

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

CÁSSIA SURAMA OLIVEIRA DA SILVA

**INTERVENÇÃO COM FIBRAS DIETÉTICAS MISTAS EM METABÓLITOS DE
HDL, HDL-C DO SORO E VALORES PRESSÓRICOS EM MULHERES
HIPERTENSAS E NORMOTENSAS COM EXCESSO DE PESO**

João Pessoa

2024

CÁSSIA SURAMA OLIVEIRA DA SILVA

**INTERVENÇÃO COM FIBRAS DIETÉTICAS MISTAS EM METABÓLITOS DE
HDL, HDL-C DO SORO E VALORES PRESSÓRICOS EM MULHERES
HIPERTENSAS E NORMOTENSAS COM EXCESSO DE PESO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Nutrição do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal da Paraíba em cumprimento
aos requisitos para obtenção do título de Doutor(a) em
Ciências da Nutrição.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria José de Carvalho Costa

João Pessoa

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586i Silva, Cassia Surama Oliveira da.

Intervenção com fibras dietéticas mistas em metabólitos de HDL, HDL-C do soro e valores pressóricos em mulheres hipertensas e normotensas com excesso de peso / Cassia Surama Oliveira da Silva. - João Pessoa, 2024.

104 f. : il.

Orientação: Maria José de Carvalho Costa.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Hipertensão arterial - Mulheres. 2. Obesidade - Mulheres. 3. Fibra alimentar - Metabólito. 4. Metabólito - HDL-C do soro. 5. Metabolômica. I. Costa, Maria José de Carvalho. II. Título.

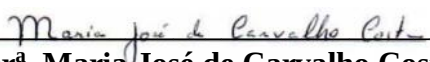
UFPB/BC

CDU 616.12-008.331.1(043)

CÁSSIA SURAMA OLIVEIRA DA SILVA

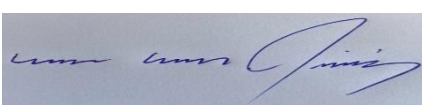
**INTERVENÇÃO COM FIBRAS DIETÉTICAS MISTAS EM METABÓLITOS DE
HDL, HDL-C DO SORO E VALORES PRESSÓRICOS EM MULHERES
HIPERTENSAS E NORMOTENSAS COM EXCESSO DE PESO**

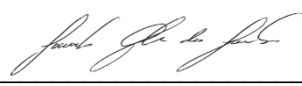
BANCA EXAMINADORA


Prof^a. Dr^a. Maria José de Carvalho Costa
Orientadora – Presidente da Banca examinadora
PPGCN / DN / CCS / UFPB


Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves
Membro Interno – Titular
PPGCN / DN / CCS / UFPB


Prof. Dr. Vinicius José Baccin Martins
Membro Interno – Titular
PPGCN / DN / CCS / UFPB


Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Membro Externo – Titular
PPGCN / DN / CCS / UFPE


Prof. Dr. Sócrates Golzio dos Santos
Membro Externo – Titular
PgPNSB / DCF / CCS / UFPB

João Pessoa

2024

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, por conceder-me a oportunidade nesta existência de participar dessa Tese em nutrição. A **Jesus** pelo exemplo de humildade e sabedoria mostrado em sua caminhada que serviu, serve e servirá de exemplo para a minha vida e que me guiou e ouviu minhas preces. A **espiritualidade** pela assistência prestada a esta criatura.

A minha amada mainha **Nércia Oliveira da Silva** (*in memoriam*) pelo amor e dedicação concedida na minha criação, que apesar de pouca instrução, foi sábia em me dar a oportunidade e incentivo para o acúmulo de conhecimento profissional e humano e ao meu pai **Antônio Pires da Silva** (*in memoriam*).

Aos meus irmãos, **Cassiano Augusto O. da Silva** e **Cássio Adelião O. da Silva** por acreditarem no meu potencial e a minha tia **Elizabeth Oliveira de Souza** pelo apoio e carinho pelos seus sobrinhos. Amo vocês incondicionalmente.

A minha família, filhas **Letícia P. G. de Carvalho** e **Mariana P. G. de Carvalho**, e ao meu esposo **Reginaldo J. G. T. de Carvalho**, que são fortaleza da minha vida, pela paciência e compreensão na minha ausência.

A minha orientadora **M^a José de Carvalho Costa**, não tenho palavras para expressar minha gratidão, pela confiança, pelo carinho, pelos ensinamentos, pelas orientações, pelo acolhimento e pelo respeito e amizade que construímos e por todo apoio dedicada a essa tese, que tornou possível a realização do meu sonho, meu muito obrigada.

A professora **Darlene Camati Persuhn** por todas as considerações a essa tese e pelo imenso carinho e atenção, meu muito obrigada.

A professora **Marciane Magnani** por todo apoio incondicional no momento mais difícil em minha vida e pelas considerações a essa tese, meu muito obrigada.

A **Mussara Gomes Cavalcanti Alves Monteiro** pela capacidade em direcionar as pessoas que estão ao seu redor e pelo encorajamento e incentivo e acima de tudo pelo carinho e sentimento que tenho por ela.

A **Yohanna de Oliveira** pela força e atenção em momentos tão difíceis que passei e ela sempre presente dando o apoio necessário que precisava, meu muito obrigada!

A **Carla P. N. dos Santos Fachine** pela ajuda e apoio em qualquer horário.

A **Maria Augusta C. B. Magno Viana** pelo carinho que expressou desde o primeiro momento que nos conhecemos, pelo apoio e conversas.

A **Caio César Ferreira Alverga** pelo apoio e colaboração nessa pesquisa.

Aos membros da banca examinadora, **Maria José de Carvalho Costa**, **Maria da**

Conceição Rodrigues Gonçalves, Vinicius José Baccin Martins, Alcides da Silva Diniz, Sócrates Golzio dos Santos, Hemerson Iury Ferreira Magalhães e Rafaella Cristhine Pordeus Luna pelo gentil aceite para participação nesta banca, pela delicadeza, atenção e pelas excelentes sugestões que ajudaram na lapidação deste trabalho.

Ao **Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA)** da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) pelo apoio irrestrito de realizarmos esse estudo.

À equipe do **Laboratório de Análises Clínicas HEMATO** - João Pessoa - em especial, à Professora **Flávia Cristina Fernandes Pimenta**, pela realização das análises bioquímicas.

A toda a **equipe do Hemocentro da Paraíba**, principalmente à bioquímica **Maria Daluz Castro Tenório, Fabiola Pereira Dantas, Fernando Brederodes de Queiroz e Sandra Sobreira** pelo carinho e pelo apoio.

Ao **Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição**, a todos os professores do programa por contribuírem com o meu aperfeiçoamento profissional.

Aos **meus colegas de turma do Doutorado**, por compartilhar os anseios e os desafios dessa caminhada.

Aos secretários da Pós-Graduação, **Carlos Fernando da Silva e Marcos H. dos Nascimento**, que me ajudaram em muitos momentos da maneira mais paciente e alegre possível.

Ao diretor geral **Coronel Paulo Almeida** da Silva Martins pela sensibilidade da importância dessa Tese para a minha vida.

Aos meus amigos de trabalho **TEN Josilene Venâncio, TEN M^a Roberlândia, ST Jaciaria de L. Oliveira, SGT Rosilene A. do Nascimento, Felipe H. Vasconcelos e Eletricia C. Lima** que vivenciaram a minha caminhada e auxiliaram na minha ausência em meu trabalho.

Às **mulheres** que aceitaram participar do processo de intervenção, por acreditarem nessa equipe e contribuírem com a Ciência da Nutrição, concretizando este trabalho. Muito obrigada!

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para esta Tese, meus sinceros agradecimentos.

“Para cumprir a missão que nos cabe, não são necessários um cargo diretivo, uma tribuna brilhante, um nome preclaro ou uma fortuna de milhões. Basta estimemos a disciplina no lugar que nos é próprio, com o prazer de servir.”
(Chico Xavier)

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença multifatorial, de condição complexa, que interferem diretamente no perfil metabólico. A metabolômica é uma técnica altamente reprodutível, que permite a análise de amostras biológicas intactas sem a necessidade de preparação extensiva reduzindo o potencial de variabilidade analítica proporcionando a identificação de metabólitos desconhecidos, tornando-o valioso para o perfil abrangente de misturas metabólicas complexas, além de, ser considerada a abordagem mais funcional das atividades de um organismo. Vem sendo observado que a fibra alimentar reduz a pressão arterial (PA) e o colesterol circulante e que apresenta associação com a hipertensão, sendo que os mecanismos pelos quais as fibras dietéticas reduzem os níveis de PA, ainda não foram elucidados até o momento, logo, ainda não existem recomendações quantitativas de fibras nas diretrizes nacionais e internacionais quanto ao tratamento e prevenção da hipertensão. Diante do exposto, o estudo teve como objetivo avaliar, com base na metabolômica, o efeito da intervenção com fibras dietéticas mistas em metabólitos de HDL, HDL-C do soro e valores pressóricos em mulheres hipertensas e normotensas com excesso de peso. Trata-se de um estudo matriz de intervenção, duplo-cego placebo controlado, realizado com 60 mulheres adultas, na faixa etária de 20 a 60 anos. Inicialmente a amostra foi selecionada por conveniência e, depois, aleatoriamente. Foram formados quatro grupos: os grupos 1 (G1- hipertensas) e 3 (G3- normotensas) receberam doze gramas de fibras dietéticas mistas, e os grupos 2 (G2-hipertensas) e 4 (G4- normotensas), o placebo. Foram realizadas avaliação antropométrica, análises bioquímicas pré e pós intervenção do colesterol sérico, triglicerídeos, HDL-C, LDL, VLDL, glicemia de jejum e PCR-us, assim como a análise do perfil metabólico por meio da técnica de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN ^1H). Os resultados obtidos observou-se que no G3 diferenças significativas entre os principais tipos de metabólitos, referentes ao aumento das áreas relativas de três picos de metabólitos de HDL 4,94 ppm (0,0086*), HDL 1,28 ppm (0,0337*), HDL 0,88 ppm (0,0224*) e de um metabólito α -glicose 4,90 ppm (0,0106*) e redução da pressão arterial sistólica (PAS) (0,0292*) de 7 mmHg na faixa de referência e no G4 ocorreu redução da PAS (0,0118*) de 4 mmHg e de um metabólito de colina 3,65 ppm (0,0266*), que não põe em causa a validade desses resultados na literatura. Em relação ao grupo G1 observou-se uma relação entre aumento do HDL-C total do soro com o aumento das áreas relativas dos picos dos metabólitos de HDL (0,84 ppm e 0,88 ppm) e relação negativa entre HDL-C total do soro e HDL (1,24 ppm). Quanto ao G3, relações positivas entre HDL-C total

do soro e dois metabólitos de HDL (0,88 ppm e 1,24 ppm). Além da redução da PAS e Pressão Arterial Diastólica (PAD) no G1 e redução da PAS no G3 e G4. Com base nos resultados encontrados, esses metabólitos de HDL podem ser alvos de prevenção de fatores de risco cardiovascular com destaque para o aumento do HDL-C total no soro e redução do colesterol total e da redução da pressão arterial, da amostra analisada neste estudo, a partir da intervenção com fibras dietética mistas.

Palavras-chave: Hipertensão. Obesidade. Prevenção. Fibra alimentar. HDL-C do soro. Metabolômica. Metabólito.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension is a multifactorial disease of complex nature, which directly interferes with the metabolomic profile. Metabolomics is a highly reproducible technique that allows for the analysis of intact biological samples without the need for extensive preparation, reducing the potential for analytical variability. This technique enables the identification of unknown metabolites, making it valuable for the comprehensive profiling of complex metabolic mixtures and is considered the most functional approach to understanding the activities of an organism. It has been observed that dietary fiber reduces blood pressure (BP) and circulating cholesterol, and is associated with hypertension. However, the mechanisms by which dietary fibers reduce BP levels have not yet been elucidated. Consequently, there are no quantitative fiber recommendations in national and international guidelines for the treatment and prevention of hypertension. Therefore, the aim of this thesis is to evaluate, based on metabolomics, the effect of mixed dietary fiber intervention on HDL metabolites, serum HDL-C, and blood pressure values in hypertensive and normotensive overweight women. This is a double-blind placebo-controlled intervention matrix study, conducted with 60 adult women aged 20 to 60 years. Initially, the sample was selected for convenience and then randomized. Four groups were formed: Groups 1 (G1-hypertensive) and 3 (G3-normotensive) received twelve grams of mixed dietary fibers, and Groups 2 (G2-hypertensive) and 4 (G4-normotensive) received a placebo. Anthropometric assessments, pre- and post-intervention biochemical analyses of serum cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL, VLDL, fasting glucose, and PCR-us were conducted, as well as metabolomic profile analysis using the ^1H Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR) technique. The results obtained showed significant differences in the main types of metabolites in G3, including the increase in relative areas of the HDL 4.94 ppm (0.0086*), HDL 1.28 ppm (0.0337*), HDL 0.88 ppm (0.0224*) metabolite peaks and one α -glucose 4.90 ppm (0.0106*) metabolite peak, and a reduction in systolic blood pressure (SBP) (0.0292*) of 7 mmHg within the reference range. In G4, a reduction in SBP of 4 mmHg (0.0118*) and a choline 3.65 ppm metabolite peak (0.0266*), was observed. In relation to the group G1 showed a correlation between the increase in total serum HDL-C and the increase in the relative areas of HDL metabolite peaks (0.84 ppm and 0.88 ppm), and a negative correlation between total serum HDL-C and HDL (1.24 ppm). In G3, positive relationships were observed between total serum HDL-C and two HDL metabolites (0.88 ppm and 1.24 ppm). Additionally, there was a reduction in SBP and Diastolic Blood Pressure (DBP) in G1, and a reduction in SBP in G3 and G4. Based on these findings, these HDL metabolites may be targets for the

prevention of cardiovascular risk factors, particularly for increasing total serum HDL-C and reducing total cholesterol and blood pressure. From the sample analyzed in this study, these effects were observed following intervention with mixed dietary fibers.

Keywords: Hypertension. Obesity. Prevention. Dietary Fiber. Serum HDL-C. Metabolomics. Metabolite.

LISTA DE TABELAS

TABELA DO ARTIGO I

Tabela 1.	Clinical and demographic characteristics and comparison of variables by group before intervention (N=24) of the sample of overweight and obese normotensive women recruited at the Blood Center of João Pessoa, PB, Brazil.....	65
Tabela 2.	Comparison between study variables regarding metabolite values before and after intervention with mixed dietary fibers (G1=11) of overweight and obese normotensive women attending the Blood Center of João Pessoa, PB, Brazil.....	67

TABELA DO ARTIGO II

Tabela 1.	Relações entre as variáveis do estudo destacando o HDL-C total do soro como independente e metabólitos de HDL originados da intervenção com fibras dietéticas mistas extraídos a partir da RMN de ^1H em mulheres com excesso de peso e valores pressóricos elevados no G1.....	83
Tabela 2.	Relação entre HDL-C total do soro e metabólitos de HDL originados da intervenção com fibras dietéticas mistas e extraídos a partir da RMN de ^1H em mulheres com excesso de peso e valores pressóricos normais no G3.....	84

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DA TESE

Figura 1.	Imagens de preparações consumidas pelos grupos intervenção (sachê com 12 gramas de fibra mista identificado com o ciclo vermelho) e controle (sachê com 12 gramas de placebo identificado com o ciclo azul).....	36
Figura 2.	Fluxograma protocolo de intervenção.....	37
Figura 3.	Fluxograma do experimento do perfil metabólico.....	41

FIGURAS DO ARTIGO I

Figura 1.	¹ H NMR multivariate data analysis extracted from serum analysis of overweight and obese normotensive women before and after mixed dietary fiber intervention. Statistical tool - Principal Component Analysis (PCA). Score Plot. G1 Pre (Blue group: pre-intervention); G1 Pos (Red group: post-intervention). The G1 Pos group was differentiated due to the influence of peaks related to HDL and sugar metabolites.....	66
Figura 2.	¹ H NMR multivariate data analysis extracted from serum analysis of overweight and obese normotensive women before and after mixed dietary fiber intervention. Statistical tool - Principal Component Analysis (PCA). Loadings Plot. Representation of all detected metabolites and their spatial influence in relation to the samples distributed in the Score Plot.....	66
Figura 3.	1D Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG) ¹ H NMR spectrum representative of serum metabolites. * PPM (chemical shift).....	67

LISTA DE QUADROS

QUADRO DA TESE

Quadro 1.	Valores de referências dos exames.....	38
-----------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A1C	Hemoglobina glicada ou glicosilada
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AGMI	Ácidos graxos monoinsaturados
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> (Risco de arteriosclerose da comunidade (RAC))
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCAA	<i>Branched Chain Amino Acids</i> (Aminoácido de cadeia ramificada)
CC	Circunferência da cintura
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DRI	Diabetes Risk Index
EPIC-Potsdam	<i>European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)–Potsdam</i> (Potsdam de Investigação Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição (EPIC))
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massa
CL-EM	Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	<i>Glycated hemoglobin or glycosylated hemoglobin</i> (hemoglobina glicada)
HDL	<i>High density lipoprotein</i> (Lipoproteína da alta densidade)
HMDB	<i>The Human Metabolome Database</i> (Banco de dados do metaboloma humano)
IMC	Índice de massa corporal
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IL-6	Interleucina 6
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)

Liso PC	Lisofosfatidilcolina
MS/MS	<i>Tandem mass spectrometry</i> (Espectrometria de Massas Tandem)
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido nítrico
OPLS-DA	<i>Orthogonal Partial Least Square-Discriminant Analysis</i> (Análise discriminante ortogonal por mínimos quadrados parciais)
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	<i>Phosphatidylcholine</i> (fosfatidilcolina)
PCA	<i>Principal Component Analysis</i> (Análise de Componente Principal)
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultra-sensível
PREVEND	<i>Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease</i> (Prevenção de Doenças Renais e Vasculares em Estágio Final)
RAC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> (Risco de Arteriosclerose nas Comunidades)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TMS	<i>Tetramethylsilane</i> (Tetrametilsilano)
TNFα	<i>Tumour Necrosis Factor alpha</i> (Fator de Necrose Tumoral alfa)
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UHPLC-QTOF/MS	<i>Ultra-high-performance Liquid Chromatography-quadrupole Time-of-flight/mass Spectrometry</i> (Espectrômetro de Massas de Alta Resolução Tipo Quadrupolo/Tempo de Vôo)
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de muito baixa densidade)
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	16
2.2 METABOLÔMICA E FIBRA.....	19
2.3 METABOLÔMICA, COM DESTAQUE PARA RMN, e VALORES PRESSÓRICOS (NORMOTENSOS E HIPERTENSOS).....	22
2.4 METABOLÔMICA E OBESIDADE.....	26
2.5 FIBRA DIETÉTICA, METABÓLITOS DE HDL E HDL-C.....	30
3 ABORDAGEM METODOLÓGICA.....	34
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	34
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	34
3.3 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA	35
3.3.1 Análise dos parâmetros bioquímicos.....	37
3.3.2 Avaliação antropométrica	39
3.4 AVALIAÇÃO DO PERFIL METABOLÔMICO	39
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
4 RESULTADOS	43
REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICES	59
APÊNDICE A- ARTIGO 1	60
APÊNDICE B- ARTIGO 2.....	76
APÊNDICE C-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	92
APÊNDICE D – QUESTIONÁRIOS	94
ANEXOS.....	98
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP.....	99

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistólica (HAS) é considerada um problema de saúde pública mundial (Feyisa *et al.*, 2023), trata-se de uma doença multifatorial (Zambrano *et al.*, 2023), de condição complexa, possivelmente influenciada pela interação entre fatores genéticos, epigenéticos e/ou ambientais (Louca; Menni; Padmanabhan, 2020; Zhang *et al.*, 2023), caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos (Oparil *et al.*, 2018), que pode levar à lesão de órgãos-alvo (Kim *et al.*, 2023).

Em 2019, a prevalência mundial de hipertensão foi de 32% em mulheres e 34% em homens, na faixa etária entre 30 a 79 anos (NCD-RISC, 2021), fazendo pertinente destacar que o aumento da gordura corporal é a causa mais comum de hipertensão (Bays *et al.*, 2023), e que 60-76% dos indivíduos com sobrepeso ou obesidade tem hipertensão (Hall *et al.*, 2019), sendo que as mulheres nesse estado nutricional apresentam risco de desenvolver hipertensão duas vezes mais do que homens (Kabootari *et al.*, 2019), sendo estas afetadas em todas as fases do seu ciclo de vida (Ghazi *et al.*, 2022).

Dentre as possíveis interações entre fatores de risco para a Doença Cardiovascular (DCV), como a hipertensão, destaca-se a relação desses fatores com a alimentação referente ao consumo de fibras dietéticas, assim como: a redução dos valores de níveis de proteína C reativa (PCR) (Jiao *et al.*, 2015), de processos inflamatórios de baixo grau (Jiao *et al.*, 2015), de colesterol circulante e do peso corporal (Tsitsou *et al.*, 2023), melhora da sensibilidade à insulina e da resposta à glicose (Wang *et al.*, 2017; Galicia-Garcia *et al.*, 2020), além da redução da pressão arterial (PA) (Khan *et al.*, 2018; Evans *et al.*, 2019; Reynolds *et al.* 2019; Reynolds *et al.*, 2022; Tsitsou *et al.*, 2023), embora não seja ainda consensual (Aleixandre; Miguel, 2016; Du *et al.*, 2021), provavelmente por falta de mais estudos utilizando tecnologias mais atuais e sensíveis, para melhor subsidiar os resultados encontrados e assim definir a presença de recomendações ou não nas diretrizes sobre hipertensão.

Inúmeros mecanismos fisiológicos têm sido sugeridos para o efeito de redução da Pressão Arterial (PA) pelas fibra solúveis (Khan *et al.*, 2018), que incluem o aumento da reabsorção renal de sódio (Na), ativação do sistema nervoso simpático (SNS), alteração do transporte de íons transmembranar e hipertrofia de vasos, em parte mediados por mitógeno e ativação da via da proteína quinase (Schulman; Zhou, 2009; Zhou; Schulman; Raij, 2010) e catabolismo de colesterol (Salas-Salvado *et al.*, 2006).

A metabolômica é uma tecnologia, direcionada em compostos de baixo peso molecular que podem está presente em fluidos biológicos e outros tecidos (Din; Feng, 2023), para avaliar

os metabólitos de destaques na presença da obesidade e sobrepeso (Rangel-Huerta; PASTOR-Villaescusa; Gil, 2019; Ding *et al.*, 2021) e hipertensão (Dietrich *et al.*, 2016; Onuh; Aliani, 2020). Além disso, vem sendo utilizada para avaliar os efeitos da dieta sobre perfis metabólicos, além de destacar os metabólitos e as vias metabólicas influenciada pela dieta (Playdon *et al.*, 2017; Mayengbam *et al.*, 2018).

Segundo Fechine *et al.* (2021), que utilizou RMN ^1H no soro das mulheres hipertensas com excesso de peso, foi possível identificar metabólitos relacionados na literatura a hipertensão e ao excesso de peso. A partir da intervenção com fibras, houve mudanças quanto aos tipos e amplitude dos picos, facilitando uma melhor compreensão do efeito das fibras nas vias metabólicas, resultado que irá auxiliar no tratamento da hipertensão quando associada ao excesso de peso.

Diante o exposto, esta tese tem por objetivo geral avaliar o efeito da intervenção com fibras dietéticas mistas em metabólitos de HDL, HDL-C do soro e valores pressóricos em mulheres hipertensas e normotensas com excesso de peso com base na metabolômica. E como objetivos específicos: avaliar o estilo de vida da casuística; avaliar o estado nutricional; analisar o perfil lipídico; avaliar o consumo alimentar; analisar o perfil metabolômico direcionado para lipídeos, glicídios, protédeos e água; Avaliar as relações entre risco e perfil de lipídios e estilo de vida com destaque para metabólitos de HDL em mulheres hipertensas e normotensas com excesso de peso.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão afeta mais de 1,5 bilhão de pessoas em todo o mundo, sendo 30% na fase adulta (Freminville *et al.*, 2023; Charchar *et al.*, 2024), um em cada quatro homens e um em cada cinco mulheres tem hipertensão (Bloch, 2016), está associada a 12,8% de todas as mortes no mundo (Who, 2023). A projeção é que, em 2025, cerca de 1,5 bilhão de pessoas sejam afetadas mundialmente pela hipertensão (Olsen *et al.*, 2016), considerada uma das doenças crônica não transmissíveis (DCNT) mais prevalentes no mundo (ABDI *et al.*, 2018; Willians *et al.*, 2018). Na faixa etária adulta (30 a 79 anos), em 2019, foi de 32% e 34%, em mulheres e homens, respectivamente (NCD-RISC, 2021).

As prevalências de hipertensão e obesidade continuam em ascensão refletindo em grave problema de saúde pública mundial, e a hipertensão ocorre simultaneamente com a obesidade (Cai *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2023). Sabe-se que o risco de hipertensão aumenta com o aumento dos índices de obesidade (Wu *et al.*, 2023), destacando que 60-76% dos indivíduos com sobrepeso ou obesidade tem hipertensão (Hall *et al.*, 2019), e que as mulheres nesse estado nutricional apresentam risco de desenvolver hipertensão duas vezes mais do que homens (Kabootari *et al.*, 2019), sendo estas afetadas em todas as fases do seu ciclo de vida e contribui para a morbidade e mortalidade cardiovascular (Ghazi *et al.*, 2022). A hipertensão também está entre os fatores de risco para a DCV (Boateng; Ampofo, 2023) em mulheres (D'ignazio *et al.*, 2023).

Na fase adulta, a hipertensão ocorre em maior frequência nas mulheres do que nos homens (Benjamin *et al.*, 2017), e após os 75 anos de idade, a prevalência torna-se maior em mulheres do que em homens, sendo que essa fragilidade aumenta devido ao processo de envelhecimento (D'ignazio *et al.*, 2023).

Os fatores de risco comuns (incluem obesidade, inatividade física, aumento da ingestão de sal, diabetes e uso de álcool) e fatores de risco específicos do sexo contribuem para impactar a carga de hipertensão e DCV em mulheres (Wenger *et al.*, 2018). O desenvolvimento de hipertensão entre as mulheres é evidenciada devido aos vários processos específicos do sexo, por exemplo, receptores de estrogênio e ativação do sistema nervoso simpático (SNS) (Hay, 2016).

As pesquisas apoiam uma relação positiva entre menopausa e hipertensão (Wenger *et al.*, 2018), mas não parecem ser os únicos contribuintes para hipertensão em mulheres, ou seja,

menopausa e alterações nos hormônios sexuais, independentemente da idade (Gierach *et al.*, 2006). O comprometimento da função endotelial relacionado à idade ocorre após a menopausa, mesmo em mulheres normotensas (Taddei *et al.*, 1996).

