_CEP.docx            | 20/06/2018<br>17:12:09 | Josefina Bressan | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VICOSA, 21 de Agosto de 2018

Assinado por:

**Maria da Conceição Aparecida Pereira Zolnier**  
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
 Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900  
 UF: MG Município: VICOSA  
 Telefone: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

## ANEXO B: Questionário de Sintomas Gastrointestinais

### ESTUDO castanhas brasileiras

#### QUESTIONÁRIO: SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

**I. IDENTIFICAÇÃO**  
 Iniciais (nome): \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_ N° ID: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**1.** Como está o seu estado geral de saúde hoje?  
 ( ) Muito bom ( ) Bom ( ) Razoável ( ) Ruim

**2.** Como está o seu estado geral de saúde comparado ao dia de ontem?  
 ( ) Melhor ( ) O mesmo ( ) Pior ( ) Muito pior

**3.** Por favor, registre quaisquer sintomas que você **apresente apenas hoje**.  
 (marque cada sintoma experimentado).

|          |  |
|----------|--|
| Ausente  | Eu não tive esse sintoma   |
| Suave    | Eu tive esse sintoma ocasionalmente, mas na verdade não me incomodou |
| Moderado | Eu tive esse sintoma algumas vezes, isso me incomodou um pouco       |
| Grave    | Eu tive esse sintoma muitas vezes, isso me incomodou muito           |

| Sintomas                                       | Ausente | Suave | Moderado | Grave |
|--|---------|-------|----------|-------|
| Você sentiu náuseas (vontade de vomitar) hoje? |         |       |          |       |
| Você chegou a vomitar hoje?                    |         |       |          |       |
| Você teve azia (queimação) hoje?               |         |       |          |       |
| Você teve abdominal hoje?                      |         |       |          |       |
| Você teve dor de cabeça hoje?                  |         |       |          |       |
| Você esteve sem fôlego hoje?                   |         |       |          |       |
| Você teve diarreia hoje?                       |         |       |          |       |

**4.** Se você experimentou os seguintes sintomas, **como descreveria a intensidade?** (Por favor

| Intensidade      | Suave | Moderado | Grave |
|------------------|-------|----------|-------|
| Náusea           |       |          |       |
| Azia (queimação) |       |          |       |
| Dor abdominal    |       |          |       |

**5.** Se você experimentou os sintomas abaixo, **como descreveria o inconveniente (incômodo)?** (Por favor marque uma caixa para cada sintoma experimentado

| Incômodo         | Suave | Moderado | Grave |
|------------------|-------|----------|-------|
| Náusea           |       |          |       |
| Azia (queimação) |       |          |       |
| Dor abdominal    |       |          |       |

**6.** Se ocorrerem, quanto tempo duraram os seguintes sintomas?

|                  |                     |
|------------------|---------------------|
| Náusea           | ____ horas ____ min |
| Azia (queimação) | ____ horas ____ min |
| Dor abdominal    | ____ horas ____ min |

**7.** Se ocorrerem, especifique quantas vezes você experimentou os seguintes sintomas hoje?

|                  |             |
|------------------|-------------|
| Náusea           | _____ vezes |
| Azia (queimação) | _____ vezes |
| Dor abdominal    | _____ vezes |

**8.** Quantos vezes você evacuou hoje? \_\_\_\_\_ vezes  
 Isso é normal para você? ( ) Não ( ) Sim

**9.** Você acredita que os seus sintomas provavelmente estão associados com o consumo do shake, se não, por favor, descreva por que.

( ) Não, porquê: \_\_\_\_\_  
 ( ) Sim

## ANEXO C: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

ESTUDO  
castanhas brasileiras

### QUESTIONÁRIO: IPAC CURTO (Folha 1/2)

#### I. IDENTIFICAÇÃO

Data de aplicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Iniciais (nome): \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_ Nº ID: \_\_\_\_\_

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por **pelo menos 10 minutos contínuos** em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia?**