Pesquisadores evidenciaram que a fisiopatologia da hipertensão é extremamente influenciada pelo sexo (Goita *et al.*, 2020). Neste sentido, vários fatores têm a capacidade de controlar a PA, tais como hormônios sexuais como estrogênios, o metabolismo do óxido nítrico, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema imunológico, a função renal e o transporte de sódio, contribuindo dessa forma para representar as diferenças de acordo com o sexo (Colafella; Denton, 2018; Ahmed *et al.*, 2019).

Na fase da pré-menopausa as mulheres apresentam PA mais baixa do que os homens, assim, os homens são mais propensos à hipertensão (Goita *et al.*, 2020). No entanto, após a menopausa, a incidência de hipertensão é quatro vezes maior em mulheres, enquanto, apenas três vezes maior em homens da mesma idade (Benjamin *et al.*, 2017). Sabe-se que o efeito dos tratamentos anti-hipertensivos também depende em grande parte do sexo (Tadic *et al.*, 2019).

A relação entre PA e peso está bem fundamentada, pois 20-30% da hipertensão está relacionada ao sobrepeso/obesidade, com aumento de duas a seis vezes na prevalência de hipertensão quando com sobrepeso (Werger *et al.*, 2018).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença multifatorial (Onuh; Qui, 2021; Zambrano *et al.*, 2023), de condição complexa, possivelmente influenciada pela interação entre fatores genéticos, epigenéticos e/ou ambientais (Louca; Menni; Padmanabhan, 2020; Zhang *et al.*, 2023), que envolve os mecanismos abrangentes associados às alterações nos sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo, endotelial, tônus muscular, sensibilidade ao sal e o sistema nervoso simpático (Menni *et al.*, 2015; Ameta *et al.*, 2017), caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos (Oparil *et al.*, 2018), que pode levar à lesão de órgãos-alvo (Kim *et al.*, 2023).

Hypertension Clinical Guidelines definiu para a HAS a leitura para Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≥ 80 mmHg (Williams *et al.*, 2018). Mundialmente, 3,5 bilhões de adultos apresentam níveis de PAS >110 – 115 mmHg e 874 milhões de adultos têm uma PAS de ≥ 140 mmHg, desta forma, aproximadamente um em cada quatro adultos tem hipertensão (Forouzanfar *et al.*, 2017). A PA é controlada por uma rede complexa de vias bioquímicas e fisiológicas em interação (envolvendo a contratilidade cardíaca, a homeostase do volume de fluido extracelular e o tônus vascular através dos sistemas neural, renal ou endócrino (Soltesz *et al.*, 2020).

A ausência no controle da HAS pode conduzir ao desenvolvimento e/ou agravamento de

DCV, como o acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca (Stout *et al.*, 2019). Nesse sentido, torna-se essencial o tratamento da doença, a fim de impedir tais eventos (Stout *et al.*, 2019). Salientando que a prevenção e o tratamento bem-sucedido da hipertensão são primordiais para reduzir a morbidade e promover a longevidade (Oparil *et al.*, 2018).

No Brasil foi realizado um estudo, em 1998, 2003 e 2008, com amostra representativa, que se observou uma tendência de aumento na prevalência da hipertensão autorreferida, com maior incidência entre mulheres e indivíduos de baixo nível socioeconômico (Lobo *et al.*, 2017). De acordo com Bloch, em 2016, um em cada quatro homens e uma em cada cinco mulheres em todo o mundo tinha hipertensão, sendo que foi definido para a PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg. Pesquisadores verificaram que a prevalência de hipertensão nos Estados Unidos da América (EUA) continuou a mesma entre os adultos desde 1999, em média 30,2% nos homens e 27,7% nas mulheres (Fryar *et al.*, 2017).

Segundo Eghbali *et al.* (2018), a prevalência da hipertensão entre indivíduos adultos foi maior em países de renda baixa e média (aproximadamente 40,0%) em comparação aos países de renda alta (35,0%). Em outro estudo, a prevalência de hipertensão foi de 28,5% (27,3% a 29,7%) em países de renda elevada e 31,5% (30,2% a 32,9%) naqueles de renda baixa e média, como o Brasil, em 2010 (Mills *et al.*, 2016). Esses resultados indicam uma crescente disparidade da saúde na prevalência de hipertensão mundial (Mills *et al.*, 2016).

Dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel, 2023), a frequência de diagnóstico médico de hipertensão arterial foi de 27,9%, sendo maior entre mulheres (29,3%) do que entre homens (26,4%), no conjunto das 27 cidades. Em ambos os sexos, esta frequência aumentou com a idade e diminuiu com o nível de escolaridade (Vigitel, 2023).

As informações do Vigitel. (2023) observaram uma frequência de adultos que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial variou entre 19,2% em São Luís e 34,4% no Rio de Janeiro. No sexo masculino, as maiores frequências foram observadas em Porto Alegre (33,1%), no Rio de Janeiro (31,9%) e em São Paulo (29,1%), e as menores em São Luís (15,0%), Manaus (17,1%) e Palmas (19,0%). Entre mulheres, as maiores frequências foram observadas no Rio de Janeiro (36,5%), em Recife (36,0%) e em Salvador (33,8%), e as menores em Boa Vista (19,3%), em Macapá (21,7%) e em São Luís (22,6%).

Dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, apontou que, em 2017, foram registradas 141.878 mortes devido a hipertensão ou a causas atribuíveis a ela, que mostrou uma situação preocupante, pois todos os dias 388,7 pessoas se

tornam vítimas fatais da doença, o que significa 16,2 óbitos a cada hora (Brasil, 2017).

2.2 METABOLÔMICA E FIBRA

A fibra alimentar é reconhecida pelo benefício a saúde humana, e foi demonstrado que o aumento da ingestão de certas fibras reduz os níveis de Pressão Arterial (PA) (Evans *et al.*, 2015; Evans *et al.*, 2019; Reynolds *et al.*, 2019; Reynolds *et al.*, 2022; Tsitsu *et al.*, 2023), embora não seja ainda consensual (Aleixandre; Miguel, 2016; Du *et al.*, 2021), de gordura corporal (Tucker; thomas, 2009), de PCR e de processos inflamatórios de baixo grau (Jiao *et al.*, 2015), de colesterol circulante (Tsitsu *et al.*, 2023), de glicemia (Stephen *et al.*, 2017), de triglicerídeos (TG) (Ziai *et al.*, 2005; Abutair; Naser; Hamed, 2018), de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c, do inglês, *low density lipoprotein-cholesterol*) (Tsitsu *et al.*, 2023), com maior associação com a hipertensão (Dinh *et al.*, 2014), funcionando como um nutriente protetor contra as DCNT (Leenders *et al.*, 2014; Kim; Je, 2014; Yang *et al.*, 2015).

Além disso, há uma relação inversa entre consumo de fibra alimentar e inflamação sistêmica em adultos saudáveis (Ma *et al.*, 2006; Krishnamurthy *et al.*, 2012) e adultos com comorbidades, tais como obesidade, diabetes e outras (Qi *et al.*, 2006; Krishnamurthy *et al.*, 2012; Jiao *et al.*, 2015). A maior parte dos estudos entre fibras alimentares e inflamação tem se direcionado aos níveis circulantes de PCR, proteína de fase aguda, juntamente com as citocinas inflamatórias, interleucina (IL) 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α , de inglês, *Alpha Tumor Necrosis Factors*) (Shivakoti *et al.*, 2022).

Os mecanismos potenciais pelos quais a fibra alimentar pode afetar os níveis de inflamação crônica, incluem a redução do pH intestinal e da permeabilidade da membrana intestinal, através do aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato e butirato, e ativação de receptores acoplado à proteína G (GPCR, do inglês, *G-protein-coupled receptor*) (GPCR-41 e GPCR-43) (Swann *et al.*, 2020).

Os AGCCs, são os principais metabólitos produzidos pelas bactérias intestinais, fermentam a fibra alimentar no trato gastrointestinal. Os AGCCs podem ser efetivamente absorvidos pela mucosa intestinal; eles atuam como fonte de energia, regulador da expressão gênica, participante do metabolismo celular e molécula sinalizadora reconhecida por receptores específicos, tendo assim um impacto importante na regulação da PA (Jin *et al.*, 2019 ; Poll; Cheema; Pluznick, 2020; Naqvi *et al.*, 2021).

A metabolômica vem sendo utilizada para avaliar os efeitos da dieta sobre perfis metabólicos, além de destacar os metabólitos e as vias metabólicas influenciada pela dieta

(Playdon *et al.*, 2017), constituindo uma abordagem ampla para identificar novos biomarcadores que são específicos ou comuns em determinados alimentos ou grupos de alimentos (Scalbert *et al.*, 2014), e consequentemente fornecendo evidências mais precisas sobre os efeitos na saúde em relação a fibra dietética (Johansson-Persson *et al.*, 2013).

A metabolômica é uma tecnologia ômica que usa técnicas de química analítica de ponta e métodos computacionais avançados para caracterizar misturas bioquímicas complexas (Goldansaz *et al.*, 2017), com o objetivo de caracterizar de forma ampla os milhares de produtos químicos em alimentos (Erban *et al.*, 2019), identificar subprodutos alimentares em biofluidos ou tecidos humanos (Scalbert *et al.*, 2014), caracterizar deficiências ou excessos de nutrientes (Varaeva *et al.*, 2018; Christopher, 2018), monitorar respostas bioquímicas a intervenções dietéticas (Gibbons; Brennan, 2017), para rastrear hábitos alimentares de longo ou curto prazo (Guasch-Ferre; Bhupathiraju; Hu, 2018), e orientar o desenvolvimento de terapias nutricionais (Gibbons; O’gorman; Brennan, 2015).

Além de, fornecer uma melhor compreensão dos mecanismos da doença e potenciais biomarcadores para um diagnóstico eficaz (Jansson *et al.*, 2009; Sharma *et al.*, 2013; Van Karnebeek *et al.*, 2016; Malatji *et al.*, 2017), e visa detectar e medir alterações nos perfis e níveis de metabólitos de baixo peso molecular (<1500 Da) em células, tecidos ou biofluidos, (Levatte *et al.*, 2022; Ding; Feng, 2023), sendo utilizada para avaliar alterações nos metabólitos devido a hipertensão (Dietrick *et al.*, 2016) e ao sobrepeso e obesidade (Rangel-Huerta; Pastor-Villaescusa; Gil, 2019), as moléculas envolvidas incluem lipídios, peptídeos, aminoácidos, ácidos nucleicos, carboidratos, ácidos orgânicos, vitaminas, polifenóis, alcalóides, minerais, bem como qualquer outra substância química ingerida ou sintetizada por uma célula ou organismo (Wishart, 2016; Aleksandrova *et al.*, 2020; Woldemariam *et al.* 2023). Portanto, de todas as ciências ômicas, a metabolômica é a abordagem mais funcional das atividades de um organismo (Araújo *et al.*, 2022; Lekka *et al.*, 2023).

Mayengbam *et al.* (2017), em um estudo de ensaio clínico randomizado, em 53 adultos normotensos com excesso de peso, que consumiram 15 gramas de fibra de ervilha amarela, no período de 12 semanas, após analisar a metabolômica sérica, constataram que no grupo placebo, formado por 24 participantes, houve comprometimento nas concentrações de acetilcarnitina e hexoses e certas concentrações de glicerofosfolípeos, AGCC e aminoácidos, devido ao defeitos potenciais na síntese e degradação de corpos cetônicos, biossíntese de aminoacil-tRNA, metabolismo da glicerofosfolípeos, do butanoato e da glicerina, serina e treonina, o que não ocorreu no grupo da intervenção.

Um estudo que utilizou fibra a base de ervilha amarela, com intervenção de 15 g/dia,

por um período de 12 semanas, em 53 adultos com excesso de peso, de ambos os sexos, sendo 43 mulheres e 10 homens, observou-se que não houve alterações nos metabólitos séricos que utilizou RMN ^1H . No entanto, nas fezes os ácidos biliares primários, ácido cólico e ácido quenodesoxicólico, o ácido desoxicólico secundário e os ácidos biliares totais gerais foram reduzidos após 12 semanas de intervenção com fibra de ervilha (mas não em comparação com placebo). As concentrações de ácido cólico primário fecal e ácido quenodesoxicólico, e ácido biliar desoxicólico secundário e ácidos biliares totais foram significativamente reduzidos no grupo de intervenção (Mayengbam *et al.* 2018).

Menni *et al.* (2013) identificaram 11 metabólitos séricos associados a padrões alimentares, caracterizado por alta ingestão de frutas e vegetais, que apresentou maiores concentrações séricas de glicerofosfolípido e um esfingolípido, em 1.003 mulheres da coorte TwinsUK.

É importante destacar que vários fatores dietéticos (ingestão de proteínas e vegetais) ou intervenções dietéticas (por exemplo, dieta rica em carboidratos, proteínas ou ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), a dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH)) foram utilizados para regular a pressão sanguínea através de alterações nos metabólitos, como alanina, hipurato, betaína prolina, carnitina e 4-etilfenilsufato na urina ou no sangue (Holmes *et al.*, 2008; Derkach *et al.*, 2017; Loo *et al.*, 2018). Pesquisadores constataram que a ingestão de Na relacionada a hipertensão, mostrou uma associação com alterações nos metabólitos, como 4-etilfenilsufato (Derkach *et al.*, 2017).

A dieta mediterrânea pode minimizar as associações adversas entre concentrações elevadas de aminoácidos de cadeia ramificada no plasma (Ruiz-Canela *et al.*, 2016), glutamato (Zheng *et al.*, 2016), acilcarnitina (Guasch-Ferré *et al.*, 2016), ceramidas (Wang *et al.*, 2017) e DCV incidentes (Lee *et al.*, 2019).

Em um estudo de Coorte, com amostra de 1529 indivíduos sem hipertensão, que teve o objetivo investigar a associação entre metabólitos e doença crônica, os grupos foram agrupados em tercís de ingestão de AGMI, observou-se uma associação inversa entre o grupo de maior ingestão de AGMI e risco de hipertensão quando comparado com o menor grupo de ingestão de AGMI. Além disso, constatou-se uma associação direta entre maior ingestão de AGMI e fosfatidilcolina-diacil, confirmando o seu efeito protetor contra a hipertensão (Lee *et al.*, 2019).

Os grãos integrais podem alterar os níveis (elevados) de alguns doadores de metil, metabólitos microbianos e determinados metabólitos envolvidos no metabolismo lipídico (Moazzami *et al.*, 2011; Moazzami *et al.*, 2012; Hanhineva *et al.*, 2015). Além disso, uma dieta rica em grãos integrais aumentou a circulação de lisina, arginina, tirosina, fosfatidilcolina (PC),

propionilcarnitina, cortisol, creatinina, ornitina, N-acetilspermidina (Hanhineva *et al.*, 2015), dimetilsulfona e hipoxantina (Moazzami *et al.*, 2011; Moazzami *et al.*, 2012).

Em um estudo com 33 mulheres finlandesas na pós-menopausa, hipercolesterolêmicas (colesterol total sérico elevado (5,0-8,5 mmol/L)) e com o IMC entre 20-33 kg/m², consumindo um mínimo de 20% de sua ingestão energética diária como pão de centeio rico em fibras insolúveis, com o método da RMN, os autores observaram menores quantidades de leucina e isoleucina e maiores de betaína (Moazzami *et al.*, 2012).

Em um estudo de intervenção duplo-cego placebo controlado, com amostra composto por 26 mulheres com excesso de peso na faixa etária de 20 a 50 anos, sendo 14 mulheres hipertensas com excesso de peso que fizeram uso de 12 g/dia de fibras dietéticas mistas, e o grupo placebo (n=12) que fizeram uso de 12 g/dia de amido de milho por oito semanas, mostraram que houve aumento nos valores dos seguintes metabólitos, de acordo com o deslocamento químico (ppm): HDL (0,88 ppm (p<0,001*); 1,24 ppm (p=0,0010*); 1,28 ppm (p=0,0000*); 1,32 ppm (p=0,0000*); 4,94 ppm (p=0,258*)), colina (3,25 ppm (p=0,0012*); 3,65 ppm (p=0,0035*)) e hidroxibutirato (1,20 ppm (p=0,0010*)), bem como redução da PAS e PAD após a intervenção. A análise do perfil metabólico por RMN ¹H no soro das mulheres hipertensas e com excesso de peso, permitiu identificar metabólitos, facilitando uma melhor compreensão das vias metabólicas, podendo auxiliar no tratamento dessas patologias quando associadas (Fechine *et al.*, 2021).

2.3 METABOLÔMICA, COM DESTAQUE PARA RMN, e VALORES PRESSÓRICOS (NORMOTENSOS E HIPERTENSOS)

As principais técnicas analíticas empregadas nos estudos metabólicos são espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) (NMR, do inglês, *Nuclear Magnetic Resonance*) (EMWAS *et al.*, 2019), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa de (CG-EM) (GC-MS, do inglês, *gas chromatography-mass spectrometry*) (Emwas; Al-Talla; Kharbatia, 2015) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (CL-EM) (LC-MS, do inglês, *liquid chromatography-mass spectrometry*) (Karu *et al.*, 2018; Foroutan *et al.*, 2019), destacando que cada técnica oferece uma extensa classes de compostos orgânicos, incluindo lipídios, aminoácidos, açúcares, amins biogênicas e ácidos orgânicos (Levatte *et al.*, 2022).

A RMN tornou-se uma boa escolha para identificar e quantificar metabólitos em maior quantidade, enquanto CG-EM e CL-EM são melhores para detectar metabólitos em menor

quantidade (Lavetta *et al.*, 2022).

A espectroscopia de RMN de prótons (RMN de prótons, RMN de hidrogênio-1 ou RMN ^1H) (proton NMR, hydrogen-1 NMR, ou ^1H NMR, do inglês, *Proton Nuclear Magnetic Resonance*), oferece diversas vantagens no campo da metabolômica, tais como: é altamente reprodutível; fornece medições quantitativas, garantindo uma análise confiável dos metabólitos e quantificação absoluta, com intensidades de sinal diretamente proporcionais à concentração de núcleos na amostra; permite a análise de amostras biológicas intactas sem a necessidade de preparação extensiva de amostras, reduzindo o potencial de variabilidade analítica; permite a identificação de metabólitos desconhecidos, tornando-o valioso para o perfil abrangente de misturas metabólicas complexas; de natureza não destrutiva, que preserva a amostra para posterior análise ou reteste; e facilita o estudo de vias e fluxos metabólicos, utilizando técnicas de marcação de isótopos estáveis (Bellot *et al.*, 2023; Lekka *et al.*, 2023).

De acordo com Speyer e Baleja (2021), a forma mais comum baseada no núcleo é a RMN ^1H , podendo ser usada para identificar e quantificar componentes de moléculas pequenas das misturas complexas associadas a amostras clínicas, como sangue ou urina.

Como o RMN ^1H é não destrutivo e preserva a estrutura da lipoproteína, é um método ideal para avaliar o tamanho e a densidade de lipoproteínas intactas, LDL-p, em relação a outras plataformas que geralmente medem apenas a composição molecular (Matyus *et al.*, 2014; Centelles *et al.*, 2017; Jiménez *et al.*, 2018). Além disso, o risco aterosclerótico atribuível ao LDL e os eventos cardiovasculares são bem mais sinalizados pelo LDL-p do que LDL-c (Otvos *et al.*, 2011; Rankin *et al.*, 2014; Tehrani *et al.*, 2016), pois a medida de LDL-c não captura variações de tamanho entre as partículas de LDL, um importante determinante de risco, pois as partículas menores de LDL são mais aterogênicas do que as maiores (Rodríguez-Borjabad *et al.*, 2018; Tribble *et al.*, 1992).

Em relação as desvantagens da RMN podemos enumerar, tais: baixa sensibilidade e seletividade, pode apresentar regiões espectrais com sobreposição de sinais, comprometendo a interpretação dos resultados; além disso, são necessários equipamentos de alta resolução (Emwas *et al.*, 2019). A RMN detecta características moleculares medindo uma propriedade magnética intrínseca de núcleos atômicos (ou seja, o "spin") que codifica informações sobre o ambiente químico e sua estrutura molecular (Liu; Locasale, 2017).

Apesar dos métodos baseados em RMN apresentarem menor sensibilidade quando comparados à LC Espectrometria de Massas Tandem (MS/MS, do inglês, *Tandem mass spectrometry*), esta última requer etapas demoradas e trabalhosas da amostra, como fracionamento e análise de diferentes frações da amostra separadamente por aplicar diferentes

técnicas hífenizadas de CL-EM ou CG-EM antes da análise MS/MS adequada (Letertre; Giraudeau; De Tulio, 2021).

Uma abordagem metabolômica, como o intuito de medir os metabólitos envolvidos, que usou o espectroscopia de RMN, permitiu a quantificação de biomarcadores circulantes e a investigação de suas associações com a incidência de hipertensão (Onuh; AlianI, 2020). Como resultado, a detecção precoce da hipertensão através da descoberta de biomarcadores e mecanismos fisiopatológicos relacionados, oferecendo um direcionamento para controlar a condição e prevenir complicações cardiovasculares e outras associadas (Onuh; Qiu, 2021). Estudos com metabolômica sugeriram várias vias metabólicas potenciais responsáveis pela hipertensão, como inflamação, estresse oxidativo, perfil lipídico e microflora intestinal (Nikolic *et al.*, 2014; Tzoulaki *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2020).

De acordo com Flores-Guerrero *et al.* (2019), observaram altas concentrações de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA, do inglês, *Branched Chain Amino Acids*), quantificadas por meio de RMN, em indivíduos normotensos, foi associado a maior risco de incidência de hipertensão em um período de sete anos. Assim, vem ganhando destaque no desenvolvimento da hipertensão (Flores-Guerrero *et al.*, 2021).

Um estudo de coorte prospectiva Prevenção de Doenças Renais e Vasculares em Estágio Final (PREVEND, do inglês, *Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*), no qual participaram 4.169 indivíduos adultos de ambos sexos, com idades entre 28 e 75 anos, teve como objetivo avaliar o desempenho do escore Diabetes Risk Index (DRI), um índice metabolômico baseado em partículas de lipoproteínas, e BCAA, medido por espectroscopia de RMN, para prever o desenvolvimento de hipertensão, que durou oito anos, observou-se que escores mais elevado de DRI foram associados a um risco maior de hipertensão incidente (Flores-Guerrero *et al.*, 2021).

O DRI foi calculado combinando seis parâmetros de partículas de lipoproteínas: os tamanhos médios ponderados de VLDL, LDL e HDL, juntamente com as concentrações de partículas grandes de VLDL, LDL pequena e HDL grande, bem como as concentrações de dois BCAA: leucina e valina. A inclusão de partículas de lipoproteínas no multimarcador pode disponibilizar diversas vantagens, pois a distribuição das partículas de HDL está intimamente associada ao estado hipertensivo e tem observado associação em diferentes fisiopatologias da hipertensão (FLORES-GUERRERO *et al.*, 2021).

Inúmeros estudos de coorte identificaram que alguns metabólitos estão associados à incidência da hipertensão (Lee *et al.*, 2019). O Estudo de Risco de Arteriosclerose nas

Comunidades (RAC) (ARIC, do inglês, the *Atherosclerosis Risk in Communities*) constatou que os metabólitos (4-hidroxipurato) ou padrões de metabólitos (padrão de esteroides sexuais) foram associados à incidência da hipertensão durante um período de dez anos (Zheng *et al.*, 2013).

Os participantes do estudo de Arteriosclerose nas Comunidades com pressão arterial normal foram analisados o perfil metabólico sérico, no início do estudo, que foram identificados nas amostras de soro dos indivíduos um total de 244 metabólitos, sendo que os metabólitos 4-hidroxipurato, é um produto da fermentação microbiana intestinal de polifenóis, e um esteroide sexual foram positivamente associados a um risco 17% maior de hipertensão (Zheng *et al.*, 2013).

Zhong *et al.* (2014) analisaram metabólitos plasmáticos, em participantes hipertensos (157) e saudáveis (99), que foi conduzido para discriminar metabólitos associados à hipertensão e as vias metabólicas envolvidas, e constataram diferença entre os dois grupos que se detectou 12 metabólitos diferentes, destacando que a análise discriminante ortogonal por mínimos quadrados parciais (OPLS-DA, do inglês, *Orthogonal Partial Least Square-discriminant Analysis*) dos metabólitos mostrou a divergência completa dos metabólitos com base nos dois grupos, o que implica que o soro de hipertensos é significativamente diferente em comparação com os saudáveis, e os aminoácidos (valina, alanina, ácido piroacêmico, inose, p-hidroxifenilalanina e metilhistidina) foram mais baixos e os componentes lipídicos (VLDL, LDL) ácido láctico e acetona foram elevados em hipertensos, destacando que metabólitos foram considerados biomarcadores potenciais de hipertensão.

Ameta *et al.* (2017), realizaram um estudo utilizando amostra de soro filtradas de 64 pacientes com hipertensão, sendo 59 pertencentes ao grupo controle saudável do sexo masculino, entre 35 e 50 anos, que utilizou espectroscopia de RMN, para analisar os perfis de metabólitos que poderiam apresentar alterações significativas no soro e ser considerados possíveis biomarcadores de hipertensão. A análise de componentes principais (PCA) e OPLS-DA detectaram que os metabólitos apresentaram mudanças nas amostras de soro para alanina, arginina, metionina, piruvato, adenina e uracila. Esses conjuntos de metabólitos também apresentaram correlação com a PA e estão associados em 99% de todos os casos de controles de hipertensão. Dessa forma, os metabólitos podem ser considerados biomarcadores potenciais de hipertensão para avaliação clínica (Onuh; Aliani, 2020).

Em um estudo de Potsdam de Investigação Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição (EPIC) (do inglês, *European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition* (EPIC)–Potsdam), utilizou a metabolômica para investigar a hipertensão incidente, os

participantes foram sorteados aleatoriamente, sem hipertensos (135) e não hipertensos, acompanhados por período aproximadamente de dez anos, para analisar os perfis de metabólitos séricos, que foram analisados um total 127 metabólitos, que seis deles identificados como os mais possíveis biomarcadores para o desenvolvimento de hipertensão incidente (Dietrich *et al.*, 2016).

Segundo Dietrich *et al.* (2016) observaram uma associação positiva entre metabólitos serina, glicina e acil-alquil-fosfatidilcolinas (C42: 4 e C44: 3) e a incidência de sobrevida livre de hipertensão prevista, que pode estar associado às propriedades antiinflamatórias e antioxidantes desses metabólitos que verificam proteção contra o desenvolvimento de hipertensão. Por outro lado, diacil-fosfatidilcolinas (C38: 4 e C38: 3) foram associados à redução de sobrevida livre de hipertensão prevista em dez anos. Assim, esses metabólitos são importantes na previsão de casos de hipertensão incidente, principalmente quando combinados com marcadores de risco conhecidos (Onuh; Aliani, 2020).

Ke *et al.* (2018), constataram níveis elevados de diacil-fosfatidilcolinas e lisofosfatidilcolina (Liso PC) em hipertensos em comparação com o grupo controle saudáveis. No mesmo estudo, verificou-se que uma série de acetilcarnitinas foi regulada positivamente em indivíduos com hipertensão, destacando que a acetilcarnitinas são importantes intermediários da β -oxidação de ácidos graxos, que pode estar associada à hipertensão.

Em outro estudo com amostra de homens jovens hipertensos e controle saudáveis, sendo 20 hipertensos, entre 18-35 anos de idade, no estágio 1 de hipertensão e 20 saudáveis, entre 20-35 anos de idade, observou-se distúrbio no metabolismo de aminoácidos em homens jovens hipertensos. Nesse sentido, distúrbios do metabolismo de aminoácidos podem predispor a hipertensão em homens jovens relatando que variações metabólicas ocorrem numa fase precoce da hipertensão (Wang *et al.*, 2015).

Observa-se que o perfil metabolômico tem a capacidade de esclarecer o desenvolvimento da hipertensão e suas vias envolvidas (Dietrick *et al.*, 2017), possibilitando distinguir indivíduos hipertensos da população com a PA normal, bem como um método sinalizador para hipertensão, que será útil para a detecção precoce, diagnóstico e tratamento da hipertensão e outras complicações que dela possam advir, destacando que os biomarcadores de metabólitos surgem precocemente antes do início da doença (Zheng *et al.*, 2013; Dietrick *et al.*, 2017; Onuh; Aliani, 2020).

2.4 METABOLÔMICA E OBESIDADE

A obesidade continua em ascensão refletindo em grave problema de saúde pública e pandemia mundial (Singh *et al.*, 2023), com 40% dos adultos com sobrepeso ou obesidade em todo mundo (Mayoral *et al.*, 2020; WHO, 2020), que pode estar associada ao desenvolvimento de DCNT, como hipertensão, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e outras (Williams *et al.*, 2015; GBD 2015 Obesity Collaborators *et al.*, 2017; Gonzalez-Covarrubias; Martínez-Martínez; Bosque-Plata, 2022). De maneira geral, a obesidade é diagnosticada estimando-se o índice de massa corporal (IMC), calculado como a razão entre o peso corporal (kg) e a altura ao quadrado (m^2) (Who, 2018).

É importante enfatizar que até o momento, as alterações regulatórias específicas e as consequências metabólicas do acúmulo excessivo e prolongado de gordura corporal não estão sendo claramente elucidadas (Martorell-Marugan *et al.*, 2019).

Nesse contexto, surgem os avanços tecnológicos e a identificação de novos biomarcadores “ômicos” que podem trazer conhecimento sobre a etiologia da obesidade e suas ligações fisiopatológicas com doenças crônicas (Ikram, 2015). Além disso, biomarcadores “ômicos” podem auxiliar na obtenção de uma caracterização refinada dos fenótipos da obesidade e servir como alvos para prevenção, identificando prováveis problemas de saúde futuros, e terapia de precisão (Aleksandrova; Mozaffarian; Pischon, 2018; Martorell-Marugan *et al.*, 2019).

Assim, a metabolômica permite um melhor entendimento da progressão da doença e das vias metabólicas em indivíduos sobrepeso/obesidade (Rangel-Huerta; Pastor-Villaescusa; Gil, 2019; Cheng *et al.*, 2021). Além de, fornecer informações importantes sobre perfil metabólicos específicos da obesidade, como os fenótipos metabolicamente saudáveis e não saudáveis (Gonzalez-Covarrubias; Martínez-Martínez; Bosque-Plata, 2022; Zhong *et al.*, 2023), revelando a variabilidade interpopulacional (Zhong *et al.*, 2023) e até mesmo possíveis perfis metabolômicos associados às suas complicações, salientando que esses metabólitos podem ser considerados biomarcadores da obesidade (Rangel-Huerta; Pastor-Villaescusa; Gil, 2019).

Rangel-Huerta; Pastor-Villaescusa; Gil. (2019) realizaram uma revisão sistemática, com 33 estudos, que usou uma abordagem metabolômica, e constataram que os estudos poderiam ser classificados em quatro tipos: investigação de características metabólicas em um sujeito obeso; comparando a diferença da resposta aos padrões alimentares entre a população obesa e não obesa; usando metabolômica para prever a perda de peso e outras intervenções; e perfis metabolômicos em diferentes padrões alimentares, e que utilizou a abordagem metabolômica para investigar perfis metabolômicos em indivíduos com obesidade ou alterações metabólicas relacionadas à obesidade. Assim, esses estudos confirmam que a abordagem metabolômica é

uma ferramenta poderosa em pesquisas sobre obesidade, como identificar as características metabólicas associadas à obesidade, explorar novos biomarcadores/alvos para obesidade, ou observar alterações de metabólitos induzidas por intervenções contra a obesidade (Ding *et al.*, 2021).

Bagheri *et al.* (2019) constataram um perfil metabolômico associado à obesidade que foram identificados compostos como aminoácidos de cadeia ramificada, alanina, ácido glutâmico, prolina, tirosina, diacil-fosfatidilcolinas e outros lisofosfatidilcolinas que foram maiores nos participantes obesos, enquanto asparagina, serina, acil-alquil-fosfatidilcolinas e outros lisofosfatidilcolinas foram maiores em eutróficos.

Chen *et al.* (2015) analisaram as características metabólicas em indivíduos com obesidade metabólica anormal e obesidade saudável, usaram métodos CL-EM e CG-EM, observaram que as características metabólicas eram diferentes entre obesidade metabólica anormal e obesidade metabólica saudável, e que alguns metabólitos, como L-quinurenina, glicerol 1-fosfato, ácido glicólico, tagatose, palmitato de metila e ácido úrico, são úteis para distinguir esses diferentes tipos de obesidade.

Pasanta *et al.* (2019) investigaram os perfis de lipídios e metabólitos no soro utilizando RMN ^1H , em 46 jovens adultos, sendo obesos (23) e eutróficos (23), de ambos os sexos, com faixa etária entre 18-25 anos. O espectro de NMR mostrou nove metabólitos distintos: CH_3 lipídios, CH_2 lipídios, lactato, alanina, $\text{CH}_2 - \text{CH} =$ lipídios, creatina, colina, α -glicose e β -glicose. O espectro do grupo obesos mostrou lipídios, α -glicose e β -glicose ligeiramente maiores. Portanto, os níveis de triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), hemoglobina glicada ou Glicosilada (A1C) (HbA1c, do inglês, *glycohemoglobin*, *glycosylated hemoglobin*) e glicose no sangue foram significativamente maiores no grupo obeso, com lipoproteínas de alta densidade (HDL) significativamente mais baixo. Em relação ao metabólito colina, houve um aumento não significativo da colina no grupo obeso em relação ao eutrófico, sugerindo uma alteração no metabolismo lipídico e o metabólito água houve um aumento semelhante não significativo nos dois grupos.

De acordo com Stevens *et al.* (2020), os mecanismos moleculares pelos quais o excesso de peso corporal afeta o desenvolvimento da doença incluem perturbações em vários processos metabólicos, incluindo metabolismo de lipídios, sensibilidade à insulina, produção de adipocinas e inflamação. Alguns estudos descobriram que os níveis de vários aminoácidos, incluindo os aminoácidos de cadeia, leucina, isoleucina e valina, são mais elevados na obesidade, assim como numerosos lipídios, incluindo ácidos graxos gordurosos,

glicerofosfolipídios e esfingolipídios, bem como os carboidratos glicose e manose.

Cheng *et al.* (2021), em uma revisão sistemática, constatou que 33 aminoácidos de cadeia ramificada (isoleucina, leucina e valina), aminoácidos aromáticos (fenilalanina e tirosina), lipídios (ácido palmítico, ácido palmitoléico, ácido oleico, ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico) e níveis de acilcarnitinas (propionil carnitina) podem ser elevados em obesos metabolicamente não saudáveis.

Segundo Cirulli *et al.* (2019), a obesidade pode causar alterações do metaboloma plasmático. Assim, muitos estudos usaram perfis metabolômicos para identificar metabólitos e vias metabólicas que são alteradas em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Estudos com metabolômica comparando obesos e eutróficos tem demonstrado diferenças nas concentrações de metabólitos nessa população.

Chashmnian *et al.* (2020), investigou padrões metabólicos de indivíduos obesos (metabolicamente saudáveis e não saudáveis) e não obesos (saudável e não saudável) para distinguir um estado metabólico entre os grupos. Para conseguir este objetivo, foi realizado um estudo metabolômico com idade e IMC semelhantes, bem como amostras pareadas aproximadamente por sexo em cada grupo. Os metabólitos do soro foram inicialmente traçados usando espectroscopia de RMN ^1H . Ao comparar o metaboloma de indivíduos obeso saudável e obeso não saudável, vários metabólitos diferenciais, como glutamina, asparagina, alanina, prolina, L-glutathione reduzida, 2-aminobutirato, taurina, betaína, tagatose, colina e desfingosina foram descobertos. Os metabólitos diferenciais em comparação com os indivíduos não obeso saudável e obeso saudável foram alanina, glicina, glutamina, histidina, L-glutathione reduzida, betaína, tagatose, isoleucina, L-prolina, ácido cólico e carnitina. Além disso, três metabólitos antioxidantes, L-glutathione reduzida (GSH), 2-aminobutirato e taurina apresentaram níveis mais elevados em indivíduos obesos saudáveis.

Em um estudo que participou 39 mulheres, com idade entre 40 a 55 anos (período perimenopausa), sendo que 18 sem obesidade e 21 com obesidade, que procurou identificar as características metabólicas das mulheres obesas, que utilizou cromatografia líquida de ultra desempenho acoplado com espectrômetro de massas de alta resolução tipo quadrupolo/tempo de voo (UHPLC-QTOF/MS, do inglês, *Ultra-high-performance Liquid Chromatography-quadrupole Time-of-flight/mass Spectrometry*) seguida de análise de componentes principais (PCA) e análise discriminante por Projeções Ortogonais a Mínimos Quadrados Parciais (OPLS-DA, do inglês, *Orthogonal Partial Least-squares Discriminant Analysis*) foram usada como abordagens metabolômicas não direcionadas para explorar os perfis metabólicos séricos (Ding *et al.*, 2021).

Ding *et al.* (2021), identificaram 46 metabólitos diferenciais séricos, sendo 29 de modo íon positivo e 27 modo de íon negativo, e sete vias metabólicas em mulheres obesas no período perimenopausa, que pertenciam a lipídios, aminoácidos, carboidratos e ácidos orgânicos. Quanto aos aminoácidos, encontramos um aumento significativo de l-arginina e d-ornitina no modo íon positivo e l-leucina, l-valina, l-tirosina e N-acetil-l-tirosina no modo de íon negativo e uma diminuição significativa na l-prolina no modo íon positivo do grupo de mulheres obesas no período perimenopausa. Também encontraram metabólitos que foram associados à regulação positiva significativa do metabolismo lipídico que foram fosfatidilcolina (16:0/16:0), ácido palmítico e ácido mirístico.

Além disso, o ácido indol láctico e o ácido indolacético séricos foram regulados positivamente no modo de íon negativo. Com relação às vias metabólicas, os metabolismos de d-arginina e d-ornitina e as vias de metabolismo de arginina e prolina no modo de íon positivo foram as vias mais dominantes relacionadas as participantes. As alterações dos metabolismos de lipídios, aminoácidos e ácido indolacético forneceram um perfil fisiopatológico para mulheres obesas no período perimenopausa (Ding *et al.*, 2021).

2.5 FIBRA DIETÉTICA, METABÓLITOS DE HDL E HDL-C

De acordo com a última revisão sistemática sobre fibras solúveis e perfil lipídico sérico, foram descobertos vários mecanismos fisiológicos para explicar os efeitos hipolipemiantes das fibras solúveis (Ghavami *et al.*, 2023), dentre os possíveis mecanismos envolvidos destacam a alta viscosidade da fibra, o esvaziamento gástrico retardado, a resistência à insulina, a redução da ingestão calórica ligado à saciedade, o aumento da excreção fecal de ácidos biliares e o aumento da regulação positiva do receptor de colesterol LDL no fígado (Surampudi *et al.*, 2016; Wolever *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021; Ghavami *et al.*, 2023).

O efeito hipolipidêmico das fibras melhora a elasticidade dos vasos sanguíneos reduzindo a resistência vascular sistêmica. Outro importante contribuinte para função endotelial é o óxido nítrico, um vasodilatador que aumenta com maior ingestão de fibras, contribuindo para o controle da pressão arterial (PA) e desencadeando uma melhora na sensibilidade à insulina (Reynolds *et al.*, 2022; Dod *et al.*, 2023).

Apesar de todos esses benefícios potenciais da fibra alimentar, até o momento os conhecimentos sobre os efeitos protetores das fibras alimentares nos valores de HDL e na pressão arterial, são insuficientes para constar em diretrizes como consenso (Yanaia *et al.*, 2015; Vincent *et al.*, 2019; Du *et al.*, 2021; Fechine *et al.*, 2021; Ghavami *et al.*, 2023; Lioy; Webb;

Amirabdollahian, 2023; Tejani *et al.*, 2023).

Assim, é importante conhecer mais profundamente vários aspectos do HDL, incluindo suas correlações de estrutura e função, seus componentes e funções proteicas, e estratégias para melhorar a quantidade e qualidade do HDL, destacando a necessidade de não apenas analisar quantidade de HDL, mas a sua qualidade e funcionalidade.

Em relação a quantidade de HDL total do soro esta é referente ao nível sérico de HDL-C, que é expressa como um número ao lado de uma unidade mg/dL ou mmol, podendo ser detectada por determinação enzimática (Cho, 2022), enquanto que a qualidade do HDL consiste nas características mais diversas da morfologia das partículas HDL, como forma, tamanho e composição de lipídios e proteínas nas partículas (Cho, 2022), sendo o HDL uma estrutura altamente complexa que envolve muitos lipídios (colesterol, triglicerídeos e fosfolipídios) e proteínas (apolipoproteínas e enzimas) e também inclui a extensão da oxidação e da glicação dos componentes do HDL (Cho, 2019⁽¹⁾; Cho, 2022).

Quanto a funcionalidade do HDL, esta é representada pela capacidade antioxidante, pela atividade de efluxo de colesterol para a prevenção da oxidação do LDL e de regressão da placa aterosclerótica, respectivamente (Cho, 2019⁽²⁾) e pela antiglicação, que podem ser melhorada por uma nutrição saudável (Mccarty, 2002; Cho *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2021; Jo *et al.*, 2022) e pelo exercício aeróbico (Ruiz-Ramie; Barber; Sarzynski, 2019).

Além do exposto, a saúde dos vasos sanguíneos e as propriedades do LDL podem ser influenciadas pela quantidade e a qualidade do HDL. Salientando que o LDL oxidado (oxLDL), é considerado o principal precursor de doenças cardiovasculares (DCV) por facilitar o crescimento da placa aterosclerótica. Logo, o LDL mais oxidado e glicado pode aumentar a incidência de doenças cerebrovasculares, como estenose, trombose, embolia, hemorragia e DCV (Cho, 2022).

Logo, aumentar a quantidade e a qualidade do HDL pode ser uma ferramenta apropriada para suprimir muitos distúrbios cardíacos e cerebrais destacando que o HDL disfuncional (baixa qualidade de HDL, como menor teor de apoA-I e da capacidade antioxidante) está associado as doenças crônicas e ao baixo valor de HDL-C (Hottman *et al.*, 2014; Rysz *et al.*, 2020; Cho, 2022), se fazendo pertinente mencionar que a quantidade e a qualidade do HDL podem mudar ao longo da vida, de presença de infecção, da doença, e do estilo de vida, como hábitos alimentares, exercícios e tabagismo (Cho, 2022).

Assim, novos conhecimentos a partir de resultados de estudos a nível molecular, como por exemplo, a fibra alimentar, que interferem em diferentes metabólitos de HDL, com base na metabolômica (Fechine *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2023), deverão subsidiar futuras estratégias

de intervenções, no combate a hipertensão e obesidade, morbidades de alta prevalência (Kanbay *et al.*, 2023; Alfaris *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a análise lipídica de HDLs tornou-se uma abordagem essencial para obter caracterização e interpretação específicas das modificações lipídicas que ocorrem sob processos fisiológicos ou condições patológicas, que podem torná-los disfuncionais (Kontush; Lhomme; Chapman, 2013; Salazar *et al.*, 2015; Rohatgi *et al.*, 2021). Avanços nas técnicas analíticas, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massa (MS), facilitaram os esforços para desvendar distúrbios nas moléculas lipídicas transportadas pelos HDLs, além das medições tradicionais do conteúdo de colesterol (Mika *et al.*, 2017; Lydic; Goo, 2018; Berezchnoy; Laske; Trautwein, 2022), sendo que a RMN tem a capacidade de traçar o perfil de lipoproteínas no sangue (Soininen *et al.*, 2015; Kostara *et al.*, 2017; Jiménez *et al.*, 2018).

A metabolômica revela metabólitos como ligações potenciais entre alimentos moduladores do intestino e diferentes órgãos, incluindo intestino, ossos, cérebro, coração, fígado, rim, pele, tecido adiposo e músculo (Frampton *et al.*, 2020; Ahlawat; Asha; Sharma, 2021; Liu *et al.*, 2021), que torna possível monitorar alterações nos metabólitos do sangue após a ingestão de alimentos modulados no intestino em pacientes com doenças metabólicas, o que pode fornecer informações para a realização de uma exploração mecanicista aprofundada (He; Bertram, 2022). A aplicação da metabolômica baseada em RMN na análise do sangue fornece informações dos processos metabólicos de todo o corpo (Bartel *et al.*, 2015).

O único estudo envolvendo suplementação de fibra dietética mista (goma guar, NutraFlora, psyllium e celulose microcristalina) por 8 semanas que utilizou a metabolômica, baseada em RMN na análise do sangue, que aumentou as lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) no sangue e aumentou as áreas relativa de pico de metabólitos de HDL (0,88 ppm; 1,24 ppm; 1,28 ppm; 1,32 ppm; 4,94 ppm) e reduziu a PAS e PAD em mulheres hipertensas com sobrepeso e obesas. Além disso, a metabolômica baseada em RMN revelou que a suplementação de fibras também aumentou os metabólitos de colina (3,25 ppm; 3,65 ppm) e hidroxibutirato (1,20 ppm) (Fechine *et al.*, 2021). No geral, os resultados sugerem que mulheres com excesso de peso e obesas com hipertensão foram beneficiadas da ingestão de fibra alimentar mista.

Corroborando com os resultados encontrados, Silva *et al.* (2023), autora da presente tese, após a intervenção com fibra dietética mista em mulheres normotensas com sobrepeso e obesas, observaram diferenças significativas entre os principais tipos de metabólitos, referentes ao aumento das áreas relativas de três picos de metabólitos de HDL (0,88 ppm; 1,28 ppm; 4,94

ppm); e de um metabólito α -glicose (4,90 ppm) e redução da pressão arterial sistólica (PAS) (0,0292*) de 7 mmHg na faixa de referência e no grupo placebo ocorreu redução da PAS (0,0118*) de 4 mmHg e de um metabólito colina (3,65 ppm) que não põe em causa a validade desses resultados na literatura, destacando que esse artigo fez parte do objetivo da presente tese.

Nesse contexto, pesquisas com metabolômica que incluem uma análise de metabólitos de lipídios e glicose, como também de aminoácidos, embora se apresentando às vezes de forma não significativa em mulheres hipertensas e normotensas com excesso de peso, consumindo fibras dietéticas mistas (Fechine *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2023), pois forneceram informações abrangentes sobre suas contribuições para a assinatura metabólica, nessas condições de saúde, e facilitaram a determinação, de que esses metabólitos podem ser alvos de prevenção de hipertensão nas condições de saúde descritas da amostra, com destaque para metabólitos de HDL.

3. ABORDAGEM METODOLÓGICA

3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de intervenção, duplo cego placebo controlado, conduzido no período de março a dezembro de 2018, que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPB, sob o CAAE de número: 64573917.4.0000.5188 (ANEXO A). A pesquisa foi cadastrada no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, sob número: RBR-2ph4f9. As participantes foram convidadas e devidamente elucidadas a respeito dos objetivos, respeitando-se as diretrizes éticas, para posterior consentimento de participação mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), segundo as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, constantes da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra foi composta por 60 mulheres com excesso de peso, sendo 30 hipertensas e 30 normotensas, na faixa etária de 20 a 60 anos, que foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos, sendo 15 no grupo 1 (G1- hipertensas), 15 grupo 2 (G2-hipertensas), 15 no grupo 3 (G3-normotensas) e 15 no grupo 4 (G4-normotensas), sendo que ocorreram 10 desistências, relacionados aos G1 e G3 foram cólicas e diarreia e nos G2 e G4 por não terem interesse em continuar na pesquisa, uma do G1, três do G2, quatro do G3 e duas do G4, perfazendo um total de 50 mulheres. Os grupos G1-hipertensas e G3-normotensas receberam sachês com doze gramas de fibras dietéticas mistas e os grupos dois G2-hipertensas e G4-normotensas o placebo (amido de milho), durante oito semanas.

A amostra foi selecionada no Hemocentro de João Pessoa na Paraíba, no momento que as mesmas estavam presentes para doação voluntária de sangue, sendo convidadas a participar da pesquisa, respeitando os critérios de inclusão, que foram mulheres normotensas e hipertensas, na faixa etária de 20 a 60 anos e com sobrepeso ou obesidade.

Os critérios de exclusão foram as pacientes portadoras de doenças graves, tais como insuficiência hepática, insuficiência cardíaca congestiva (graus 3 e 4), insuficiência renal com valores de creatinina superiores a 3,0 mg/dL, hipertensão arterial secundária, ou com valores da pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg ou diastólica ≥ 110 mmHg, deficiências psiquiátricas graves e ocorrência de evento cardiovascular dentro de um período prévio inferior a três meses

ou, ainda, aqueles que apresentassem quaisquer condições que pudessem interferir no resultado, ou na condução do estudo, como dependência química e dificuldade de compreender as orientações (Carvalho *et al.*, 2012).

O cálculo amostral foi realizado com base no efeito da fibra encontrado nos valores pressóricos em estudo piloto. Adotou-se uma confiabilidade de 95% ($Z \alpha/2 = 1,96$) e margem de erro β de 20% [com poder de 80%] ($Z \beta = 0,84$) e a partir daí foi estimado o desvio padrão dessa distribuição e se considerou como diferença de efeito da fibra de 12 mmHg. Encontrando-se um n por grupo de no mínimo 11 mulheres. As participantes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: um grupo intervenção e o outro placebo.

3.3 PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

A intervenção foi realizada por um período de oito semanas, sendo o acompanhamento realizado em dois momentos: antes e após intervenção. Em cada momento foram realizadas avaliações dos níveis pressóricos, do consumo alimentar, dos valores bioquímicos de colesterol total, triglicerídeos, PCR-us e glicemia de jejum.

As mulheres selecionadas que aceitaram participar do estudo de intervenção mantiveram os hábitos alimentares e nível de atividade física estáveis por pelo menos quatro semanas, antes do início da intervenção (Switzeny *et al.*, 2012) e informarem não ter pretensão de modificá-los durante o estudo. Todas as terapias médicas continuaram inalteradas ao longo do estudo.

O suplemento que contém nutracêutico à base de fibras mistas solúveis (7g) é composto de: Goma Guar- 4g lote ALL 0605354; Nutraflora (FOS)- 1g lote Galena (CIQ): 1505006204; e Psyllium - 2g, cujo nome científico é *Plantago ovata*. A parte utilizada foi a casca da semente; lote de fabricante: 949/2013. A Composição das fibras insolúveis (5g): (celulose microcristalina 101- 5g, lote 14116094A, lote de fabricação C1404014, formula $C_6nH_{10n+205n=1}$).

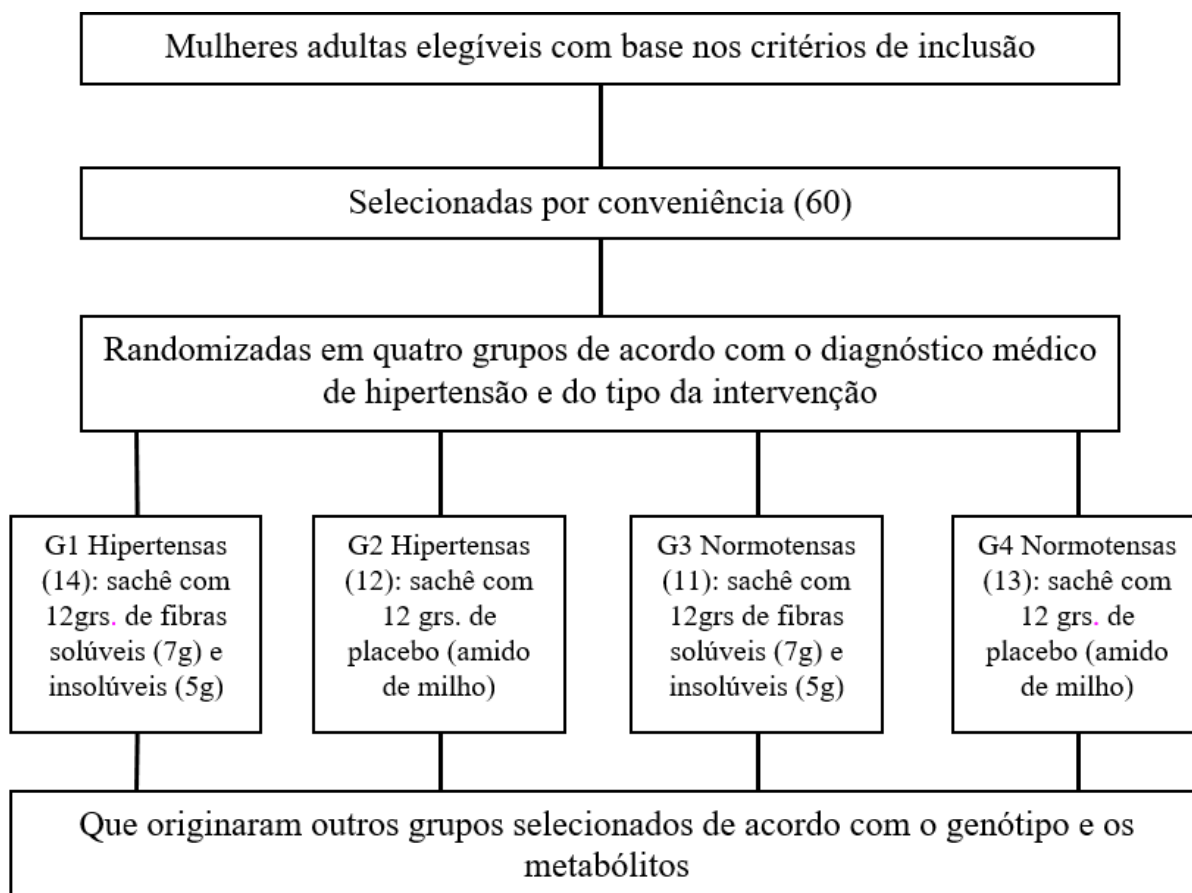
O recordatório de 24 horas foi utilizado para avaliar o consumo habitual da população estudada, sendo aplicado duas vezes para cada indivíduo, nas fases de pré e pós intervenção. Para auxiliar nas respostas aos recordatórios, foi utilizado um álbum de desenhos das porções médias dos alimentos (Asciutti *et al.*, 2005) cuja referência foi a validação de um questionário de frequência validado para a população de mulheres da região nordeste do Brasil (Lima *et al.* 2008). Os recordatórios foram digitados no software virtual nutri plus e o consumo habitual pré e pós intervenção foram obtidos por meio do Software MSM (Multiple Source Method) que realiza a correção da variabilidade intraindividual dos dados dietéticos.