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias \_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por **pelo menos 10 minutos contínuos**, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia?**

horas: \_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_

## ANEXO D: Questionário sobre o comportamento alimentar

### ESTUDO castanhas brasileiras

#### QUESTIONÁRIO: TFO-21 (Folha 1/2)

|                                       |                                |              |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| <b>I. IDENTIFICAÇÃO</b>               |                                |              |
| Data de aplicação: ____ / ____ / ____ | Pesquisador responsável: _____ |              |
| Iniciais (nome): _____                | Grupo: _____                   | Nº ID: _____ |

**Esta seção contém declarações e perguntas sobre hábitos alimentares e sensação de fome.**

**Leia cuidadosamente cada declaração e responda marcando a alternativa que melhor se aplica a você.**

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>1.</b> Eu deliberadamente consumo pequenas porções para controlar meu peso.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>2.</b> Eu começo a comer quando me sinto ansioso.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>3.</b> Às vezes, quando começo a comer, parece-me que não conseguirei parar.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>4.</b> Quando me sinto triste, frequentemente como demais.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>5.</b> Eu não como alguns alimentos porque eles me engordam.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>6.</b> Estar com alguém que está comendo, me dá frequentemente vontade de comer também.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> | <p><b>7.</b> Quando me sinto tenso ou estressado, frequentemente sinto que preciso comer.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>8.</b> Frequentemente sinto tanta fome que meu estômago parece um poço sem fundo.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>9.</b> Eu sempre estou com tanta fome, que me é difícil parar de comer antes de terminar toda a comida que está no prato.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>10.</b> Quando me sinto solitário (a), me consolo comendo.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>11.</b> Eu conscientemente me controlo nas refeições para evitar ganhar peso.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> <p><b>12.</b> Quando sinto o cheiro de um bife grelhado ou de um pedaço succulento de carne, acho muito difícil evitar de comer, mesmo que eu tenha terminado de comer há muito pouco tempo.</p> <p>( ) Totalmente verdade<br/>( ) Verdade, na maioria das vezes<br/>( ) Falso, na maioria das vezes<br/>( ) Totalmente falso</p> |
|--|---|

**ESTUDO**  
**castanhas brasileiras**

**QUESTIONÁRIO:TFQ-2I (Folha 2/2)**

**I. IDENTIFICAÇÃO**

Data de aplicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Iniciais (nome): \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_ N° ID: \_\_\_\_\_

**13.** Estou sempre com fome o bastante para comer a qualquer hora.

- ( ) Totalmente verdade  
( ) Verdade, na maioria das vezes  
( ) Falso, na maioria das vezes  
( ) Totalmente falso

**17.** O quanto frequentemente você evita “estocar” (ou se aprovisionar de) comidas tentadoras?

- ( ) Quase nunca  
( ) Raramente  
( ) Frequentemente  
( ) Quase sempre

**14.** Se eu me sinto nervoso (a), tento me acalmar comendo.

- ( ) Totalmente verdade  
( ) Verdade, na maioria das vezes  
( ) Falso, na maioria das vezes  
( ) Totalmente falso

**18.** O quanto você estaria disposto (a) a fazer um esforço para comer menos do que deseja?

- ( ) Não estou disposto (a)  
( ) Estou um pouco disposto (a)  
( ) Estou relativamente bem-disposto (a)  
( ) Estou muito disposto (a)

**15.** Quando vejo algo que me parece muito delicioso, eu frequentemente fico com tanta fome que tenho que comer imediatamente.

- ( ) Totalmente verdade  
( ) Verdade, na maioria das vezes  
( ) Falso, na maioria das vezes  
( ) Totalmente falso

**19.** Você comete excessos alimentares, mesmo quando não está com fome?

- ( ) Nunca  
( ) Raramente  
( ) Às vezes  
( ) Pelo menos 1 vez por semana

**16.** Quando me sinto depressivo (a), eu quero comer.

- ( ) Totalmente verdade  
( ) Verdade, na maioria das vezes  
( ) Falso, na maioria das vezes  
( ) Totalmente falso

**20.** Com qual frequência você fica com fome?

- ( ) Somente nos horários das refeições  
( ) Às vezes entre as refeições  
( ) Frequentemente entre as refeições  
( ) Quase sempre

**21.** Em uma escala de 1 a 8, onde 1 significa nenhuma restrição alimentar, e 8 significa restrição total, qual número você daria para si mesmo?