A HAS foi avaliada por enfermeiro utilizando os critérios propostos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, em sua Diretriz da Hipertensão do ano de 2010 (SBC, 2010), que consiste na realização de três medidas de PA com intervalo de um minuto entre cada aferição, com o equipamento OMRON HEM-742INT. Para a presente tese, as pacientes com HAS foram selecionados quando apresentavam a média das aferições de pressão arterial sistólica e diastólica com resultados ≥ 130 mmHg ou ≥ 80 mmHg, mas inferior a 180 mmHg e 110 mmHg respectivamente, e em uso de medicamentos anti-hipertensivos ou não e como normal quando menor que 130 mmHg e 80 mmHg.

Figura 1 - Imagens de preparações consumidas pelos grupos de intervenção (sachê com 12 gramas de fibra mista identificado com o ciclo vermelho) e de controle (sachê com 12 gramas de placebo identificado com o ciclo azul).



Fonte: MUSSARA G. C. A. MONTEIRO, 2020.

Figura 2: Fluxograma protocolo de intervenção

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

3.3.1 Análise dos parâmetros bioquímicos

As amostras de sangue foram coletadas após pelo menos 10 horas de jejum para o perfil clínico e análise metabólica. Foram realizadas análises pré e pós intervenção do perfil lipídico: colesterol sérico (CT), triglicerídeos (TG), lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), assim como glicemia de jejum e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). Para as análises bioquímicas, o sangue foi coletado por meio de punção venosa em 3 tubos estéreis diferentes: tubo 1 (com anticoagulante EDTA K₃), tubo 2 (com anticoagulante fluoreto de sódio) e tubo 3 (com ativador de coágulo). As amostras dos tubos 2 e 3 foram centrifugadas imediatamente para obtenção de plasma e soro respectivamente e submetidas à análise em período inferior a 2 horas após a coleta.

A determinação quantitativa da PCR-us foi realizada no Laboratório Hemato/João Pessoa, para realização da quantificação no soro através do uso do conjunto diagnóstico de Proteína C-Reativa Turbidimetria, cujo princípio analítico é o método turbidimétrico com látex

aprimorado, seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante, com metodologia ultrasensível específica para monitoramento em cardiologia, e linearidade de 0,1 a 15 mg/l. (LIMA *et al.*, 2007). Valor de referência: risco alto: superior a 3,00 mg/L; risco médio: 1,00 a 3,00 mg/L e risco baixo: inferior a 1,00 mg/L.

A glicose plasmática em jejum foi mensurada por método enzimático Cooper (1973), sendo considerados os valores de referência: ≤ 99 mg/dL (normal), 100-125 mg/dL (pré-diabetes) e ≥ 126 mg/dL (diabetes) (American Diabetes Association, 2017).

Em relação a determinação das frações lipídicas colesterol total, HDL e triglicerídeos estas foram medidas por meio de ensaio enzimático (Bucolo; David, 1973; Allain *et al.*, 1974). Na alíquota do soro foram realizadas dosagens de HDL (método ultra-centrifugação detergente-seletivo, colesterol total e triglicerídeos (método enzimático-trinder) em analisador automatizado utilizando kit comercial Labtest. O valor de referência desejável para o HDL-c é > 40 mg/dL (Magalhães, 2017).

A concentração do do LDL-C foi determinada pela equação de Friedewald: $LDL-C = ColT-HDL-C - (Trig/5)$, a partir das concentrações do colesterol total, do colesterol presente nas lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), e dos triglicerídeos. É considerado desejável abaixo de 130 mg/dL, limítrofe entre 130-159 mg/dL, e alto a partir de 160 mg/dL (Friedewald; Levi; Fredrickson, 1972).

QUADRO 1: VALORES DE REFERÊNCIAS DOS EXAMES

Bioquímica sanguínea	Método utilizado	Valor de referencia
Glicemia	Método enzimático Cooper	≤ 99 mg/dL (normal), 100-125 mg/dL (pré-diabetes) e ≥ 126 mg/dL (diabetes)
Colesterol total (mg/dL)	Ensaio enzimático	< 200 mg/dL
LDL-C	Ensaio enzimático	< 130 mg/dL
HDL-C	Ensaio enzimático	> 40 mg/dL
Triglicerídeos	método ultra-centrifugação detergente-seletivo	< 130 mg/dL; limítrofe entre 130-159 mg/dL, e alto a partir de 160 mg/dL
Proteína C Reativa	Método turbidimétrico com látex aprimorado	risco alto: superior a 3,00 mg/L; risco médio: 1,00 a 3,00 mg/L e risco baixo: inferior a 1,00 mg/L.

Fonte: Magalhães, 2017; Friedewald; Levi; Fredrickson, 1972.

3.3.2 Avaliação antropométrica

Para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), empregou-se os valores de peso corporal (kg) dividido pelo quadrado da altura (metros). Adotou-se os pontos de corte recomendados pela World Health Organization (WHO) para adultos de 20 a 59 anos de idade: $<18,5 \text{ kg/m}^2$ (baixo peso), $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ (peso normal), $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ (excesso de peso), $30,0-39,9 \text{ kg/m}^2$ (obesidade), e $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (extremamente obeso) (WHO, 2000). As medições do peso e altura foram realizadas em triplicata, respeitando a média dos três valores (Kac, Sichieri; Gigante, 2007).

Para a mensuração do peso, foi utilizada uma balança digital eletrônica, da marca PLENNA, modelo *Luminamea* 02550, com capacidade de até 150 Kg e precisão de 100 g. Para a tomada de medidas de estatura utilizou-se uma fita métrica elaborada por técnicos da Fundação de Assistência ao Estudante e utilizada no Programa Mundial de Alimentos, não extensível de 2 m de comprimento, fixada com fita adesiva numa parede plana sem rodapé, em um lugar iluminado, que permitisse uma boa leitura. Foram realizadas medições de peso e altura em triplicata de forma a ser utilizada a média dos três valores conforme recomendação de Kac, Sichieri e Gigante (2007).

Para determinar o estado de obesidade abdominal, foi utilizado como indicador a circunferência da cintura (CC), sendo esta realizada em triplicata, utilizando-se a média entre os valores obtidos, com o auxílio de uma fita métrica inextensível, de fibra de vidro com escala de 0-200 cm e resolução de 0,1cm (Who, 2008).

Para a medição foi estabelecido o recomendado pela Who (2008) e Ross *et al.* (2008), no qual o adulto ficou em posição ereta, com os pés juntos, os braços descontraídos ao lado do corpo, e após expiração, com o abdômen relaxado, a fita colocada no menor perímetro da cintura, sem compressão dos tecidos. Os pontos de corte considerados para a determinação da obesidade abdominal foram $\geq 88 \text{ cm}$ para mulheres, segundo recomendações do NCEP (*National Cholesterol Education Program*, 2002).

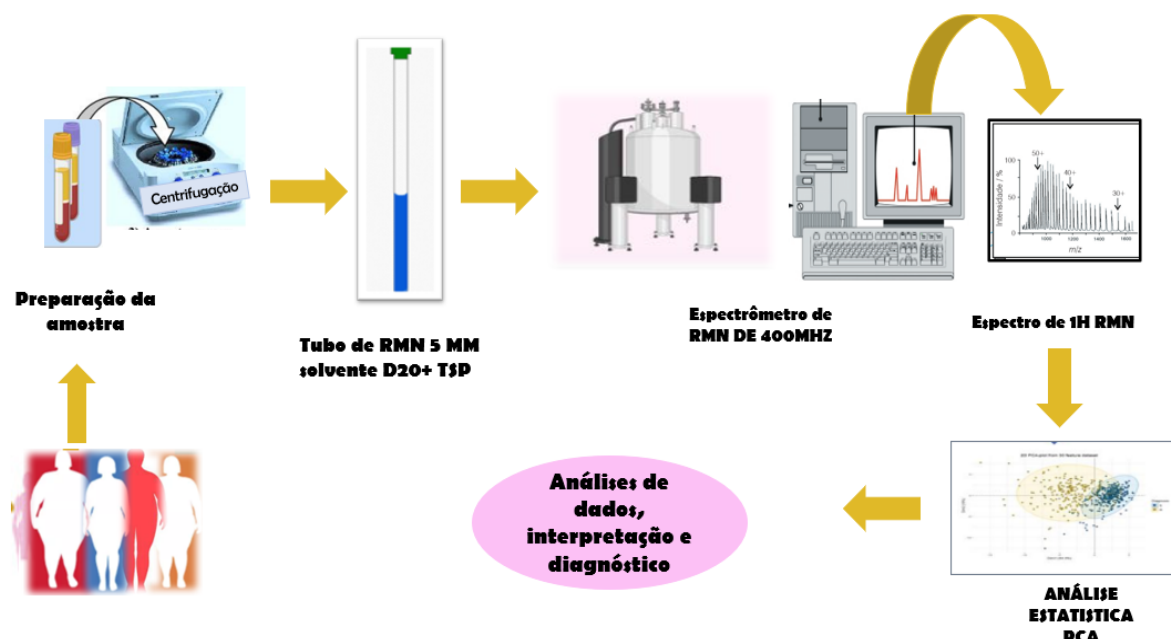
3.4 AVALIAÇÃO DO PERFIL METABOLÔMICO

As análises do perfil metabólico foram realizadas pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (^1H RMN) no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) em Espectrômetro, modelo Bruker Ascend operando a 400 MHz. A análise no soro das mulheres foi realizada pré e pós intervenção

com o suplemento de fibra dietética. Inicialmente 5 ml de sangue venoso foi coletado em tubos de polipropileno com EDTA no início da manhã, em jejum. Após a coleta, o mesmo foi centrifugado a $3000 \times g$ por 10 min a 4°C para isolar o soro. O soro foi transferido para um tubo esterilizado e armazenado a -80°C , e para utilização foi descongelado, sendo retirada 300 uL de soro e adicionado 300 uL de tampão fosfato como padrão de referência e realizada a homogeneização em vortex por 30 s, logo após centrifugadas a $14000 \times g$, durante 10 min em 4°C . Após a centrifugação, foi adicionado 60 uL de água deuterada. Em seguida, foi realizada a análise no aparelho de RMN e o sobrenadante transferido para o tubo de RMN 400 MHz em tubo de 5 mm. A sequência de pulso utilizada para obtenção de dados foi o CPMG- BRUKER sendo feita análise em triplicata.

Os espectros obtidos foram processados pelo software TopSpin 4.1.1. e os deslocamentos químicos expressos em ppm. Os metabólitos foram identificados por comparação de deslocamentos químicos com deslocamentos químicos de amostras autênticas disponibilizadas no banco de dados HMDB. Os espectros foram referenciados pelo tetrametilsilano (TMS, do inglês, *Tetramethylsilane*) cuja faixa total escolhida para análise foi entre 0,1 e 9 ppm, com *binings* de 0,02 ppm, gerando uma matriz de dados de 96 amostras e 225 variáveis a qual foi exportada no formato ASCII para o software de estatística “*The Unscrambler*” (versão 9.7, CAMO Process). Os dados não foram normalizados pela área e os picos referentes ao TMS e água foram descartados. Com estes procedimentos foi possível diferenciar as fases antes e após intervenção com fibra dietética mista, e a ferramenta estatística utilizada foi a Análise de Componente Principal (PCA, do inglês, *Principal Component Analysis*).

Figura 3: Fluxograma do experimento do perfil metabolômico.



Fonte: Figura adaptada da Tese de Carla P. N. S. Fechine (2021) e modificada por Cássia S. O. Silva (2024).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrever as características gerais dos grupos no primeiro artigo, todas as análises foram procedidas no *software* R versão 4.1.1, livre e gratuito disponível no link <https://www.r-project.org/>. O nível de significância adotado em toda a análise foi de 5%. Inicialmente foi feita a caracterização da amostra antes da intervenção, por grupo, utilizando as medidas descritivas média e desvio-padrão para as variáveis quantitativas, bem como a frequência simples e o percentual para as variáveis qualitativas.

Para as variáveis quantitativas inicialmente utilizou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para testar a hipótese nula de que a variável segue uma distribuição aproximadamente normal versus a hipótese alternativa de que a variável não segue uma distribuição aproximadamente normal. Para as variáveis consideradas aproximadamente normais foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes com o intuito de verificar se há diferença entre os grupos para aquela variável. Caso a hipótese de normalidade da variável tenha sido rejeitada, foi aplicado o teste de Wilcoxon Mann-Whitney. Já para as variáveis qualitativas, inicialmente foi utilizado o teste qui-quadrado para testar a hipótese nula de que não há associação entre o grupo e as classes de variável versus a hipótese alternativa de que há associação entre o grupo e as classes da variável. Para as variáveis com alguma frequência esperada inferior a cinco foi utilizado o teste de associação exato de Fisher para testar a mesma

hipótese.

Para comparar perfil metabolômico das mulheres em cada grupo, antes e depois da intervenção. Primeiramente, para cada metabólito e para cada indivíduo, foi calculada a média da triplicata com o intuito de se obter um valor único para cada indivíduo. Para comparar o perfil metabolômico em cada grupo, inicialmente utilizou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para testar a hipótese nula de que o metabólito segue uma distribuição aproximadamente normal versus a hipótese alternativa de que o metabólito não segue uma distribuição aproximadamente normal. Para os metabólitos considerados aproximadamente normais foi utilizado o teste t de Student para amostras dependentes com o intuito de verificar se há diferença antes e depois da intervenção para aquele metabólito. Caso a hipótese de normalidade do metabólito tenha sido rejeitada, foi aplicado o teste de Wilcoxon.

Os dados de RMN foram processados usando o software TopSpin 4.1.1. e os deslocamentos químicos expressos como ppm (parte por milhão), sendo utilizada a ferramenta estatística Análise de Componente Principal (ACP) (PCA, do inglês, *Principal Component Analysis*).

No segundo artigo foi proposto um modelo de regressão linear múltipla foi considerado como variável dependente cada um dos 10 metabólitos selecionados na PCA e como variáveis independentes as demais variáveis do estudo. As variáveis de cada modelo final foram selecionadas pelo método Stepwise que seleciona o modelo com o maior valor segundo o Critério de Akaike (AIC). Os resultados estão separados por grupos. Todas as análises foram procedidas no software R versão 4.1.3, disponível livre e gratuitamente em <https://www.r-project.org/>. O nível de significância adotado em toda a análise foi de 5%.

4 RESULTADOS

Os resultados da tese foram apresentados no formato de dois artigos científicos, apresentados no APENDICE A e APÊNDICE B.

ARTIGO 1 (APÊNDICE A): Destaques de três metabólitos de HDL e redução dos valores pressóricos após suplementação com fibra dietética em mulheres normotensas com sobrepeso e obesidade: um estudo metabolômico.

O artigo 1 foi publicado no periódico **Metabolomics**. DOI: 10.1007/s11306-023-02057-z. Qualis: A2. Neste artigo foram apresentados os dados referentes a análise metabolômica por Ressonância Magnética Nuclear que identificou os metabólitos no soro das mulheres normotensas com sobrepeso/obesidade antes e após intervenção com fibras dietéticas mistas por oito semanas. Nos resultados principais, observou-se aumento significativo de três metabólitos de HDL (4,94 ppm; 1,28 ppm; 0,88 ppm) e α -glicose (4,90 ppm) e redução da PAS de 7 mmHg, após intervenção.

ARTIGO 2 (APÊNDICE B): Aumento de HDL-C total do soro e de vários metabólitos de HDL: um novo olhar molecular sobre o efeito de fibras dietéticas mistas nos valores pressóricos.

O artigo 2 foi submetido ao periódico **Molecular Nutrition & Food Research**. Qualis: A1. A proposta do artigo 2 que foi intitulado “Aumento de HDL-C total do soro e de vários metabólitos de HDL: um novo olhar molecular sobre o efeito de fibras dietéticas mistas nos valores pressóricos”, que no referente estudo observaram relações significativas em mulheres hipertensas (G1) e normotensas (G3) com excesso de peso que receberam suplementação de fibras alimentares, enquanto nenhuma relação significativa foi encontrada em G2 e G4. Todas essas relações nos grupos G1 e G3 foram associadas a um aumento no HDL-C sérico total e foram especificamente ligadas a três metabólitos de HDL (0,84 ppm; 0,88 ppm; 1,24 ppm). Logo, esses metabólitos de HDL podem ser alvos de prevenção de fatores de risco cardiovascular com destaque para o aumento do HDL-C total no soro e redução do colesterol total e da redução da pressão arterial, da amostra analisada neste estudo, a partir da intervenção com fibras dietética mistas.

REFERÊNCIAS

- ABDI, H. *et al.* Blood pressure and hypertension: findings from 20 years of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). **Int J Endocrinol Metab.**, v. 16, n. (4 Suppl):e84769, p. 1-8, 2018.
- ABUTAIR, A.S.; NASER, I. A.; HAMED, A. T. The effect of soluble fiber supplementation on metabolic syndrome profile among Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. **Clin Nutr Res.**, v. 7, n. 1, p. 31-39, 2018.
- AHLAWAT, S.; ASHA; SHARMA, K.K. Gut–organ axis: A microbial outreach and networking. **Lett Appl Microbiol.**, v. 72, p.636-668, 2021.
- AHMED, S. *et al.* Understanding sex differences in long-term blood pressure regulation: insights from experimental studies and computational modelling. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 316, n. 5, p. H1113-H1123, 2019.
- ALEIXANDRE, A.; MIGUEL, M. Dietary fiber and blood pressure control. **Food Funct.**, v. 7, n. 4, p. 1864-1871, 2016.
- ALEKSANDROVA, K. *et al.* Omics biomarkers in obesity: Novel etiological insights and targets. **Curr Obes Rep.**, v. 9, n. 3, p. 219-230, 2020.
- ALEKSANDROVA, K.; MOZAFFARIAN, D.; PISCHON, T. Addressing the perfect storm: biomarkers in obesity and pathophysiology of cardiometabolic risk. **Clin Chem.**, v. 64, n. 1, 142-153, 2018.
- ALFARIS, N. *et al.* Global Impact of Obesity. **Gastroenterol Clin North Am.**, v. 52, n. 2, p. 277-293, 2023.
- ALLAIN, C. C. *et al.* Enzymatic determination of total serum cholesterol. **Clin Chem.**, v. 20, n. 4, p. 470-475, 1974.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Promoting health and reducing disparities in populations. **Diabetes Care.**, v. 40, p. S6-S10, 2017.
- AMETA, K. *et al.* Essential hypertension: A filtered serum based metabolomics study. **Sci Rep.**, v. 7, n. 2153, p. 1-11, 2017.
- ARAÚJO, R. *et al.* Infection biomarkers based on metabolomics. **Metabolites.**, v. 12, n. 2, p. 1-12, 2022.
- ASCIUTTI, L. S. R. *et al.* **Manual de porções média em tamanho real baseado no programa Dietsys para estudo de base populacional.** UFPB, 2005.
- BAGHERI; M. *et al.* Plasma metabolomic profiling of amino acids and polar lipids in Iranian obese adults.., **Lipids Health Dis.**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2019.
- BARTEL, J. *et al.* The human blood metabolome-transcriptome interface. **PLoS Genet.**, v. 11, p. 1-52, 2015.

BAUTISTA, L. E. *et al.* Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? **J Hypertens.**, v. 19, n. 5, p. 857-861, 2001.

BAYS, H.E. *et al.* Artificial intelligence and obesity management: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. **Obes Pillars.**, v. 6, p. 1-24, 2023.

BELLOT, P. E. N. R. *et al.* Plasma lipid metabolites as potential biomarkers for identifying individuals at risk of obesity-induced metabolic complications. **Sci Rep.**, v. 13, p. 1-13, 2023.

BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart disease and stroke statistics-2017 Update: A report from the American heart association. **Circulation.**, v. 135, n. 10, p. e146-e603, 2017.

BEREZHNOY, G.; LASKE, C.; TRAUTWEIN, C. Quantitative NMR-Based lipoprotein analysis identifies elevated HDL-4 and triglycerides in the serum of Alzheimer's disease patients. **Int J Mol Sci.**, v. 23, n. 12472, 2022.

BLOCH, M. J. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. **J Am Soc Hypertens.**, v. 10, n. 10, p. 753-754, 2016.

BOATENG, E. B.; AMPOFO, A.G. A glimpse into the future: modelling global prevalence of hypertension. **BMC Public Health.**, v. 23, n. 1, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Informações sobre saúde: mortalidade.** 2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em 16junho2020.

BUCOLO, G.; DAVID, H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. **Clin Chem.**, v. 19, n. 5, p. 476-482, 1973.

CAI, Q. *et al.* Keeping obesity status is a risk factor of hypertension onset: evidence from a community-based longitudinal cohort study in north China. **Front Public Health.**, v. 11, p. 1-11, 2023.

CARVALHO, F. S. *et al.* Importância da orientação nutricional e do teor de fibras da dieta no controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2 sob intervenção educacional intensiva. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 56, n. 2, p. 110-119, 2012.

CHARCHAR, F.J. *et al.* Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. **J Hypertens.**, v. 42, n. 1, p. 23-49, 2024.

CENTELLES, S. M. *et al.* Toward reliable lipoprotein particle predictions from NMR spectra of human blood: An interlaboratory ring test. **Anal Chem.**, v. 89, n. 15, p. 8004-8012, 2017.

CHASHMNIAM, S. *et al.* The metabolome profiling of obese and non-obese individuals: Metabolically healthy obese and unhealthy non-obese paradox. **Iran J Basic Med Sci.**, v. 23, n. 2, p. 186-194, 2020.

CHEN, H. H. *et al.* The Metabolome profiling and pathway analysis in metabolic healthy and abnormal obesity. **Int J Obes (Lond).**, v. 39, n. 8, p. 1241-1248, 2015.

CHENG, D. *et al.* Metabolomic Signature between metabolically healthy overweight/obese

and metabolically unhealthy overweight/obese: a systematic review. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, v. 2021, n. 14, p. 991-1010, 2021.

CHO, K. H. The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): A paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and hdl functionality. **Int J Mol Sci.**, v. 23, n.7, p. 1-20, 2022.

CHO, K.H⁽¹⁾. High-Density Lipoproteins as Biomarkers and Therapeutic Tools: Volume 1. Impacts of Lifestyle, Diseases, and Environmental Stressors on HDL, 1st ed.; Springer: New York, NY, USA, 2019.

CHO, K.H⁽²⁾. High-Density Lipoproteins as Biomarkers and Therapeutic Tools: Volume 2. Improvement and Enhancement of HDL and Clinical Applications, 1st ed.; Springer: New York, NY, USA, 2019.

CHO, K.H. *et al.* Consumption of cuban policosanol improves blood pressure and lipid profile via enhancement of HDL functionality in healthy women subjects: Randomized, double-blinded, and placebo-controlled study. **Oxid Med Cell Longev.**, v. 2018, 2018.

CHRISTOPHER, K. B. Nutritional metabolomics in critical illness. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.**, v. 21, n. 2, p. 121-125, 2018.

CIRULLI, E. T. *et al.* Profound perturbation of the metabolome in obesity is associated with health risk. **Cell Metab.**, v. 29, n. 2, p. 488-500, 2019.

COLAFELLA, K. M. M.; DENTON, K. M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. **Nat. Rev. Nephrol.**, v. 14, n. 3, p. 185-201, 2018.

COOPER, G.R. Methods for determining the amount the glucose in blood. **Crit Rev Clin Lab Sci.**, v. 4, n. 2, p. 101-145, 1973.

DANIELE, N. D. *et al.* Effects of caloric restriction diet on arterial hypertension and endothelial dysfunction. **Nutrients.**, v. 13, n. 1, p. 1-23, 2021.

DERKACH, A. *et al.* Effects of dietary sodium on metabolites: The Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)-sodium feeding study. **Am J Clin Nutr.**, v. 106, n. 4, p. 1131-1141, 2017.

DIETRICH, S. *et al.* Identification of serum metabolites associated with Incident Hypertension in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Potsdam Study. **Hypertension.**, v. 68, n. 2, p. 471-477, 2016.

D'IGNAZIO, T. *et al.* Hypertension across a woman's lifespan. **Maturitas.**, v. 168, p. 84-91, 2023.

DING J., FENG Y.Q. Mass spectrometry-based metabolomics for clinical study: recent progresses and applications. **TrAC-Trends Anal. Chem.**, v. 158, p. 2023.

DING, S. *et al.* Serum metabolic profiles of chinese women with perimenopausal obesity explored by the untargeted metabolomics approach. **Front Endocrinol (Lausanne).**, v. 12, n. 637317, p. 1-13, 2021.

DINH, Q. N. *et al.* Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. **Biomed Res Int.**, v. 2014, n. 406960, p. 1-11, 2014.

DOD, R. *et al.* Cardiovascular disease in south asian immigrants: a review of dysfunctional HDL as a potential marker. **J Racial Ethn Health Disparities.**, v. 10, n.3, p. 1194-1200, 2023.

DU, P. *et al.* Intake of dietary fiber from grains and the risk of hypertension in late midlife women: results from the SWAN Study. **Front Nutr.**, v. 8, n. 730205, p. 1-11, 2021.

EGHBALI, M. *et al.* A Prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors of hypertension among adults: a cross-sectional study in Iran. **Epidemiol Health.**, v. 40, p. 1-9, 2018.

EMWAS, A. H. *et al.* NMR spectroscopy for metabolomics research. **Metabolites.**, v. 9, n. 7, p. 1-39, 2019.

EMWAS, AH.; AL-TALLA, Z. A.; KHARBATIA, N.M. Sample collection and preparation of biofluids and extracts for gas chromatography-mass spectrometry. **Methods Mol Biol.**, v. 1277, p. 75-90, 2015.

ERBAN, A. *et al.* Discovery of food identity markers by metabolomics and machine learning technology. **Sci Rep.**, v. 9, n. 1, p. 1-19, 2019.

EVANS, C. E. L. Dietary fibre and cardiovascular health: review of current evidence and policy. **Proc Nutr Soc.**, v. 3, p. 1-7, 2019.

EVANS, C. E. L. *et al.* Effects of dietary fibre type on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of healthy individuals. **J Hypertens.**, v. 33, n. 5, p. 897-911, 2015.

FECHINE, C. P. N. S. *et al.* Choline Metabolites, Hydroxybutyrate and HDL after Dietary Fiber Supplementation in Overweight/Obese Hypertensive Women: A Metabolomic Study. **Nutrients.**, v. 13, n. 5, p. 1-12, 2021.

FEYISA. B.R. *et al.* Magnitude of hypertension and its association with obesity among employees of Wallaga University, Ethiopia: a cross-sectional study. **BMJ Open.**, v. 13, n. 7, p. 1-9, 2023.

FREMINVILLE, J. B. *et al.* Endocrine causes of hypertension: literature review and practical approach. **Hypertens Res.**, v. 46, n. 12, p. 2679-2692, 2023.

FLORES-GUERRERO, J. L. *et al.* A metabolomic index based on lipoprotein subfractions and branched chain amino acids is associated with incident hypertension. **Eur J Intern Med.**, v. 94, p. 56-63, 2021.

FLORES-GUERRERO, J.L. *et al.* Concentration of branched-chain amino acids is a strong risk marker for incident hypertension. **Hypertension.**, v. 74, n. 6, p. 1428-1435, 2019.

FOROUTAN, A. *et al.* Chemical composition of commercial cow's milk. **J Agric Food Chem.**, v. 67, n. 17, p. 4897-4914, 2019.

FOROUZANFAR, M. H. *et al.* Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. **JAMA**, v. 317, n. 2, p. 165-182, 2017.

FRAMPTON, J. *et al.* Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. **Nat Metab.**, v. 2, p. 840-848, 2020.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVI, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. **Clin Chem.**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FRYAR, C.D. *et al.* Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015-2016. **NCHS Data Brief.**, n. 289, p. 1-8, 2017.

GALICIA-GARCIA, U. *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 17, p. 1-44, 2020.

GBD 2015 Obesity Collaborators. *et al.* Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **N Engl J Med.**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

GHAVAMI, A. *et al.* Soluble fiber supplementation and serum lipid profile: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. **Adv Nutr.**, v. 14, n. 3, 2023.

GHAZI, L. *et al.* Hypertension Across a Woman's Life Cycle. **Curr Hypertens Rep.**, v. 24, n. 12, p. 723-733, 2022.

GIBBONS, H.; BRENNAN, L. Metabolomics as a tool in the identification of dietary biomarkers. **Proc Nutr Soc.**, v. 76, n. 1, p. 42-53, 2017.

GIBBONS, H; O'GORMAN, A; BRENNAN, L. Metabolomics as a tool in nutritional research. **Curr Opin Lipidol.**, v. 26, n. 1, p. 30-34, 2015.

GIERACH, G. L. *et al.* Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. **J Am Coll Cardiol.**, v. 47, n. 3, p. S50-S58, 2006.

GOÏTA, Y. *et al.* Sexual dimorphism of metabolomic profile in arterial hypertension. **Sci Rep**, v. 10, n. 7517, p. 1-12, 2020.

GOLDANSAZ, S.A. *et al.* Livestock metabolomics and the livestock metabolome: a systematic review. **PLoS One.**, v. 12, n. 5, p. 1-26, 2017.

GONZALEZ-COVARRUBIAS, V.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, E.; BOSQUE-PLATA, L. D. The potential of metabolomics in biomedical applications. **Metabolites.**, v. 12, n. 2, p. 1-32, 2022.

GUASCH-FERRÉ, M. *et al.* Plasma acylcarnitines and risk of cardiovascular disease: effect of Mediterranean diet interventions. **Am J Clin Nutr.**, v. 103, n. 6, p. 1408-1416, 2016.

GUASCH-FERRÉ, M.; BHUPATHIRAJU, S.N.; HU, F.B. Use of metabolomics in improving assessment of dietary intake. **Clin Chem.**, v. 64, n. 1, p. 82-98, 2018.

HALL, J.E. *et al.* Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. **Nat Ver Nephrol.**, v. 15, n. 6, p. 367-385, 2019.

HANHINEVA, K. *et al.* Nontargeted metabolite profiling discriminates diet-specific biomarkers for consumption of whole grains, fatty fish, and bilberries in a randomized controlled trial. **J Nutr.**, v. 145, n. 1, p. 7-17, 2015.

HAY, M. Sex, the brain and hypertension: brain oestrogen receptors and high blood pressure risk factors. **Clin Sci**, v. 130, n. 1, p. 9-18, 2016.

HE, W.; BERTRAM, H. C. NMR-based metabolomics to decipher the molecular mechanisms in the action of gut-modulating foods. **Foods.**, v.11, n. 2707, p. 1-13, 2022.

HOLMES, E. *et al.* Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. **Nature.**, v. 453, n. 7193, p. 396-400, 2008.

HOTTMAN, D. A. *et al.* HDL and cognition in neurodegenerative disorders. **Neurobiol Dis.**, v. 72, p. 22-36, 2014.

IKRAM, M.A. Molecular pathological epidemiology: the role of epidemiology in the omics-era. **Eur J Epidemiol.**, v. 30, n. 10, p. 1077-1078, 2015.

JANSSON, J. *et al.* Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. **PLoS ONE.**, v. 4, n. 7, p. 1-10, 2009.

JEONG, S. *et al.* Real- time quantitative analysis of metabolic flux in live cells using a hyperpolarized micromagnetic resonance spectrometer. **Sci Adv.**, v. 3, n. 6, p. 1-9, 2017.

JIAO, J. *et al.* Effect of dietary fiber on circulating C-reactive protein in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Int J Food Sci Nutr.**, v. 66, n. 1, p. 114-119, 2015.

JIMÉNEZ, B. *et al.* Quantitative lipoprotein subclass and low molecular weight metabolite analysis in human serum and plasma by ¹H NMR spectroscopy in a multilaboratory trial. **Anal Chem.**, v. 90, n. 20, p. 11962-11971, 2018.

JIN, M. *et al.* The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. **J Cell Mol Med.**, v. 23, n. 4, p. 2343-2350, 2019.

JO, A. L. *et al.* Cuban policosanol prevents the apoptosis and the mitochondrial dysfunction induced by lipopolysaccharide in C2C12 myoblast via activation of Akt and Erk pathways. **J Nutr Sci Vitaminol.**, v.68, p. 79-86, 2022.

JOHANSSON-PERSSON, A. *et al.* LC-QTOF/MS metabolomic profiles in human plasma after a 5-week high dietary fiber intake. **Anal Bioanal Chem.**, v. 405, n. 14, p. 4799-4809, 2013.

KABOOTARI, M. *et al.* Sex specific impact of different obesity phenotypes on the risk of incident hypertension: Tehran lipid and glucose study. **Nutr Metab (Lond).**, v. 16, n. 16, p. 1-9, 2019.

KAC, G.; SICHIERY, R.; GIGANTE, D. P. **Epidemiologia nutricional**. 1. ed. Rio de Janeiro, 2007.

KANBAY, M. *et al.* Future treatments in hypertension: Can we meet the unmet needs of patients? **Eur J Intern Med.**, v. 115, p. 18-28, 2023.

KARU, N. *et al.* A review on human fecal metabolomics: methods, applications and the human fecal metabolome database. **Anal Chim Acta.**, v. 1030, p. 1-24, 2018.

KE, C. *et al.* Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. **Metabolomics.**, v. 14, n. 117, p. 1-11, 2018.

KHAN, K. *et al.* The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 28, n. 1, p. 3-13. 2018.

KIM, H. L. Arterial stiffness and hypertension. **Clin Hypertens.**, v. 29, n. 1, p.1-9, 2023.

KIM, K. M. *et al.* Policosanol attenuates Pi-induced calcification via AMPK-mediated INSIGs expression in rat VSMCs. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**, v. 48, p. 1336-1345, 2021.

KIM, S. J. *et al.* Long-term consumption of cuban policosanol lowers central and brachial blood pressure and improves lipid profile with enhancement of lipoprotein properties in healthy korean participants. **Front Physiol.**, v. 9, n. 412, 2018.

KIM, Y.; JE, Y. Dietary fiber intake and total mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Am J Epidemiol.**, v. 180, n. 6, p. 565-573, 2014.

KONTUSH, A.; LHOMME, M.; CHAPMAN, M.J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. **J. Lipid Res.**, v. 54, p. 2950-2963, 2013.

KOSTARA, C. E. *et al.* NMR based lipid profiling of high density lipoprotein particles in healthy subjects with low, normal, and elevated HDL-cholesterol. **J Proteome Res.**, v. 16, p. 1605-1616, 2017.

KRISHNAMURTHY, V. M. *et al.* High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. **Kidney Int.**, v. 81, n. 3, p. 300-306, 2012.

LEE, H. *et al.* Protective effects of dietary MUFAS mediating metabolites against hypertension risk in the korean genome and epidemiology study. **Nutrients.**, v. 11, n. 1928, p. 1-11, 2019.

LEENDERS, M. *et al.* Fruit and vegetable intake and cause-specific mortality in the EPIC study. **Eur J Epidemiol.**, v. 29, n. 9, p. 639-652, 2014.

LEKKA, P. *et al.* Exploring human metabolome after wine intake-a review. **Molecules.**, v. 28, n. 22, p. 1-47, 2023.

LETERTRE, M. P. M.; GIRAUDEAU, P.; DE TULLIO, P. Nuclear magnetic resonance spectroscopy in clinical metabolomics and personalized medicine: Current challenges and perspectives. **Front Mol Biosci.**, v. 8, p. 1-25, 2021.

LEVATTE, M. *et al.* Applications of metabolomics to precision nutrition. **Lifestyle Genom.**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2022.

LIMA, F. E. L. *et al.* Diet and cancer in northeastern Brasil: evolution of eating habits and food consumption in relation to breast cancer. **Cad Saúde Pública.**, v. 24, n. 4, p. 820-828, 2008.

LIMA, L. M. *et al.* Proteína C-reativa ultrasensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 43, n.2, p. 83-86, 2007.

LIN, Y.T. *et al.* Global plasma metabolomics to identify potential biomarkers of blood pressure progression. **Arter Thromb Vasc Biol.**, v. 40, n. 8, p. 227-237, 2020.

LIOY, B.; WEBB, R.J.; AMIRABDOLLAHIAN, F. The association between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors: a review. **Healthcare (Basel).**, v. 11, p. 1-41, 2023.

LIU, P. *et al.* The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. **Pharmacol Res.**, v. 165, p. 1-11, 2021.

LIU, X.; LOCASALE, J.W. Metabolomics - a primer. **Trends Biochem Sci.**, v. 42, n. 4, p. 274-284, 2017.

LOBO, L. A. C. *et al.* Time trend in the prevalence of systemic arterial hypertension in Brasil. **Cad Saúde Pública.**, v. 33, n. 6, p. 1-13, 2017.

LOO, R. L. *et al.* Characterization of metabolic responses to healthy diets and association with blood pressure: application to the optimal macronutrient intake trial for heart 41 health (OmniHeart), a randomized controlled study. **Am J Clin Nutr.**, v. 107, n. 3, p.323- 334, 2018.

LOUCA, P.; MENNI, C.; PADMANABHAN, S. Genomic determinants of hypertension with a focus on metabolomics and the gut microbiome. **Am J Hypertens.**, v. 33, n. 6, p. 473-481, 2020.

LYDIC, T.A.; GOO, Y. H. Lipidomics unveils the complexity of the lipidome in metabolic diseases. **Clin Transl Med.**, v. 7, n. 4, 2018.

MA, Y. *et al.* Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. **Am J Clin Nutr.**, v. 83, n. 4, p. 760-766, 2006.

MAGALHÃES, M. E. C. Novas metas de colesterol da diretriz de dislipidemia da SBC. **Int J Cardiovasc Sci.**, v. 30, n. 6, p. 466-468, 2017.

MALATJI, B. G. *et al.* A diagnostic biomarker profile for fibromyalgia syndrome based on an NMR metabolomics study of selected patients and controls. **BMC Neurology.**, v. 17, n. 88, p. 1-15, 2017.

MARTORELL-MARUGAN, J. *et al.* Deep learning in omics data analysis and precision medicine. In: Husi H, editor. **Computational biology**. Brisbane (AU)2019.

- MATYUS, S. P. *et al.* NMR measurement of LDL particle number using the vantera clinical analyzer. **Clin Biochem.**, v. 47, p. 203-210, 2014.
- MAYENGBAM, S. *et al.* Dietary Fiber Supplementation normalizes serum metabolites of adults with overweight/obesity in a 12-week randomized control trial. **The FASEB Journal.**, v. 31, n. (1_supplement), p. 433.5-433.5, 2017.
- MAYENGBAM, S. *et al.* Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota-host-metabolic axes in obesity. **J Nutr Biochem.**, v. 64, p. 228-236, 2018.
- MAYORAL, L. P-C. *et al.* Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. **Indian J Med Res.**, v. 151, n. 1, p. 11-21, 2020.
- MCCARTY, M.F. Policosanol safely down-regulates HMG-CoA reductase-potential as a component of the esselstyn regimen. **Med Hypotheses.**, v. 59, p. 268-279, 2002.
- MENNI, C. *et al.* Metabolomic identification of a novel pathway of blood pressure regulation involving hexadecanedioate. **Hypertension.**, v. 66, n. 2, p. 422-429, 2015.
- MENNI, C. *et al.* Targeted metabolomics profiles are strongly correlated with nutritional patterns in women. **Metabolomics.**, v. 9, n. 2, p. 506-514, 2013.
- MIKA, A. *et al.* Potential application of ¹H NMR for routine serum lipidome analysis - evaluation of effects of bariatric surgery. **Sci Rep.**, v. 7, n.1, p. 1-9, 2017.
- MILLS, K. T. *et al.* Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. **Circulation.**, v. 134, n. 6, p.441- 450, 2016.
- MOAZZAMI, A. A. *et al.* Metabolomics reveals the metabolic shifts following an intervention with rye bread in postmenopausal women-a randomized control trial. **Nutr J.**, v. 11, n. 88, p. 1-8, 2012.
- MOAZZAMI, A. A. *et al.* Nuclear magnetic resonance-based metabolomics enable detection of the effects of a whole grain rye and rye bran diet on the metabolic profile of plasma in prostate cancer patients. **J Nutr.**, v. 141, n. 12, p. 2126-2132, 2011.
- NAQVI, S. *et al.* A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension. **Biomed Pharmacother.**, v. 134, p. 1-11, 2021.
- NCD risk factor collaboration. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. **Lancet.**, v. 398, n. 10304, p. 957-980, 2021.
- NIKOLIC, S.B. *et al.* Metabolomics in hypertension. **J. Hypertens.**, v. 32, n. 6, p. 1159-1169, 2014.
- OLSEN, M. H. *et al.* A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. **The Lancet.**, v. 388, n. 10060, p. 2665-2712, 2016.

- ONUH, J.O. *et al.* A metabolomics approach for investigating urinary and plasma changes in spontaneously hypertensive rats (SHR) fed with chicken skin protein hydrolysates diets. **J Funct Foods.**, v. 22, p. 20-33, 2016.
- ONUH, J.O.; ALUKO, R.E. Metabolomics as a tool to study the mechanism of action of bioactive protein hydrolysates and peptides: A review of current literature. **Trends Food Sci Tech.**, v. 91, n. 9, p. 625-633, 2019.
- ONUH, J.O.; ALIANI, M. Metabolomics profiling in hypertension and blood pressure regulation: a review. **Clin Hypertens.**, v. 26, n. 23, p. 1-8, 2020.
- ONUH, J. O.; QUI, H. Metabolic profiling and metabolites fingerprints in human hypertension: discovery and potential. **Metabolites.**, v. 11, n. 10, p. 1-17, 2021.
- OPARIL, S. *et al.* Hypertension. **Nat Rev Dis Primers.**, v. 4, n. 18014, p. 1-21, 2018.
- OTVOS, J. D. *et al.* Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. **J Clin Lipidol.**, v. 5, p. 105-113, 2011.
- PALOMBO, C.; KOZAKOVA, M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. **Vasc Pharmacol.**, v. 77, p. 1-7, 2016.
- PASANTA, D. *et al.* Effects of obesity on the lipid and metabolite profiles of young adults by serum ¹H-NMR spectroscopy. **PeerJ.**, v. 7, p. 1-15, 2019.
- PLAYDON, M.C. *et al.* Identifying biomarkers of dietary patterns by using metabolomics. **J Am Coll Nutr.**, v. 105, n. 2, p. 450-465, 2017.
- POLL, B. G.; CHEEMA, M. U.; PLUZNICK, J. L. Gut microbial metabolites and blood pressure regulation: focus on SCFAs and TMAO. **Physiology.**, v. 35, n. 4, p. 275-284, 2020.
- QI, L. *et al.* Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. **Diabetes Care.**, v. 29, n. 2, p. 207-211, 2006.
- RANGEL-HUERTA, O. D.; PASTOR-VILLAESCUSA, B.; GIL, A. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies. **Metabolomics.**, v. 15, n. 93, p. 1-31, 2019.
- RANKIN, N. J. *et al.* The emergence of proton nuclear magnetic resonance metabolomics in the cardiovascular arena as viewed from a clinical perspective. **Atherosclerosis.**, v. 237, n. 1, p. 287-300, 2014.
- REYNOLDS, A. N. *et al.* Dietary fibre in hypertension and cardiovascular disease management: systematic review and meta-analyses. **BMC Med.**, v. 20, n. 139, 2022.
- REYNOLDS, A. *et al.* Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. **The Lancet.**, v. 393, n. 10170, p. 434-445, 2019.
- RODRÍGUEZ-BORJABAD, C. *et al.* Lipoprotein profile assessed by 2D-¹H-NMR and subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolaemia. **Atherosclerosis.**,

v. 270, p. 117-122, 2018.

ROHATGI, A. et al. HDL in the 21st Century: A multifunctional roadmap for future HDL research. **Circulation.**, v. 143, p. 2293-2309, 2021.

ROSS, R. *et al.* Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? **Obesity Reviews.**, v. 9, n. 4, p. 312-325, 2008.

RUIZ-CANELA, M. *et al.* Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial. **Clin Chem.**, v. 62, n. 4, p. 582-592, 2016.

RUIZ-RAMIE, J. J.; BARBER, J. L.; SARZYNSKI, M. A. Effects of exercise on HDL functionality. **Curr Opin Lipidol.**, v. 30, p. 16-23, 2019.

RYSZ, J. *et al.* The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of cardiovascular disease. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 601, 2020.

SALAS-SALVADO, J. *et al.* Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. **Br J Nutr.**, v. 96, n. 2, p. 46-51, 2006.

SALAZAR, J. *et al.* Dysfunctional high-density lipoprotein: an innovative target for proteomics and lipidomics. **Cholesterol.**, v. 2015, p. 1-22, 2015.

SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev Bras Hipertens.**, v. 17, n. 1, p. 4-64, 2010.

SCALBERT, A. *et al.* The food metabolome: a window over dietary exposure. **Am J Clin Nutr.**, v. 14, n. 99, p. 1286-1308, 2014.

SCHULMAN, I. H.; ZHOU, M. S. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. **Curr Hypertens Rep.**, v. 11, n. 1, p. 48-55, 2009.

SHARMA, K. *et al.* Metabolomics reveals signature of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. **J Am Soc Nephrol.**, v. 24, n. 11, p. 1901-1912, 2013.

SHIVAKOTI, R. *et al.* Intake and sources of dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease in older us adults. **JAMA Network Open.**, v. 5, n. 3, p. 1-12, 2022.

SILVA, C. O. S. *et al.* Highlights of three metabolites HDL and reduction in blood pressure values after dietary fiber supplementation in overweight and obese normotensive women: a metabolomic study. **Metabolomics.**, v. 19, p. 1-11, 2023.

SINGH, S. *et al.* Implication of obesity and gut microbiome dysbiosis in the etiology of colorectal cancer. **Cancers (Basel).**, v. 15, n.6, p. 1-28, 2023.

SOININEN, P. *et al.* Quantitative serum nuclear magnetic resonance metabolomics in cardiovascular epidemiology and genetics. **Circ Cardiovasc Genet.**, v. 8, p. 192-206. 2015.

SOLTESZ, B. *et al.* The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma

population compared to the general population. **PLoS One.**, v. 15, n. 6, p. 1-17, 2020.

SPEYER, C. B.; BALEJA, J. D. Use of nuclear magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of inborn errors of metabolism. **Emerg Top Life Sci.**, v. 5, n. 1, p. 39-48, 2021.

STEGEMANN, C. *et al.* Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. **Circulation.**, v. 129, n. 18, p. 1821-1831, 2014.

STEPHEN, A. M. *et al.* Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. **Nutr Res Rev.**, v. 30, n. 2, p. 149-190, 2017.

STEVENS, V. L. *et al.* Metabolomic profiles associated with BMI, waist circumference, and diabetes and inflammation biomarkers in women. **Obesity.** v. 28, n.1, p. 187-196, 2020.

STOUT, K. K. *et al.* 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. **J Am Coll Cardiol.**, v. 73, n. 12, p. 1494-1563, 2019.

SWANN, O. G. *et al.* Dietary fiber and its associations with depression and inflammation. **Nutrition ReviewsVR.**, v. 78, n. 5, p. 394-411, 2020.

SWITZENY, O. J. *et al.* Vitamin and antioxidant rich diet increases MLH1 promoter DNA methylation in DMT2 subjects. **Clinical Epigenetics.**, v. 4, n. 1, p. 1-19, 2012.

TADDEI, S. *et al.* Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. **Hypertension.**, v. 28, n. 4, p. 576-582, 1996.

TADIC, M. *et al.* Gender-specific therapeutic approach in arterial hypertension - Challenges ahead. **Pharmacol Res.**, v. 141, p. 181-188, 2019.

TEHRANI, D. M. *et al.* Discordance of low-density lipoprotein and high-Density lipoprotein cholesterol particle versus cholesterol concentration for the prediction of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus (from the multi-Ethnic study of atherosclerosis [MESA]). **Am J Cardiol.**, v. 117, n. 12, p. 1921-1927, 2016.

TEJANI, V. N. *et al.* The relationship between dietary fiber intake and blood pressure worldwide: a systematic review. **Cureus.**, v. 15, n. 9, p. 1-11, 2023.

TRIBBLE, D. L. *et al.* Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. **Atherosclerosis.**, v. 93, n. 3, p. 189-199, 1992.

TSITSOU, S. *et al.* Acute effects of dietary fiber in starchy foods on glycemic and insulinemic responses: a systematic review of randomized controlled crossover trials. **Nutrients.**, v. 15, n. 10, 2023.

TUCKER, L.A.; THOMAS, K. S. Increasing total fiber intake reduces risk of weight and fat gains in women. **J. Nutr.**, v. 139, n. 3, p. 576-581, 2009.

TZOULAKI, I. *et al.* An Overview of metabolic phenotyping in blood pressure research. **Curr Hypertens Rep.**, v. 20, n. 78, p. 1-8, 2018.

VAN KARNEBEEK, C. D. M. *et al.* NANS-mediated synthesis of sialic acid is required for brain and skeletal development. **Nature Genetics.**, v. 48, n. 7, p. 777-784, 2016.

VARAEVA, Y. R. *et al.* Metabolomics in vitamin status assessment. **Curr Pharm Des.**, v. 24, n. 26, p. 3028-3033, 2018.

VINCENT, M. J. *et al.* Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. **Am J Clin Nutr.**, v. 109, n. 1, p. 7-16, 2019.

VIGITEL, Brasil, 2023: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2023.

VLACHOPOULOS, C. *et al.* The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology working group on peripheral circulation endorsed by the association for research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. **Atherosclerosis.**, v. 241, n. 2, p. 507-532, 2015.

WANG, D. D. *et al.* Plasma ceramides, mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the REDIMED trial (Prevencion con Dieta Mediterranea). **Circulation.**, v. 135, n. 21, p. 2028-2040, 2017.

WANG, E. H. *et al.* Reconstruction and analysis of correlation networks based on GC-MS metabolomics data for young hypertensive men. **Le Anal Chim Acta.**, v. 854, p. 95-105, 2015.

WANG, N. *et al.* Effects of guar gum on blood lipid levels: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. **J Funct Foods.**, v. 85, 2021.

WANG-SATTTLER, R. *et al.* Novel biomarkers for prediabetes identified by metabolomics. **Mol Syst Biol.**, v. 8, n. 615, p. 1-11, 2012.

WENGER, N. K. *et al.* Hypertension across a woman's life cycle. **J Am Coll Cardiol.**, v. 71, n. 16, p. 1797-1813, 2018.

WILLIAMS, B. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Eur Heart J.**, v. 39, n. 33, p. 3021-3104, 2018.

WILLIAMS, E. P. *et al.* Overweight and obesity: Prevalence, consequences and causes of a growing public health problem. **Curr Obes Rep.**, v. 4, n. 3, p. 363-370, 2015.

WISHART, D. S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. **Nat Rev Drug Discov.**, v.15, n. 7, p. 473-484, 2016.

WOLDEMARIAM, S. *et al.* Potentials and limitations of omics in precision prevention,

treatment and risk reduction of obesity: potentials and limitations of omics in precision prevention, treatment and risk reduction of obesity. **Wien Klin Wochenschr.**, v. 135, p. 113-124, 2023.

WOLEVER, T.M.S. *et al.* Increasing oat β -glucan viscosity in a breakfast meal slows gastric emptying and reduces glycemic and insulinemic responses but has no effect on appetite, food intake, or plasma ghrelin and PYY responses in healthy humans: a randomized, placebo-controlled, crossover trial, **Am J Clin Nutr.**, v. 111, n. 2, p. 319-328, 2020.

WU, Z. P. *et al.* Altered adolescents obesity metabolism is associated with hypertension: a UPLC-MS-based untargeted metabolomics study. *Front Endocrinol (Lausanne).*, v. 14, p. 1-11, 2023.

_____. **Hypertension**. 2015. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab-1>>Acesso em November 2020.

_____. **Obesity and overweight**. 2018.

_____. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **Technical Report Series**, v. 894, p. 11-253, 2000.

_____. **The global health observatory: blood pressure/hypertension**. Accessed March 5, 2023.

_____. **Waist Circumference and Waist-hip Ratio**. Geneva: WHO, 2008.

_____. **Monitoring Health for the SDGs**, Sustainable Development Goals; WHO: Geneva, Switzerland, 2020.

YANAIA, H. *et al.* Effects of dietary fat intake on HDL metabolism. **J Clin Med Res.**, v. 7, n. 3, p. 145-149, 2015.

YANG, Y. *et al.* Association between dietary fiber and lower risk of all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. **Am J Epidemiol.**, v. 181, n. 2, p. 83-91, 2015.

ZAMBRANO, A.K. *et al.* Genetic diet interactions of ACE: the increased hypertension predisposition in the Latin American population. **Front Nutr.**, v. 10, p. 1-7, 2023.

ZHANG, Z. *et al.* Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. **Front Immunol.**, v. 13, 2023.

ZHAO, H. *et al.* Identification of essential hypertension biomarkers in human urine by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS. **Clin Chim Acta.**, v. 486, p.192-198, 2018.

ZHENG, Y. *et al.* Metabolites of glutamate metabolism are associated with incident cardiovascular events in the PREDIMED PREvencion con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) Trial. **J Am Heart Assoc.**, v. 5:e003755, n. 9, p. 1-16, 2016.

ZHENG, Y. *et al.* Metabolomics and incident hypertension among blacks: the atherosclerosis risk in communities study. **Hypertension.**, v. 62, n. 2, p. 398-403, 2013.

ZHONG, L. *et al.* Study on plasmatic metabolomics of Uygur patients with essential hypertension based on nuclear magnetic resonance technique. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, v.18, n. 23, 3673-3680, 2014.

ZHONG, P. *et al.* Metabolomic phenotyping of obesity for profiling cardiovascular and ocular diseases. **J Transl Med.**, v. 21, n. 1, 2023.

ZHOU, M. S.; SCHULMAN, I. H.; RAIJ, L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. **J Hypertens.**, v. 28, n. 3, p. 527-535, 2010.

ZIAI, S.A. *et al.* Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. **J Ethnopharmacol.**, v. 102, n. 2, p. 202-207, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A- ARTIGO I

Artigo publicado no periódico METABOLOMICS (Fator de impacto: 4,747; Qualis: A2)
Publicado on-line em 17 de novembro de 2023;DOI: 10.1007/s11306-023-02057-z.; ISSN: 1573-3890.

Highlights of three metabolites HDL and reduction in blood pressure values after dietary fiber supplementation in overweight and obese normotensive women: a metabolomic study

Cássia Surama Oliveira da Silva,¹ Mussara Gomes Cavalcanti Alves Monteiro,¹ Carla Patricia Novaes dos Santos Fechine,¹ Josean Fechine Tavares,³ Augusto Lopes Souto,³ Rafaella Cristhine Pordeus Luna,¹ Flávia Cristina Fernandes Pimenta,⁴ Ana Herminia Andrade e Silva,⁵ Alcides da Silva Diniz,⁶ Celso Costa da Silva Júnior,¹ Caio César Ferreira Alverga,² Sócrates Golzio dos Santos,³ Darlene Camati Persuhn,¹ and Maria José de Carvalho Costa¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Universidade Federal da Paraíba, João, Pessoa 58059-900 Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Paraíba, João, Pessoa 58059-900 Brasil

³ Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João, Pessoa 58059-900 Brasil

⁴ Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal da Paraíba, João, Pessoa 58059-900 Brasil

⁵ Departamento de Estatística, Centro de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal da Paraíba, João, Pessoa 58059-900 Brasil

⁶ Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 50670-901 Brasil

Cássia Surama Oliveira da Silva, e-mail: suramajpa3@hotmail.com

Autor correspondente.

Abstract: The prevalence of hypertension and obesity are a worldwide concern. Assess the metabolites profile after intervention with mixed dietary fiber in overweight and obese normotensive women. This is a randomized double blind placebo-controlled study. Through a simple randomization process, two groups were allocated, with eleven women (group 1) receiving 12 g of mixed dietary fiber and thirteen women (group 2) receiving 12 g of placebo (corn starch) for eight weeks. Anthropometric and biochemical tests and lifestyle were analyzed. As for evaluation metabolomics, used a ¹H NMR. The data matrix generated 96 samples and 225 variables, which was exported in the ASCII format for the "The Unscrambler" statistics software (version 9.7, CAMO Process). After the intervention with mixed dietary fiber, significant differences were observed between the main types of metabolites, referring to the increase in the relative peak areas of in three HDL metabolites 4.94 ppm (0.0086*), HDL 1.28 ppm (0.0337*), HDL 0.88 ppm (0.0224*) and an α -glucose metabolite 4.90 ppm (0.0106) and the reduction in systolic blood pressure (SBP) (0.0292*) of 7 mmHg in the reference range and in the placebo group there was a reduction in SBP (0.0118*) of 4 mmHg and of a choline metabolite 3.65 ppm (0.0266*), which does not call into question the validity of these results in the literature. The synergism of the functions of these statistically highlighted metabolites contributed to prevention the increase in SBP after fiber intervention in overweight and obese normotensive women.

Keywords: Blood pressure; Dietary fiber; Metabolome; Nuclear magnetic resonance.

1.Introduction

Hypertension and obesity are a worldwide concern (Amin et al. 2021; Didaniele et al. 2021; Kong et al. 2023), and the western lifestyle, particularly driven by food choices, among other

habits, has been consistently associated with the prevalence of hypertension, obesity and cardiovascular diseases (CVD) (Arnett et al. 2019; Clemente-Suárez et al. 2023; Kaye et al. 2020; Pearson et al. 2021). The development of innovative studies to better understand how to prevent these morbidities, such as metabolomics, is increasingly pertinent.

As a preventive strategy, dietary fiber intake stands out; however, there is still no consensus regarding its recommendation in guidelines on prevention and treatment of cardiovascular (CV) risk factors with a focus on arterial hypertension (Whelton et al. 2018), although it has already been associated with the prevention of CV disorders, with improvements in blood glucose and insulin resistance, aiding in weight loss and blood pressure (BP) reduction (Barber et al. 2020; Fachine et al. 2021; Reynolds et al. 2019; Reynolds et al. 2020). Therefore, as an early strategy to prevent these morbidities, we hypothesize that intervention with mixed dietary fiber for eight weeks in overweight and obese normotensive women can attenuate the increase in blood pressure and prevent the increase in overweight and obesity.

Metabolomics has been used to assess metabolic disorders associated with the development of hypertension and obesity (He et al. 2020; Htun et al. 2021; Ke et al. 2018; Pasanta et al. 2019; Onuh & Aliani, 2020; Rangel-huerta et al. 2019), but there is no intervention study with mixed dietary fiber and prevention of hypertension and obesity in overweight and obese normotensive women.

The specific metabolomic profile for overweight normotensive individuals of both sexes has been studied, showing metabolites such as amino acids, phosphatidylcholines, lysophosphatidylcholines (Auguet et al. 2023; Bagheri et al. 2019; Htun et al. 2021), high-density lipoproteins (HDL-C) (Pasanta et al. 2019) and that these changes can be delayed or attenuated by increasing dietary fiber consumption (Mayengbam et al. 2019).

In this sense, the present study aimed to evaluate statistically highlighted metabolites after the intervention with mixed dietary fiber in overweight and obese normotensive women in the prevention of BP increase within the reference limits, in comparison with the placebo group, an unprecedented topic in the literature consulted.

Methods

Study design and sample characteristics

This is a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study in which participants were recruited at the Blood Center of the municipality of João Pessoa - Paraíba (PB) - Brazil from March to December 2018. They were invited and then signed the Informed Consent Form (TCLE). The project was submitted to the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center (CCS) of the Federal University of Paraíba (UFPB), approved under CAAE number 64573917.4.0000.5188, and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials under number TRIAL: RBR-2PH4F9.

Sample calculation was carried out based on the effect of the fiber found on pressure values in a pilot study. The study adopted 95% reliability ($Z_{\alpha/2} = 1.96$), a β error of 20% [with power of 80%]

($Z \beta = 0.84$). Subsequently, the standard deviation of this distribution was estimated; a fiber effect difference of 12 mmHg was considered and n of at least 11 women per group was found. Participants were randomly distributed into two groups based on medical diagnosis regarding blood pressure values, exclusion criteria (hypertension, diabetes, liver failure, congestive heart failure (CHF), and renal failure), and type of intervention.

The initial number of participants was 30. However, there was a sample loss due to inclusion criteria ($n = 4$) and withdrawal stemming from the occurrence of adverse effects as a result of the use of fiber (colic and diarrhea $n = 2$). This resulted in a final tally of 11 participants in group one (G1) and 13 participants in group two (G2).

This study consisted of 24 overweight and obese normotensive women aged 20–50 years, with those in G1 using mixed dietary fiber (12 g/day) and G2 using placebo (cornstarch, 12 g/day). The intervention period lasted eight weeks for both groups.

The mixed dietary fiber was composed of soluble (7 g) and insoluble (5 g) fibers. Soluble fibers were composed of Gum Guar (4g; lot ALL 0605354), Nutraflora (FOS; 1g; lot Galena (CIQ): 1505006204), Psyllium (2g; scientific name *Plantago ovata*; manufacturer batch: 949/2013) and insoluble fibers (5g; Microcrystalline Cellulose 101–5g, batch 14116094A, manufacturing batch C1404014, formula $C_6H_{10}O_5 + 205n = 1$). Mixed dietary fiber and placebo were manufactured at a third-party pharmacy.

Regarding inclusion criteria, they were overweight and obese normotensive women with systolic blood pressure (SBP) ≤ 130 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) ≤ 80 mmHg, age between 20 and 50 years, and a body mass index (BMI) above 25 up to 35 kilograms per square meter (Kg/m^2). The exclusion criteria were as follows: hypertension, diabetes, liver failure, congestive heart failure (grades 3 and 4) and renal failure with creatinine values greater than 3.0 mg/dL.

The selected women who agreed to participate in the intervention study intended to kept their eating habits and level of physical activity stable for four weeks before the start of the intervention and communicated that they did not intend to change them throughout the study.

Analysis of biochemical parameters

For biochemical analyses, blood collection was performed by a nurse who used three different sterile tubes for venipuncture: tube 1 (with anticoagulant K3 EDTA-ethylenediamine tetraacetic acid), tube 2 (with anticoagulant sodium fluoride), and tube 3 (with clot activator). Samples in tubes 2 and 3 were immediately centrifuged to obtain plasma and serum, respectively. These were submitted for analysis less than 2 h after collection.

Pre-and post-intervention analyses of the lipid profile were performed and included total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoproteins (HDL-C) and low-density lipoproteins (LDL-C), and fasting glucose and ultrasensitive C-reactive protein (us-CRP).

For the determination of lipid fractions of total cholesterol (TC), HDL-C and TG were measured using enzymatic assay (Allain et al. 1974; Bucolo & David, 1973;). TC and TG (enzymatic method -

Trinder) were measured in serum aliquots in an automatic analyzer using a Labtest kit. The desirable reference value for HDL-C is $> 40\text{mg/dL}$ (Magalhaes, 2017).

Fasting plasma glucose was measured using the enzymatic method (Cooper, 1973), considering the following reference values: $\leq 99\text{ mg/dL}$ (normal), $100\text{--}125\text{ mg/dL}$ (pre-diabetes) and $\geq 126\text{ mg/dL}$ (diabetes) (American diabetes association, 2017).

Blood pressure evaluation

For the blood pressure measurement, criteria established by the Brazilian Society of Cardiology, in its Hypertension Guideline (Sbc, 2010), were adopted. These criteria consist of taking three blood pressure (BP) measurements with an interval of at least one minute between them using OMRON HEM-742INT equipment. Women were at rest (5 minutes) and in a sitting position with their feet flat on the ground and their arms resting on the table (Unger et al. 2020).

Nutritional evaluation

BMI was classified according to the criteria recommended by the World Health Organization (WHO, 2000) for adults aged 20–59 years with overweight ($25.0\text{--}29.9\text{ kg/m}^2$) and obesity ($30.0\text{--}39.9\text{ kg/m}^2$) were used. Weight and height measurements were performed in triplicate, respecting the average of three values (Kac et al. 2007).

Food consumption evaluation

To assess food consumption, a 24-hour recall (R24h) was used. It was carried out by professional nutritionists and applied twice to each participant on the first day of the study and after eight weeks; that is, it was applied in two moments. To help with the answers, an album of drawings of the average food portions was used (Ascuitt et al. 2005), whose reference was the use of a frequency questionnaire validated for the population of women from the northeast region of Brazil (Lima et al. 2008) to assess the usual food consumption of the sample. A questionnaire developed for this purpose was applied (Costa et al. 2013).

Recalls were entered into the Virtual Nutri Plus software. For the food consumption analysis, to estimate habitual food consumption and correct intrapersonal variance, the online Multiple Source Method (MSM) was used, available on the website (<https://msm.dife.de/tps/msm/>), prepared by the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) (Msm, 2012).

Metabolomic profile

^1H nuclear magnetic resonance (NMR) was used to analyze the metabolomic profile. It was carried out at the Multiuser Laboratory of Characterization and Analysis (LMCA) at UFPB in a Bruker model spectrometer operating at 400 MHz. The pulse sequence used to obtain the ^1H spectra was CPMG PR1D, number of scans: 128, receiver gain: 58.8, acquisition time: 4.08s, spectral size: 64k and temperature: $30\text{ }^\circ\text{C}$ and were performed in triplicates.

Initially, 5 ml of blood was collected in polypropylene tubes with EDTA in the early morning, during fasting. After collection, it was centrifuged at 3000 xg for 10 min at $4\text{ }^\circ\text{C}$ to isolate the serum. Serum was transferred to a sterilized tube and stored at $-80\text{ }^\circ\text{C}$. It was thawed for use. $300\text{ }\mu\text{L}$ of serum

was collected and 300 μ L of phosphate buffer was added as a reference standard. Vortex homogenization was performed for 30 s, immediately after centrifugation at 14000 $\times$ g for 10 min at 4 °C. After centrifugation, 60 μ L of deuterated water was added. Then, analysis was performed in the NMR apparatus. The supernatant was transferred to a 400 MHz NMR tube in a 5 mm tube. The pulse sequence used to obtain data was CPMG-BRUKER and analyses were performed in triplicate.

The obtained spectra were analyzed using the TopSpin 4.1.1 software and chemical shifts were expressed in ppm. Metabolites were identified by comparing chemical shifts with chemical shifts of authentic samples available in the Human Metabolome Database (HMDB). Spectra were referenced by tetramethylsilane (TMS), whose total range chosen for analysis was between 0.1 and 9 ppm, with binnings of 0.02 ppm. This generated a data matrix of 96 samples and 225 variables, which was exported in the ASCII format for the “The Unscrambler” statistics software (version 9.7, CAMO Process). Data were not normalized by area, and peaks referring to TMS and water were discarded. With these procedures, it was possible to differentiate phases before and after intervention with mixed dietary fiber.

Statistical analyses

All analyses were performed using the R software version 4.1.1, free and available at <https://www.r-project.org/>. The significance level adopted throughout the analysis was 5%. Initially, the sample was characterized before the intervention, by group, using the descriptive measures of mean and standard deviation for quantitative variables, as well as simple frequency and percentage for qualitative variables.

For quantitative variables, the Shapiro-Wilk normality test was initially used to test the null hypothesis that the variable follows an approximately normal distribution versus the alternative hypothesis that the variable does not follow an approximately normal distribution. For variables considered approximately normal, Student's t-test was used for independent samples to verify whether there was a difference between groups for that variable. If the variable normality hypothesis was rejected, the Wilcoxon Mann–Whitney test was applied. As for qualitative variables, the chi-square test was initially used to test the null hypothesis that there is no association between the group and the variable classes versus the alternative hypothesis that there is an association between the group and the variable classes. For variables with any expected frequency of less than five, Fisher's exact association test was used to test the same hypothesis.

To compare the metabolomic profile of women in each group, before and after the intervention, for each metabolite and each individual, the triplicate mean was calculated to obtain a single value for each individual. To compare the metabolomic profile in each group, the Shapiro-Wilk normality test was initially used to test the null hypothesis that the metabolite follows an approximately normal distribution versus the alternative hypothesis that the metabolite does not follow an approximately normal distribution. For metabolites considered approximately normal, Student's t-test was used for dependent samples to verify whether there was a difference before and after intervention for that metabolite. If the hypothesis of metabolite normality was rejected, the Wilcoxon test was applied.

Data obtained from NMR were processed by the MestreNova software (version 6.02, MestreLab Research S.L) and chemical shifts were expressed in ppm using the Principal Component Analysis (PCA) statistical tool.

Results

The sample characteristics in relation to clinical, demographic, and lifestyle variables are presented in Table 1.

Table 1. Clinical and demographic characteristics and comparison of variables by group before intervention (N = 24) of the sample of overweight and obese normotensive women recruited at the Blood Center of João Pessoa, PB, Brazil

Variables	G1 (n = 11)	G2 (n = 13)	p
Age (years)	36.09 ± 14.25	40.15 ± 8.39	0.4183 ¹
Weight (kg)	83.30 ± 14.70	75.16 ± 8.64	0.1264 ¹
Height (m)	1.59 ± 0.05	1.61 ± 0.05	0.4004 ¹
BMI (kg/m ²)	29.08 ± 3.08	29.08 ± 3.08	0.1191 ²
Overweight	5 (45.45%)	7 (53.85%)	1.0000 ³
Obesity	6 (54.55%)	6 (46.15%)	
Total cholesterol (mg/dL)	202.20 ± 36.53	189.15 ± 22.58	0.7064 ²
TG (mg/dL)	114.09 ± 42.03	111.38 ± 39.91	0.8738 ¹
HDL-C	59.09 ± 14.60	63.85 ± 13.17	0.4155 ¹
LDL-C	119.91 ± 32.58	104.15 ± 24.31	0.2023 ¹
VLDL-C	23.09 ± 6.31	21.23 ± 5.21	0.7229 ¹
SBP (mmHg)	119.54 ± 10.34	112.61 ± 10.02	0.0626 ²
DBP (mmHg)	76.73 ± 6.99	77.69 ± 7.33	0.8769 ¹
Fasting blood glucose (mg/dL)	94.54 ± 9.76	94.85 ± 11.80	0.9768 ¹
Use of medications	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.6831 ¹
Schooling (years of study)	14.18 ± 4.02	14.77 ± 3.03	0.7707 ¹
(less than 14 years)	4 (36.36%)	5 (38.46%)	1.0000 ⁴
(more than 14 years)	7 (63.64%)	8 (61.54%)	
Physical activity	5 (45.45%)	3 (30.00%)	0.3905 ⁴
Alcohol consumption	1 (9.09%)	0 (0.00%)	0.4583 ⁴
Family income in dollars	1293.26 ± 889.95	1561.89 ± 1284.74	0.7720 ²

*Significant result ¹Student's t-test for independent samples ²Wilcoxon-Mann-Whitney test ³Chi-square test ⁴Fisher's exact test

The BP values and the lipid profiles were compared before and after the intervention, which showed a significant difference in relation to SBP both G1 (SBP before = 119.54 ± 10.34 mmHg and SBP after = 112.92 ± 6, 41 (p = 0.0228)) and G2 (SBP before = 112.61 ± 10.02 mmHg and SBP after = 108.31 ± 10.03 (p = 0.0118)), thus demonstrating a reduction in SBP after the intervention, in both groups, results not demonstrated. As for the lipid profile (TC, TG, HDL-C and LDL-C) before and after the intervention, there was no significant difference both G1 and G2, results not demonstrated.

Regarding the usual food consumption, no difference was observed before and after intervention regarding calories (K cal), carbohydrates (g) and (%), protein (g) and (%), lipids (g) and (%), total fiber (g) and (%), potassium (g) and (%), and sodium (g) and (%), (results not shown).

Figure1, 2 shows the most prominent metabolites before and after interventions for G1.

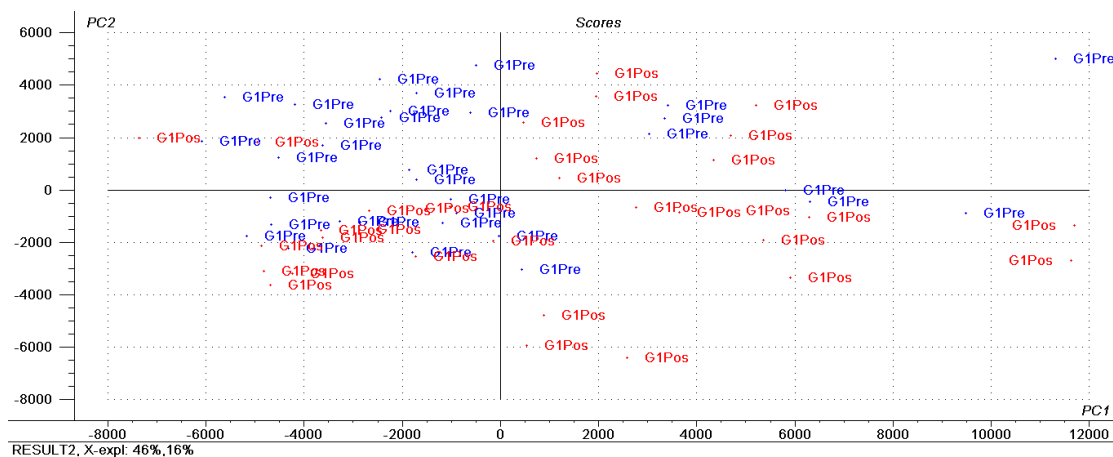
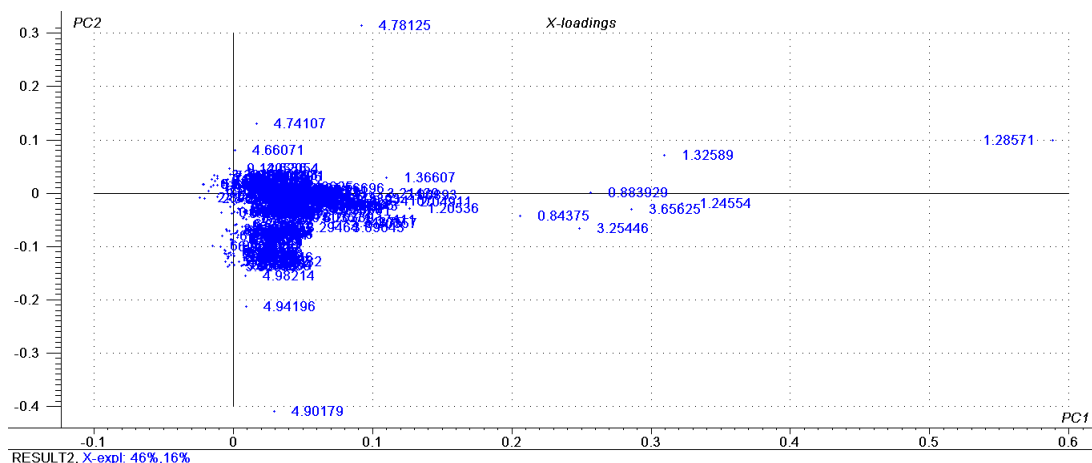


Figure. 1 1H NMR multivariate data analysis extracted from serum analysis of overweight and obese normotensive women before and after mixed dietary fiber intervention. Statistical tool - Principal Component Analysis (PCA). Score Plot. G1 Pre (Blue group: pre-intervention); G1 Pos (Red group: post-intervention). The G1 Pos group was differentiated due to the influence of peaks related to HDL and sugar metabolites



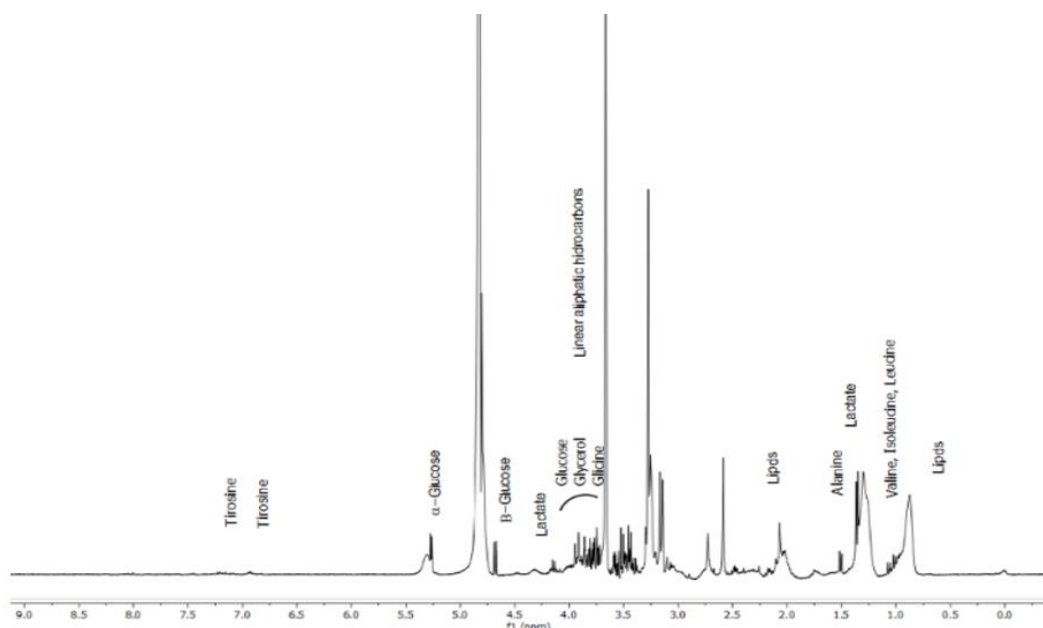


Figure 3. 1D Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG) ^1H NMR spectrum representative of serum metabolites. * PPM (chemical shift)

Considering the comparison between the metabolomic profile of overweight and obese normotensive women, before and after intervention with mixed dietary fibers (Table 2), several significant results were observed; these were the metabolites that stood out based on the peak area (= PPM-chemical shift): *4.94 ppm (HDL) *1.28 ppm (HDL); *0.88 ppm (HDL) and *4.90 ppm (α glucose), in which an increase in the values of HDL and α -glucose metabolites were observed.

Table 2. Comparison between study variables regarding metabolite values before and after intervention with mixed dietary fibers (G1 = 11) of overweight and obese normotensive women attending the Blood Center of João Pessoa, PB, Brazil

Metabolites	Signal/RMN	Before	After	p
PPM**	PPM**			
HDL	4.94	106.01 $\pm$ 287.21	687.83 $\pm$ 625.37	0.00861*
Lactate	1.36	917.08 $\pm$ 382.52	1147.03 $\pm$ 424.69	0.05371
HDL	1.32	2424.30 $\pm$ 1025.88	3015.45 $\pm$ 1261.60	0.05131
HDL	1.28	4246.54 $\pm$ 1979.22	5464.34 $\pm$ 2442.02	0.03371*
HDL	1.24	2695.03 $\pm$ 1158.99	3346.91 $\pm$ 1113.33	0.06511
HDL	0.88	2142.83 $\pm$ 852.43	2728.74 $\pm$ 912.14	0.02241*
HDL	0.84	2018.62 $\pm$ 724.85	2382.40 $\pm$ 655.87	0.24022
α -glucose	4.90	307.80 $\pm$ 315.68	1559.44 $\pm$ 1264.57	0.01061*
β -glucose	4.74	339.16 $\pm$ 363.77	252.10 $\pm$ 422.92	0.59351
Choline	3.65	3248.36 $\pm$ 1526.69	2956.27 $\pm$ 1160.30	0.51952
Choline	3.25	2761.38 $\pm$ 956.07	2820.75 $\pm$ 828.97	0.80001

*Significant result 1Student's t-test for dependent samples 2Wilcoxon test

The highlighted metabolites, in relation to G2, were 4.90 ppm (α -glucose); 4.74 ppm (β -glucose); 3.65 ppm (choline); 3.25 ppm (choline); 1.36 ppm (lactate); 1.32 ppm (HDL); 1.28 ppm (HDL); 1.24 ppm (HDL); 0.88 ppm (HDL); and 0.84 ppm (HDL).

Considering the comparison between the metabolomic profile of overweight and obese normotensive women before and after intervention with placebo, significant results were observed; these were the metabolites that stood out based on the peak area (= PPM- chemical shift): *3.65 ppm (choline) a reduction in choline values were observed.

Discussion

It was identified for the first time, after data analysis using NMR and comparison with spectra from the HMDB database, significant highlights referring to the unique increase in the relative peaks areas of three different HDL metabolites (4.94 ppm; 1.28 ppm; 0.88 ppm) and an α -glucose (4.90 ppm) and the reduction in the SBP, in overweight and obese normotensive women, after supplementation with mixed dietary fibers, and also identifying a reduction in the SBP and a reduction in choline metabolite (3.65 ppm) in the placebo group.

Researchers observed that normotensive individuals with obesity have reduced levels of HDL-C (Bellot et al. 2023; Rezaee et al. 2022; Zhu et al. 2022). Furthermore, in the context of obesity, the morphology and function of adipose tissue are modified, which can affect HDL-C functioning (Wang & Peng, 2011; Zhang et al. 2019).

Soluble fibers, also called viscous fibers, may reduce blood cholesterol through of fecal bile salts excretion and delayed and reduced absorption, but the effect of fiber on increasing HDL-C is not conclusive (Lioy et al. 2023), and in the present study it contained 60% soluble fiber. According to Fachine et al. (2021) observed that, in hypertensive women with excess weight after intervention with dietary fiber, the levels of HDL-C and HDL metabolites (4.94 ppm; 1.28 ppm; 1.24 ppm; 1.32 ppm; 0.88 ppm) increased and reduced SBP and DBP. Thus, the application of NMR-based metabolomics in blood analysis provides information on whole-body metabolic processes (Bartel et al. 2015), offering opportunities to clarify how fiber intake affects the metabolism of obese individuals (He & Bertram, 2022). Studies on metabolomics and obesity without intervention in perimenopausal women (Ding et al. 2021), as well as in premenopausal women (Wiklund et al. 2014) and young men and women (Pasanta et al. 2019), highlighted lipid, glucose, amino acid, and organic acid metabolites. Under these health conditions, metabolites grouped by PCA in these studies are similar to those of the present study.

Based on the analyzes performed by Reynolds et al. (2019), in several clinical studies using conventional methods, it was observed that dietary fiber intake reduced body weight, blood cholesterol and systolic blood pressure (SBP). Despite all these mechanisms, they are still not enough to explain the protective effect of dietary fiber intake in preventing the increase in BP and body weight (Bartolomeaus et al. 2019; Du et al. 2021; Waddell & Orfila, 2022). Therefore, more studies with innovative technologies are needed.

In this sense, this is the first molecular study in which a reduction in SBP and increase of the relative peak areas different HDL and α -glucose metabolites were observed in overweight and obese normotensive women who consumed mixed dietary fibers.

High serum HDL-C, considering the upper limit of the reference range, is associated with good HDL quality and functionality (Cho, 2022), it was observed in the present study that no group, after the intervention, presented HDL-C < 40 mg/dL (low HDL-C), and among individuals in G1 9% (1 individual, HDL-C pre = 24 mg/dL; HDL-C post = 56 mg/dL) and in G2 8% (1 individual, HDL-C pre = 92 mg/dL; HDL-C post = 78 mg/dL). Therefore, change in HDL-C values, according to the results found in the present study, described above, referring to the increase or reduction of HDL-C, is not always directly proportional to the value before the intervention, probably reflecting in several interfering factors on these values, such as lifestyle and genetics (León-Reyes et al. 2023; Wang et al. 2023).

The quality of HDL-C refers to the morphology of HDL-C, such as size, shape, and number of particles and depends on the composition of HDL, in terms of apolipoproteins (apoA-I, apoA-II, apoC-III, serum amyloid A and α -synuclein), cholesterol, and triglycerides, and is also associated with the extent of HDL modification, such as glycation and oxidation, resulting in apoA-I multimerization, and aggregation leading to amyloidogenesis and often determining HDL functionality, which depends on activity of the attached antioxidant enzyme, such as the paraoxonase and cholesterol efflux activity (Cho, 2022; Cho, 2019a, 2019b).

Conventional HDL functionality is regression, referent the removal of cholesterol from atherosclerotic lesions, and the removal of oxidized species in low-density lipoproteins (LDL) (Cho, 2019b). Based on the above, future molecular studies should investigate the quality and functionality of HDL metabolites, considering that in the present study there was a reduction in SBP, and a significant increase in all the relative areas of the peaks of HDL metabolites, after intervention with mixed dietary fiber, leading to the reflection that possibly the increase in these metabolites involves a reduction in SBP, in the present case series.

As for the increase in the relative peak area of α -glucose metabolite (4.90 ppm), in conventional studies, according to Samra and Anderson (2007), fiber reduces postprandial glucose levels in healthy individuals. However, in the present study, with a molecular focus, after intervention with fibers, increase in the relative peak area of α -glucose metabolite (4.90 ppm) was observed, which together with β -glucose represents the total glucose (Pasanta et al. 2019), and which, according to Htun et al. (2021) is high in obese young adults without intervention. As for the results of the present study, regarding glucose, it should be reevaluated and new research, using NMR methods without water suppression.

Therefore, further studies are needed to justify the increase found in the present study, that is, to examine whether this increase in the relative peak area of α -glucose metabolite was due to the expected metabolic signature in obesity (Htun et al. 2021) and whether the amount of fiber consumed in the intervention was not enough to lower the relative peak area value of α -glucose metabolite. As for

the results of the present study, regarding glucose, it should be reevaluated and new research, using NMR methods without water suppression.

It is also highlighted in the present study that before the intervention, SBP was higher in G1 than in G2, but not statistically, as well as the amount of fiber usually consumed, before the study, was higher in G2 (20.63 ± 16.08) than in G1 (16.90 ± 5.71), but not statistically, which may have influenced the reduction in SBP in G2.

Therefore, we can say, in the present study, that there was a reduction in SBP in overweight and obese normotensive women after dietary fiber supplementation, corroborating with the study of Fechine et al. (2021), in overweight and obese hypertensive women, when observing that HDL metabolites (4.94 ppm; 1.28 ppm; 0.88 ppm) (unpublished results in the consulted literature), also contributed to this reduction both in normotensive women, in the present study, as well as in overweight and obese hypertensive women after dietary fiber supplementation (Fechine et al. 2021). In the present study, likely, the increase in the three HDL metabolites, will contribute to the increase in HDL-C, with a longer intervention time.

In the present study, regarding the significant effects of corn starch a placebo, reducing the values of SBP and choline metabolite, which may also likely have its origin in morbidity, in overweight and obese normotensive women, there is a need for emergency clarifying researches on these effects, in molecular nutrition. In this sense, Kaptchuk et al. (2008), when analyzing variables that interfere with the effects found related to placebo such as corn starch, and different placebo, recommend carrying out studies on the mechanisms of these effects, highlighting that the effect of the placebos used also occurred in other studies (Akiyama et al. 2023; Nasser et al. 2023; Sandra et al. 2023), and according to Kwon et al. (2020), an exploratory study in postmenopausal women with hypercholesterolemia, which aimed to investigate the effect of Korean Red Ginseng on cholesterol metabolites, it was observed that in the placebo group that received corn starch there were also changes in the metabolite 7-hydroxycholesterol (7-OHC), although significantly lower than in the intervention group. Highlighting that according to Kaptchuk et al. (2008), regarding the expected effect, the placebo administration method is as important as the administration of the substance to be tested itself. Furthermore, according to Iolascon and Moretti. (2021) the research participants show improvements simply because they are part of them. Therefore, the results found with placebo in the present study do not call into question the validity of the results.

Strengths include the importance of the theme in preventing the development of hypertension in overweight and obese normotensive women, an unprecedented theme in literature, and status as the first study to observe an increase in the relative peaks area different HDL metabolites.

As for the study's limitations, the population under study consisted only of women. The effect of dietary fiber on BP reduction in men and different age groups should be confirmed in the future. The results encourage further studies including genetic aspects associated with metabolomics.

Conclusions

Intervention with mixed dietary fibers reduction in SBP values, increased the relative peak areas

of HDL contributed to body weight maintenance in overweight and obese normotensive women.

Therefore, the results of the present study provided comprehensive information on contributions to the metabolic signature based on the consumption of mixed dietary fibers of the sample analyzed in this study and facilitated the determination that the synergism between the functions of these metabolites, can be targets for the prevention of hypertension.

REFERENCES

- Akiyama M, Mizokami T, Ito H, Ikeda Y. A randomized, placebo-controlled trial evaluating the safety of excessive administration of kaempferol aglycone. *Food Sci Nutr*. 2023;11(9):5427–5437. doi: 10.1002/fsn3.3499.
- Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical chemistry*. 1974;20(4):470–475. doi: 10.1093/clinchem/20.4.470.
- American Diabetes Association 1. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement_1):S6–S10. doi: 10.2337/dc17-S004.
- Amin MT, Fatema K, Arefin S, Hussain F, Bhowmik DR, Hossain MS. Obesity, a major risk factor for immunity and severe outcomes of COVID-19. *Bioscience Reports*. 2021;41(8):BSR20210979. doi: 10.1042/BSR20210979.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Ziaieian B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563–e595.
- Asciutti, L. S. R., et al. (2005). Manual de porções média em tamanho real baseado no programa Dietsys para estudo de base populacional; de Nutrição. Universidade Federal da Paraíba –UFPB.
- Auguet T, Bertran L, Capellades J, Abelló S, Aguilar C, Sabench F, Del Castillo D, Correig X, Yanes O, Richart C. LC/MS-Based Untargeted Metabolomics Analysis in Women with Morbid Obesity and Associated Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):7761. doi: 10.3390/ijms24097761.
- Bagheri M, Djazayery A, Farzadfar F, Qi L, Yekaninejad MS, Aslibekyan S, et al. Plasma metabolomic profiling of amino acids and polar lipids in Iranian obese adults. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):94. doi: 10.1186/s12944-019-1037-0.
- Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Health benefits of dietary fibre. *Nutrients*. 2020;12(10):3209. doi: 10.3390/nu12103209.
- Bartel J, Krumsiek J, Schramm K, Adamski J, Gieger C, Herder C, Carstensen M, Peters A, Rathmann W, Roden M, Strauch K, Suhre K, Kastenmüller G, Prokisch H, Theis FJ. The Human Blood Metabolome-Transcriptome Interface. *PLOS Genetics*. 2015;11(6):e1005274. doi: 10.1371/journal.pgen.1005274.
- Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, Homann S, Markó L, Höges S, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*. 2019;139(11):1407–1421. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652.
- Bellot PENR, Braga ES, Omege FB, Silva Nunes D, Lima FL, Lyra SCVC, Marchioni CO, Pedrosa DML, Barbosa LFC, Tasic F, Sena-Evangelista KCM. Plasma lipid metabolites as potential biomarkers for identifying individuals at risk of obesity-induced metabolic complications. *Scientific Reports*. 2023;13(1):11729. doi: 10.1038/s41598-023-38703-8.

Bucolo G, David H. Quantitative Determination of Serum Triglycerides by the Use of Enzymes. *Clinical Chemistry*. 1973;19(5):476–482. doi: 10.1093/clinchem/19.5.476.

Cho, K. H. (2019a). High-density lipoproteins as biomarkers and therapeutic tools: Volume 2. Improvement and enhancement of HDL and clinical applications. Springer.

Cho, K. H. (2019b). High-density lipoproteins as biomarkers and therapeutic tools: Volume 1. Impacts of lifestyle, diseases, and environmental stressors on HDL. Springer.

Cho KH. The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): A paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3967. doi: 10.3390/ijms23073967.

Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Global impacts of western diet and its effects on metabolism and health: A narrative review. *Nutrients*. 2023;15(12):2749. doi: 10.3390/nu15122749.

Cooper GR. Methods for determining the amount of glucose in blood. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 1973;4(2):101–145. doi: 10.3109/10408367309151554.

Costa, M. J. C. (2013). Cycle II of Diagnosis and Intervention of the Food, Nutritional and Non-Communicable Diseases Status of the Population of the Municipality of João Pessoa. Foundation for Support and. <http://fapesq.rpp.br/editaisresultados/resultadofinalppsus2013.pdf/view> Research Support/PPSUS/PB/Ministry of Health/National Research Council/CNPq/João Pessoa Prefecture.

Di Daniele N, Marrone G, Di Lauro M, Di Daniele F, Palazzetti D, Guerriero C, Noce A. Effects of caloric restriction diet on arterial hypertension and endothelial dysfunction. *Nutrients*. 2021;13(1):274. doi: 10.3390/nu13010274.

Ding S, Chen M, Liao Y, Chen Q, Lin X, Chen S, et al. Serum Metabolic Profiles of Chinese Women With Perimenopausal Obesity Explored by the Untargeted Metabolomics Approach. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:637317. doi: 10.3389/fendo.2021.637317.

dos Santos Fechine CPN, Monteiro MGCA, Tavares JF, Souto AL, Luna RCP, da Silva CSO, et al. Choline metabolites, hydroxybutyrate and HDL after dietary fiber supplementation in overweight/obese hypertensive women: A metabolomic study. *Nutrients*. 2021;13(5):1437. doi: 10.3390/nu13051437.

Du P, Luo K, Wang Y, Xiao Q, Xiao J, Li Y, Zhang X. Intake of dietary fiber from grains and the risk of hypertension in late midlife women: results from the SWAN Study. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8:730205. doi: 10.3389/fnut.2021.730205.

He WJ, Li C, Mi X, Shi M, Gu X, Bazzano LA, et al. An untargeted metabolomics study of blood pressure: findings from the Bogalusa Heart Study. *Journal of Hypertension*. 2020;38(7):1302–1311. doi: 10.1097/HJH.0000000000002363.

He W, Bertram HC. NMR-based metabolomics to decipher the molecular mechanisms in the action of gut-modulating foods. *Foods*. 2022;11(17):2707. doi: 10.3390/foods11172707.

Htun KT, Pan J, Pasanta D, Tungjai M, Udomtanakunchai C, Chancharunee S, et al. Identification of Metabolic Phenotypes in Young Adults with Obesity by ¹H NMR Metabolomics of Blood Serum. *Life*. 2021;11(6):574. doi: 10.3390/life11060574.

Iolascon G, Moretti A. Myths and truths about placebo effect in rehabilitation for musculoskeletal pain. *Advances in Therapy*. 2021;38(10):4995–5001. doi: 10.1007/s12325-021-01894-5.

Kac, G., Sichieri, R., & Gigante, D. P. (Eds.). (2007). Epidemiologia nutricional. Editora Fiocruz: Atheneu.

Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schyner RN, Nam BH, Nguyen LT, Park M, Rivers AL, McManus C, Kokkotou E, Drossman DA, Goldman P, Lembo AJ. Components of placebo effect: Randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj*. 2008;336(7651):999–1003. doi: 10.1136/bmj.39524.439618.25.

Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, Tsyganov K, Ziemann M, Kiriazis H, et al. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(17):1393–1403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081.

Ke C, Zhu X, Zhang Y, Shen Y. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics*. 2018;14(9):117. doi: 10.1007/s11306-018-1408-y.

Kong G, Chin YH, Lim J, Ng CH, Kannan S, Chong B, Lin C, Chan KE, Anand VV, Lee ECZ, Loong S, Wong ZY, Khoo CM, Muthiah M, Foo R, Dimitriadis GK, Figtree GA, Wang Y, Chan M, Chew NWS. A two-decade population-based study on the effect of hypertension in the general population with obesity in the United States. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2023;31(3):832–840. doi: 10.1002/oby.23658.

Kwon YJ, Jang SN, Liu KH, Jung DH. Effect of Korean Red Ginseng on Cholesterol Metabolites in Postmenopausal Women with Hypercholesterolemia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(11):3423. doi: 10.3390/nu12113423.

León-Reyes G, Argoty-Pantoja AD, Rivera-Paredes B, Hidalgo-Bravo A, Flores YN, Salmerón J, Velázquez-Cruz R. Interaction between SIRT2 and ABCA1 Variants with Nutrients on HDL-c Levels in Mexican Adults. *Nutrients*. 2023;15(2):370. doi: 10.3390/nu15020370.

Lima FELD, Latorre MDRDDO, Costa MJDC, Fisberg RM. Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cadernos de saude publica*. 2008;24:820–828. doi: 10.1590/S0102-311X2008000400012.

Lioy B, Webb RJ, Amirabdollahian F. The association between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors: a review. *Healthcare*. 2023;11(7):966. doi: 10.3390/healthcare11070966. Magalhães MEC. New cholesterol targets of SBC Guidelines on Dyslipidemia. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017 doi: 10.5935/2359-4802.20170090.

Mayengbam S, Lambert JE, Parnell JA, Tunnicliffe JM, Nicolucci AC, Han J, et al. Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota–host–metabolic axes in obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2019;64:228–236. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.11.003.

Msm. (2012). The Multiple Source Method. Rehbrücke. Department of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition Potsdam.

Nasser N, Zorgati H, Chtourou H, Guimard A. Cold water immersion after a soccer match: does the placebo effect occur? *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1062398. doi: 10.3389/fphys.2023.1062398. Onuh JO, Aliani M. Metabolomics profiling in hypertension and blood pressure regulation: a review. *Clinical Hypertension*. 2020;26(1):23. doi: 10.1186/s40885-020-00157-9.

Pasanta D, Chancharunee S, Tungjai M, Kim HJ, Kothan S. Effects of obesity on the lipid and metabolite profiles of young adults by serum ¹H-NMR spectroscopy. *PeerJ*. 2019;7:e7137. doi: 10.7717/peerj.7137.

Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(8):1129–1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.

Rangel-Huerta OD, Pastor-Villaescusa B, Gil A. Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies. *Metabolomics*. 2019;15(6):93.

doi: 10.1007/s11306-019-1553-y.

Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLOS Medicine*. 2020;17(3):e1003053. doi: 10.1371/journal.pmed.1003053.

Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet*. 2019;393(10170):434–445. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9.

Rezaee M, Fallahzadeh A, Sheikhy A, Jameie M, Behnoush AH, Pashang M, Tajdini M, Tavolinejad H, Masoudkabar F, Mansourian S, Momtahan S, Tafti HA, Hosseini K. BMI modifies HDL-C effects on coronary artery bypass grafting outcomes. *Lipids in Health and Disease*. 2022; 21(1):128. doi: 10.1186/s12944-022-01739-2.

Samra RA, Anderson GH. Insoluble cereal fiber reduces appetite and short-term food intake and glycemic response to food consumed 75 min later by healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86(4):972–979. doi: 10.1093/ajcn/86.4.972.

Sandra DA, Olson JA, Langer EJ, Roy M. Presenting a sham treatment as personalised increases the placebo effect in a randomised controlled trial. *eLife*. 2023;12:e84691. doi: 10.7554/eLife.84691.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1–51.

Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

Waddell IS, Orfila C. Dietary fiber in the prevention of obesity and obesity-related chronic diseases: From epidemiological evidence to potential molecular mechanisms. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022 doi: 10.1080/10408398.2022.2061909.

Wang H, Peng DQ. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10(1):176. doi: 10.1186/1476-511X-10-176.

Wang Q, Pang D, Wang H. Effect of overall lifestyle on the all-cause mortality and cardiovascular disease death in dyslipidemia patients with or without lipid-lowering therapy: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;23(1):438. doi: 10.1186/s12872-023-03450-1.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, Wright JT. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

Wiklund PK, Pekkala S, Autio R, Munukka E, Xu L, Saltevo J, et al. Serum Metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6(1):40. doi: 10.1186/1758-5996-6-40.

World Health Organization. (2000). In (Eds.), Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization.

Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction Between Adipocytes and High-density Lipoprotein:new Insights Into The Mechanism of Obesity-induced Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Lipids In Health And Disease*. 2019;18(1):223. doi: 10.1186/s12944-019-1170-9.

Zhu J, Zhang Y, Wu Y, Xiang Y, Tong X, Yu Y, Qiu Y, Cui S, Zhao Q, Wang N, Jiang Y, Zhao G. Obesity and Dyslipidemia in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Nutrients*. 2022;14(11):2321. doi: 10.3390/nu14112321.

APÊNDICE B – ARTIGO 2

Artigo submetido ao periódico **Molecular Nutrition & Food Research**.
QUALIS: A1; FATOR DE IMPACTO: 4,5

Author Dashboard						
2 Manuscripts with Decisions	>					
Start New Submission	>					
Legacy Instructions	>					
5 Most Recent E-mails	>					
Before You Submit	>					

a revision has been submitted (mnfr.202300514.R1)	✉ Contact Journal ED: Perets, Ekaterina EIC: Reuter, Julia	mnfr.202300514	Increase in total serum HDL-C and various HDL metabolites: a new molecular look at the effect of mixed dietary fibers on blood pressure values View Submission	19-Jul-2023	19-Sep-2023
	- Major Revision (19-Sep-2023) - a revision has been submitted				
	view decision letter				

AUMENTO DO HDL-C SÉRICO TOTAL E DE VÁRIOS METABÓLITOS DE HDL: UM NOVO OLHAR MOLECULAR SOBRE O EFEITO DAS FIBRAS ALIMENTARES MISTAS NOS VALORES DA PRESSÃO ARTERIAL

RESUMO

O objetivo deste estudo é avaliar as relações entre risco e variáveis cardiometabólica e de estilo de vida, com destaque para metabólitos de HDL, originados da intervenção com fibras dietéticas mistas, em mulheres com excesso de peso hipertensas e normotensas. Estudo randomizado duplo-cego placebo controlado formado por quatro grupos: o grupo 1 (G1) com hipertensas e G3 normotensas que consumiram 12 g de fibras dietéticas mistas e os G2 com hipertensas e G4 normotensas consumiram placebo (amido de milho), durante oito semanas. Observou-se relações significativas nos G1 e G3. No G1 entre aumento do HDL-C total do soro com o aumento das áreas relativas dos picos dos metabólitos de HDL (0,84 ppm e 0,88 ppm) e relação negativa entre HDL-C total do soro e HDL (1,24 ppm). Quanto ao G3, relações positivas entre HDL-C total do soro e dois metabólitos de HDL (0,88 ppm e 1,24 ppm). Além da redução da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) no G1 e redução da PAS no G3 e G4. Logo, esses metabólitos de HDL podem ser alvos de prevenção de fatores de risco cardiovascular com destaque para o aumento do HDL-C total no soro e redução do colesterol total e da redução da pressão arterial, da amostra analisada neste estudo, a partir da intervenção com fibras dietética mistas.

Palavras-chave: fibra alimentar; HDL; metabólitos, pressão arterial, obesidade.

1 INTRODUÇÃO

As variáveis cardiometabólicas (pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol HDL e triglicerídeos) [1] e os riscos cardiometabólicos, como a hipertensão e obesidade, entre outras morbidades [2], junto ao estilo de vida, referente a alimentação, podem alterar os valores de lipídios, inclusive do HDL-C (colesterol de lipoproteína de alta densidade) total do soro [3], o qual provavelmente corrobora no transporte reverso do colesterol, diminuindo o colesterol total e aumentando a secreção biliar [4, 5]; assim como influência nos valores da pressão arterial (PA) e peso [6, 7].

Considerando as altas prevalências de obesidade e hipertensão [8,9], destacando que 60-76% dos indivíduos com sobrepeso ou obesidade tem hipertensão [10], e que as mulheres nesse estado nutricional apresentam risco de desenvolver hipertensão duas vezes mais do que homens [11], sendo estas afetadas em todas as fases do seu ciclo de vida [12].

Assim, nesse estudo, os participantes foram mulheres, pois utilizam mais os serviços de saúde do que os homens, com base em pesquisas das últimas duas décadas [13,14,15], propiciando maior facilidade para selecionar e acompanhar a casuística.

Portanto, estratégias para aumentar a quantidade e qualidade do HDL, pode ser uma ferramenta adequada para suprimir muitos distúrbios cardíacos e cerebrais, destacando que o HDL disfuncional (baixa qualidade do HDL com menor teor de apoA-I e da capacidade antioxidante) está associado as doenças crônicas entre outras e ao baixo valor de HDL-soro [16]. Logo, essas informações vêm reforçar a importância do tema do presente artigo, no que se refere à procura de relações que contribuirá com o aumento dessa lipoproteína.

Referentes as fibras alimentares, segundo Soliman. [17] em estudos com modelos animais observou-se a importância das fibras solúveis e insolúveis na redução do colesterol no sangue, na atenuação da aterosclerose e na diminuição do risco de doenças cardíacas e estudos com humanos, segundo Reynolds et al. [18], observaram uma relação inversa entre fibra alimentares e pressão arterial (PA).

De acordo com última a revisão sistemática sobre fibras solúveis e perfil lipídico sérico, foram indicados vários mecanismos fisiológicos para explicar os efeitos hipolipemiantes das fibras solúveis [19], dentre os possíveis mecanismos envolvidos destacam-se a alta viscosidade da fibra, o esvaziamento gástrico retardado, a resistência à insulina, a redução da ingestão calórica ligado a saciedade e o aumento da excreção fecal de ácidos biliares e o aumento da regulação positiva do receptor de colesterol LDL no fígado [19, 20, 21, 22].

Como até o momento, os conhecimentos sobre os efeitos protetor das fibras alimentares nos valores de HDL e na pressão arterial, são insuficientes [19, 23, 24,25, 26, 27, 28], essa análise se faz pertinente, visualizando novos conhecimentos a partir de resultados a nível molecular, com base na metabolômica, que deverá subsidiar futuras estratégias de intervenções, no combate a hipertensão e obesidade, morbidades de alta prevalência [29, 30].

Com base no exposto, se faz necessário, realizar estudos sobre relações entre riscos e variáveis cardiometabólicas e estilo de vida com metabólitos de HDL, originados da intervenção com fibras dietéticas mistas, em mulheres com excesso de peso hipertensas e normotensas, objetivo do presente estudo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO E CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA

Trata-se de um estudo clínico randomizado de intervenção duplo-cego placebo controlado, cuja amostra após calculada, foi selecionado por conveniência e composta por 60 mulheres, que foram distribuídas em dois grupos com base nos critérios de inclusão, sendo 30 hipertensas e 30 normotensas, com idade entre 20 e 60 anos, todas com excesso de peso. Depois, foram randomizados em quatro grupos, ou seja, o grupo 1 (G1) e grupo 2 (G2) randomizados com mulheres hipertensas com excesso de peso e grupo 3 (G3) e grupo 4 (G4) com mulheres normotensas com excesso de peso, e em cada grupo tinha 25 participantes, sendo que ocorreram dez desistências, uma, três quatro e duas, respectivamente, no G1, G2, G3 e G4. Perfazendo um total final em cada grupo de G1(n=14), G2 (n=12), G3 (n=11) e G4 (n=13). O G1 e G3 consumiram como intervenção 12 gramas de fibra dietética mista e G2 e G4 placebo (amido de milho). O período de intervenção durou oito semanas.

As mulheres com excesso de peso hipertensas e normotensas foram recrutadas no Hemocentro, no município de João Pessoa-Paraíba (PB), no momento da doação de sangue, no período de março a dezembro de 2018, sendo convidadas e em seguida assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), e aprovado sob o CAAE de número CAAE: 64573917.4.0000.5188, e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos sob o número: TRIAL: RBR-2PH4F9.

A fibra consumida pelas mulheres hipertensas (G1) e normotensas (G3) com excesso de peso foi manipulada em uma farmácia no município de João Pessoa, Paraíba, Brasil. A composição da fibra dietética mista foi composta por nutracêutico a base de fibras mistas, de fibras solúveis (7g): Goma Guar – 4g lote ALL 0605354; Nutraflora (FOS) – 1g lote Galena (CIQ): 1505006204; Psyllium – 2g nome científico *Plantago ovata*, lote de fabricante: 949/2013), e de fibras insolúveis (5g): (Celulose Microcristalina 101 – 5g, lote 14116094A, lote de fabricação C1404014, formula $C_6nH_{10n+205n}=1$.

Os critérios de inclusão para as mulheres com excesso de peso hipertensas e normotensas foram: em relação as mulheres hipertensas ter o diagnóstico de hipertensão primária com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25 até 35 kg/m² e PA acima de 130/80 mmHg e para as mulheres normotensas com a PA abaixo de 130/80 mmHg e IMC entre 25 até 35 kg/m² e em relação aos critérios de exclusão foram: diabetes, insuficiência hepática,

insuficiência cardíaca congestiva (graus 3 e 4), insuficiência renal com valores de creatinina superiores a 3,0 mg/dL e hipertensão arterial secundária, ou com valores da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 180 mmHg ou diastólica (PAD) ≥ 110 mmHg.

As mulheres selecionadas que aceitaram participar do estudo de intervenção mantiveram os hábitos alimentares e o nível de atividade física estáveis durante quatro semanas, antes do início da intervenção [31] e relataram que não pretendiam modificá-los durante o estudo.

O cálculo amostral foi realizado por grupo com base no efeito da fibra encontrado nos valores pressóricos em estudo-piloto. Adotamos uma confiabilidade de 95% ($Z \alpha/2 = 1.96$), error β de 20% [com o poder de 80%] ($Z \beta = 0.84$). A partir de então, foi estimado o desvio-padrão dessa distribuição e consideramos como diferença de efeito da fibra de 12mmHg. Assim, encontramos um N por grupo de, no mínimo, 11 mulheres. As participantes foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos: no G1(n=14), G2 (n=12), G3 (n=11) e G4 (n=13).

2.2 ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Para realizar as análises bioquímicas, o sangue foi coletado por enfermeiro que utilizou três tubos estéreis diferentes para a punção venosa, sendo tubo 1 (com o anticoagulante K₃ EDTA-ácido etilenodiamina tetra-acético), tubo 2 (com o anticoagulante fluoreto de sódio) e tubo 3 (com o ativador de coágulo), destacando que as amostras dos tubos 2 e 3 foram centrifugadas imediatamente para obtenção de plasma e soro, respectivamente, e foram submetidas à análise menos de 2 h após a coleta.

Foram realizadas análises pré e pós intervenção do perfil lipídico: colesterol sérico (CT), triglicerídeos (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL-C), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C). Assim como glicemia de jejum e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us).

Para a determinação das frações lipídicas de colesterol total (CT), HDL-C e TG estes foram medidos por meio de ensaio enzimático [32, 33]. Foram realizadas dosagens de HDL-C (método de ultracentrifugação detergente-seletivo), o CT e TG (método enzimático - Trinder) foram medidos em alíquotas de soro em um analisador automático usando um kit comercial de acordo com as recomendações do fabricante (Labtest, Minas Gerais, Brasil). O valor de referência desejável para o HDL-C é > 40 mg/dL [34]. A glicose plasmática em jejum foi mensurada por método enzimático [35], considerando-se os seguintes valores de referência: ≤ 99 mg/dL (normal), 100-125 mg/dL (pré-diabetes) e ≥ 126 mg/dL (diabetes) [36].

Todas as análises foram realizadas usando um analisador automatizado (LabMax 240, Labtest, Lagoa Santa, MG, Brasil) e kits padronizados de acordo como instruções do fabricante

(Labtest, Lagoa Santa, MG, Brasil).

A determinação quantitativa da PCR-us foi realizada no Laboratório Hemato/João Pessoa, para realização da quantificação no soro através do uso do conjunto diagnóstico de Proteína C-reativa Turbidimetria, cujo princípio analítico é o método turbidimétrico com látex aprimorado, seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante, com metodologia ultrasensível específica para monitoramento em cardiologia, e linearidade de 0,1 a 15 mg/L [37].

2.3 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO SANGUÍNEA

A pressão arterial foi avaliada de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, citada na Diretriz sobre Hipertensão [38], o procedimento compreendeu na realização de 3 medidas de PA, com monitor de pressão arterial OMRON HEM-742INT, com intervalo de 1 minuto entre cada medida. As mulheres encontravam-se em repouso (05 minutos) e na posição sentada com os pés apoiados no solo e os braços apoiados na mesa [39].

2.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E NUTRICIONAL

Os procedimentos para as medições de peso e altura foram realizados em triplicado, e utilizou-se a média dos três valores [40]. Para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) foi realizado dividindo o peso (em quilograma (Kg)) pela altura ao quadrado (em metros). Empregou-se os pontos de corte do IMC, recomendado pela World Health Organization (WHO) para adultos de 20 a 59 anos de idade e com sobrepeso (25,0 - 29,9 kg/m²) e obesidade (30,0 - 39,9 kg/m²) [41].

O recordatório de 24 horas (R24h), foi modificado por Costa *et al.* [42] e utilizado para representar o inquérito de consumo alimentar habitual com base nas porções dos alimentos do inquérito de frequência de consumo alimentar validado por Lima *et al.* [43] para a população de mulheres da região nordeste do Brasil e foi digitado no software Virtual Nutri Plus.

Utilizou-se dois R24h, no primeiro dia do estudo e após oito semanas que foram aplicados por profissionais nutricionistas. Para auxiliar nas respostas aos recordatórios, utilizou-se um álbum de desenho das porções médias dos alimentos, cuja a referência foi o peso dos alimentos descritos por ASCIUTTI *et al.* [44].

Para estimar a variabilidade da ingestão habitual/diária de nutrientes e para corrigir a variância intrapessoal utilizou-se o software Métodos de Múltiplas Fontes [45], online,

elaborado pela European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), disponível no site (<https://msm.dife.de/tps/msm/>).

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o modelo de regressão linear múltipla foi considerado como variável dependente cada um dos 10 metabólitos selecionados na Análise de Componentes Principais (PCA) e como variáveis independentes as demais variáveis do estudo. As variáveis de cada modelo final foram selecionadas pelo método Stepwise que seleciona o modelo com o maior valor segundo o Critério de Akaike (AIC). Os resultados estão separados por grupos. Todas as análises foram procedidas no software R versão 4.1.3, disponível livre e gratuitamente em <https://www.r-project.org/>. O nível de significância adotado em toda a análise foi de 5%.

Os dados de RMN foram processados usando o software TopSpin 4.1.1. A análise de componentes principais (PCA) foi usada e os desvios químicos foram expressos como ppm.

2.6 ANÁLISES METABOLÔMICA

Utilizou-se a RMN de ^1H para as análises do perfil metabolômico que foi realizado no Laboratório de Farmácia, Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da UFPB em Espectrômetro, modelo Bruker operando a 400 MHz.

Foi coletado inicialmente 5 ml sangue em tubos de polipropileno com EDTA no início da manhã, em jejum. Após a coleta, o mesmo foi centrifugado a 3000 xg por 10 min a 4 °C para isolar o soro. O soro foi transferido para um tubo esterilizado e armazenado a -80°C, e para utilização foi descongelado, sendo retirada 300 µL de soro e adicionado 300 µL de tampão fosfato como padrão de referência e realizada a homogeneização em vortex por 30 s, logo após centrifugadas a 14000 x g, durante 10 min em 4°C. Após a centrifugação, foi adicionado 60 uL de água deuterada. Em seguida, foi realizada a análise no aparelho de RMN e o sobrenadante transferido para o tubo de RMN 400 MHz em tubo de 5 mm. A sequência de pulso utilizada para obtenção de dados foi o CPMG- BRUKER e foram feitas em triplicatas.

Os espectros obtidos foram analisados pelo software TopSpin 4.1.1 e os deslocamentos químicos expressos em ppm. Os metabólitos foram identificados por comparação de deslocamentos químicos com deslocamentos químicos de amostras autênticas disponibilizadas no banco de dados de metaboloma humano (*Human Metabolome Database* (HMDB)). Os

espectros foram referenciados pelo tetrametilsilano (TMS) cuja faixa total escolhida para análise foi entre 0,1 e 9 ppm, com binnings de 0,02 ppm, gerando uma matriz de dados de 96 amostras e 225 variáveis a qual foi exportada no formato ASCII para o software de estatística “The Unscrambler” (versão 9.7, CAMO Process). Os dados não foram normalizados por área e os picos correspondentes ao TMS e à água foram descartados. Com estes procedimentos foi possível diferenciar as fases antes e após intervenção com fibra dietética mista.

3 RESULTADOS

Não se observou diferença significativas em relação as variáveis de estilo de vida, antropométricas e bioquímica dos quatro grupos, antes e após a intervenção, mas observou-se que houve diferença significativa em relação à variável PAS (PAS antes = $145,93 \pm 19,10$ mmHg; PAS após = $129,64 \pm 17,17$ ($p=0,0013$)) e PAD (PAD antes = $92,78 \pm 12,01$ mmHg; PAD após = $86,00 \pm 10,98$ ($p=0,0026$)) no G1 e observou-se que houve diferença significativa antes e depois da intervenção em relação à variável PAS tanto no G3 (PAS antes = $119,54 \pm 10,34$ mmHg; PAS após = $112,92 \pm 6,41$ ($p=0,0228$)) quanto no G4 (PAS antes = $112,61 \pm 10,02$ mmHg; PAS após = $108,31 \pm 10,03$ ($p=0,0118$)), (resultados não demonstrados), também observou-se aumento dos valores de HDL-C total no G1 após intervenção com fibras dietéticas mistas.

Quanto ao consumo alimentar habitual também não se observou diferença ante e após da intervenção quanto as calorias (K cal), carboidratos (g) e (%), proteína (g) e (%), lipídios (g) e (%), fibras totais (g) e (%), potássio (g) e (%), e sódio (g) e (%), (resultados não demonstrados).

Podemos observar na Tabela 1 os modelos selecionados pelo método Stepwise para cada um dos quatro metabólitos de HDL, agrupados pela PCA, dentre os dez primeiros metabólitos. Tais modelos são compostos por variáveis com p-valores significativos e não significativos, isso indica que existem variáveis, que apesar de não serem significativas segundo o p-valor, são importantes pra explicar o comportamento médio da variável resposta com as demais variáveis. Por exemplo, na Tabela 1 temos o modelo para o metabólito HDL 0,84 ppm. O R^2 do modelo foi de 0,9822, isso significa que o modelo explica 98,22% da variabilidade total dos dados, sendo este um excelente modelo. A variável colesterol total foi significativa para o modelo (p -valor = 0,0268) com estimativa do coeficiente igual a -7892,30, ou seja, a cada unidade a mais colesterol total o valor do metabólito 0,84 diminui, em média, 7892,30 unidades. A variável HDL-C total do soro foi também significativa para o modelo (p -valor = 0,0362) com estimativa do coeficiente igual a 16164,80, ou seja, a cada unidade a mais de HDL-C o valor do metabólito

0,84 ppm aumenta, em média, 16164,80 unidades. A variável o consumo de álcool (p-valor = 0,0457) foi significativa de forma que mulheres que consomem álcool tem o valor do metabólito 0,84 ppm diminuído em média em 506775,20 unidades, em relação a mulheres que não consomem álcool. A variável escolaridade (anos de estudo) também foi significativa para o modelo (p-valor = 0,0295) com estimativa do coeficiente igual a -90540, ou seja, a cada ano a mais de estudo o valor do metabólito 0,84 ppm diminui, em média, 90540 unidades. Interpretações semelhantes podem ser feitas para os demais modelos e variáveis.

Tabela 1. Relações entre as variáveis do estudo destacando o HDL-C total do soro como independente e metabólitos de HDL originados da intervenção com fibras dietéticas mistas extraídos a partir da RMN de ^1H em mulheres com excesso de peso e valores pressórico elevados no G1.

variável dependente: *0,84 (HDL)			
Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	3985364,90	0,0750	0,9822
PCR-us (mg/L)	53103,50	0,0790	
IMC (kg/m ²)	-21465,20	0,1220	
Colesterol total (mg/dL)	-7892,30	0,0268*	
TG (mg/dL)	753,10	0,1409	
HDL-C	16164,80	0,0362*	
PAD (mmHg)	-13701,50	0,1236	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-2650,10	0,1274	
Escolaridade (anos de estudo)	-90540,00	0,0295*	
Atividade física – não praticante	-306265,40	0,0861	
Consumo de álcool	-506775,20	0,0457*	
Uso de medicamentos	-293864,80	0,0881	
variável dependente: *0,88 (HDL)			
Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	2233164,50	0,0727	0,9827
PCR-us (mg/L)	29730,00	0,0768	
IMC (kg/m ²)	-12033,90	0,1185	
Colesterol total (mg/dL)	-4410,60	0,0261*	
TG (mg/dL)	427,30	0,1344	
HDL-C	9011,30	0,0354*	
PAD (mmHg)	-7674,00	0,1203	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-1488,40	0,1235	
Escolaridade (anos de estudo)	-50676,70	0,0286*	
Atividade física – não praticante	-171543,60	0,0837	
Consumo de álcool	-282906,90	0,0446*	
Uso de medicamentos	-164375,20	0,0858	
variável dependente: * 1,24 (HDL)			
Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	2446273,00	0,3809	0,8605
IMC (kg/m ²)	-145567,00	0,0149*	
Colesterol total (mg/dL)	32785,00	0,0015*	
HDL-C	-94837,00	0,0119*	
Escolaridade (anos de estudo)	307543,00	0,0065*	
Atividade física – não praticante	840460,00	0,0815	
Consumo de álcool	1213176,00	0,0542	
variável dependente: *1,32 (HDL)			
Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	1803335,30	0,5030	0,9382
PCR-us (mg/L)	36668,70	0,3630	
Idade (anos)	3561,40	0,4480	

IMC (kg/m ²)	-5735,70	0,7140
Colesterol total (mg/dL)	-3769,70	0,2900
TG (mg/dL)	384,60	0,5510
HDL-C	2069,50	0,7230
PAD (mmHg)	-12916,80	0,3570
Glicemia de jejum (mg/dL)	915,90	0,7100
Uso de medicamentos	667146,00	0,3530

*-resultados significativos

Referente aos resultados observados nos grupos G2 e G4, não houve relações entre os valores de HDL-C total do soro e os metabólitos de HDL.

Podemos observar na Tabela 2 os modelos selecionados pelo método Stepwise para cada um dos metabólitos de HDL extraídos a partir da RMN de ¹H e agrupados com base na PCA. Por exemplo. A variável HDL-C total do soro foi significativa para o modelo (p-valor= 0,0071) com estimativa do coeficiente igual a 101,07, ou seja, a cada unidade a mais de HDL-C total do soro o valor do metabólito de HDL 0,88 ppm aumenta, em média, 101,07 unidades. Interpretações semelhantes podem ser feitas para os demais modelos e variáveis.

Tabela 2. Relação entre HDL-C total do soro e metabólitos de HDL originados da intervenção com fibras dietéticas mistas e extraídos a partir da RMN de ¹H em mulheres com excesso de peso e valores pressórico normais no G3.

variável dependente: *0,84 (HDL)			
Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	2342,03	0,7280	0,9221
PCR-us (mg/L)	68,25	0,4630	
Idade (anos)	113,75	0,2760	
IMC (kg/m ²)	-42,37	0,6690	
Colesterol total (mg/dL)	37,93	0,5990	
TG (mg/dL)	-20,83	0,5150	
HDL-C	122,76	0,2350	
PAD (mmHg)	-102,23	0,5620	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-42,27	0,4720	
Escolaridade (anos de estudo)	-310,59	0,5170	
variável dependente: *0,88 (HDL)			
Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	-3819,57	0,1578	0,9218
PCR-us (mg/L)	31,67	0,2350	
Idade (anos)	83,96	0,0092*	
Colesterol total (mg/dL)	11,68	0,2154	
HDL-C	101,07	0,0071*	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-46,70	0,0783	
Escolaridade (anos de estudo)	-78,80	0,1890	
variável dependente: *1,24 (HDL)			
Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	1044,40	0,7452	0,9435
PCR-us (mg/L)	50,62	0,1050	
Idade (anos)	108,54	0,0036*	
HDL-C	139,91	0,0016*	
PAD (mmHg)	-36,19	0,3616	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-68,45	0,0289*	
Escolaridade (anos de estudo)	-123,10	0,0659	
variável dependente: *1,32 (HDL)			

Modelo final	coeficiente	P-valor	R ²
Intercepto	-3407,62	0,4079	0,9685
PCR-us (mg/L)	23,69	0,5220	
Idade (anos)	59,19	0,1694	
IMC (kg/m ²)	52,33	0,3756	
Colesterol total (mg/dL)	-17,14	0,4888	
TG (mg/dL)	15,88	0,1647	
HDL-C	106,10	0,0842	
Glicemia de jejum (mg/dL)	-41,59	0,3165	
Escolaridade (anos de estudo)	78,14	0,5742	

*-resultados significativos

4 DISCUSSÃO

A intervenção com fibras alimentares mistas, possibilitou a elaboração de modelos de regressão múltipla, selecionados para os dez primeiros metabólitos (*0,84 ppm (HDL); *0,88 ppm (HDL); *1,20 ppm (hidroxibutirato); *1,24 ppm (HDL); *1,32 ppm (HDL); *1,36 ppm (lactato); *3,25 ppm (colina); *3,65 ppm (colina); e *4,9 ppm (α -glicose)), extraídos por RMN de ¹H, com base no perfil metabolômico observado. Esses metabólitos foram agrupados a partir da PCA e identificados quanto aos diferentes deslocamentos químicos expressos em ppm, em amostras séricas.

Após as análises das áreas relativas dos picos, observou-se que os metabólitos de HDL, expressos em diferentes ppm, foram os de maior ocorrência nos quatro grupos, porém só se observou a maioria das relações significativas nos grupos com intervenção com fibras dietéticas, entre aumento de HDL-C total do soro e aumento das áreas relativas dos picos de vários metabólitos de HDL com diferentes ppm.

Porém, destacamos nesse estudo, na tabela 1 e 2, somente, relações selecionadas pelo método Stepwise, sobre os quatro metabólitos de HDL (0,84 ppm; 0,88 ppm; 1,24 ppm e 1,32 ppm), agrupados pela PCA, como variáveis dependentes e variáveis cardiometabólicas, como independentes, com destaque para o HDL-C total do soro, no G1 e G3. No presente estudo, foram observadas 12 relações significativas entre variáveis independentes, incluindo, no grupo G1. Todas essas relações nos grupos G1 e G3 foram associadas a um aumento no HDL-C sérico total e foram especificamente ligadas a três metabólitos de HDL (0,84 ppm, 0,88 ppm e 1,24 ppm), servindo como variável dependente.

No grupo G1, foram observadas relações entre aumento do HDL-C sérico total e aumento das áreas relativas dos picos dos metabólitos HDL (0,84 ppm e 0,88 ppm) e redução do metabólito HDL (1,24 ppm). As relações entre o aumento do HDL-C sérico total e o aumento da área relativa do pico do metabólito HDL (0,84 ppm) foram observadas exclusivamente no grupo G1. Além disso, a relação entre um aumento no HDL-C sérico total e um aumento na

área relativa do pico do metabólito HDL (0,88 ppm) foi encontrada tanto no G1 quanto no G3, contribuindo assim para a assinatura metabólica representativa do consumo de dieta mista fibras na amostra estudada.

Em relação ao grupo G3, conforme mostrado na Tabela 2, foram identificadas relações exclusivamente positivas entre um aumento no HDL-C sérico total e um aumento nas áreas relativas dos picos de dois metabólitos de HDL (0,88 ppm e 1,24 ppm). Além disso, foi observada uma associação positiva entre a idade e esses mesmos dois metabólitos (0,88 ppm e 1,24 ppm), enquanto uma relação negativa foi encontrada entre os níveis de glicemia de jejum e a redução do metabólito HDL (1,24 ppm).

Dado que essas relações significativas foram observadas especificamente em mulheres hipertensas (G1) e normotensas (G3) com excesso de peso que receberam suplementação de fibras alimentares, enquanto nenhuma relação significativa foi encontrada em G2 e G4.

As relações observadas, após intervenção com fibra alimentar, potencialmente influenciadas pela interação sinérgica entre HDL-C total sérico e colesterol total entre outras variáveis preventivas de risco cardiovascular, detalhadas nos modelos de regressão múltipla, em conjunto com as áreas relativas dos picos dos metabólitos HDL, para reduzir pressão arterial.

Observa-se que as relações, encontradas no presente artigo, com metabólitos de HDL, são semelhantes as observadas na literatura, entre variáveis cardiometabólicas com colesterol total e HDL-C do soro [46, 47, 48, 49].

Quanto ao metabólito de HDL (1,24 ppm), onde observou-se na relação aumento do HDL-C total do soro e diminuição deste metabólito, possivelmente o período de alimentação hipercalórica e balanço energético cronicamente positivo, devido a manutenção crônica do excesso de peso, mas o diferencial do diagnóstico de hipertensão observado no G1, induziram a oxidação, mesmo com a suplementação com fibras dietética mistas.

Logo, mais estudos precisam ser realizados, além da metabolômica quanto a maior possibilidade de oxidação de resíduo na Apo-A1 no metabólito de HDL (1,24 ppm) que apresentou relações prejudiciais à saúde cardiovascular, quanto ao IMC, glicemia de jejum e idade, no caso deve ser investigado também composição, concentração e tamanho das partículas de HDL [16].

A redução da pressão arterial (PA) nos dois grupos (G1 e G3) foi devido ao efeito da fibra alimentar, pois segundo a literatura existem vários mecanismos subjacentes que explicam a interação inversa entre PA e fibras alimentares [18].

Nesse aspecto, segundo Reynolds et al. [18] explicaram que o efeito hipolipidêmico das

fibras melhora a elasticidade dos vasos sanguíneos reduzindo a resistência vascular sistêmica. Outro importante contribuinte para função endotelial é o óxido nítrico, sendo um vasodilatador, que aumenta com maior ingestão de fibras, contribuindo para o controle da pressão arterial (PA) e desencadeando uma melhora na sensibilidade à insulina com o consumo da fibra, desempenhando um papel na redução da PA [18].

No G4 observou-se também a redução da PAS, que embora tratasse de grupo placebo e não tenha apresentado relações significativas com aumento de HDL-C total do soro, nem aumentos de metabólitos de HDL, apesar das variáveis independentes serem semelhantes estatisticamente, mais estudos precisam serem realizados nesse sentido para elucidar esses resultados.

Ressaltasse que a quantidade de fibra alimentar habitual foi também semelhante estatisticamente nos quatro grupos, (resultados não demonstrados). Logo, possivelmente a quantidade total de fibra consumida habitualmente, só foi suficiente para reduzir os valores da PAS nas mulheres normotensas (G3) e reduzir nas hipertensas (G1), mas insuficiente para redução do peso corporal nos dois grupos destacando que, segundo as Dietary Reference Intakes [50], o máximo de fibras recomendado em gramas é de 25 g/1000 Kcal e/ou 14 g/1000 Kcal para indivíduos saudáveis e não para indivíduos hipertensos e com excesso de peso.

Nesse contexto, pesquisas com metabolômica que incluem uma análise de metabólitos de lipídios e glicose, como também de aminoácidos, embora se apresentando às vezes de forma não significativa em mulheres hipertensas e normotensas com excesso de peso, consumindo fibras dietéticas mistas, como observou-se no presente estudo, no modelo estatístico selecionado, que forneceram informações abrangentes sobre suas contribuições para a assinatura metabólica, nessas condições de saúde, e facilitaram a determinação, de que esses metabólitos podem ser alvos de prevenção de hipertensão nas condições de saúde descritas da amostra, com destaque para metabólitos de HDL.

Recomenda-se que em futuros estudos devem ser avaliados, segundo Cho. [16], a quantidade, qualidade e funcionalidade do HDL-C, importantes para o desenvolvimento das funções do HDL-C total do soro. Nesse contexto, mais estudos são necessários junto ao aspecto molecular de intervenções com alimentos.

Pontos fortes, a importância do tema a nível molecular na prevenção e no tratamento da hipertensão em mulheres normotensas e hipertensas e com excesso de peso, tema inédito na literatura.

Além de ser, o primeiro estudo em que foi observado, após a análise das áreas relativas dos picos, aumento de diferentes metabólitos de HDL, e várias relações de HDL-C total do soro

e colesterol total, dentre outras variáveis independentes, demonstrando assim a importância do efeito da fibra nos valores pressóricos, a partir do metabolismo dos lipídios e pela primeira vez destacando vários metabólitos de HDL.

Como limitações do estudo, a população estudada foi composta apenas por mulheres e a ocorrência da menopausa não foi investigada.

Os resultados encontrados incentivam novos estudos incluindo aspectos genéticos associados à metabolômica e funções de metabólitos de HDL com diferentes ppm, considerando que em estudos anteriores, desenvolvido pelo presente grupo de pesquisa, encontrou-se aumento significativo de vários metabólitos de HDL em mulheres hipertensas e com excesso de peso [13,51], após a suplementação com fibra alimentar.

5 CONCLUSÃO

A intervenção com fibras dietéticas mistas, originou metabólitos de HDL com diferentes ppm, a partir da RMN de ^1H , após o agrupamento pela PCA e análise das áreas relativas dos picos, indicando o envolvimento do metabolismo dos lipídios nos mecanismos relacionados a efeito da fibra dietética mista nos valores de pressão arterial e demais variáveis cardiometabólicas.

Logo, os resultados do presente estudo, forneceram informações abrangentes sobre contribuições para a assinatura metabólica, a partir do consumo de fibras dietéticas mistas nas condições de saúde da casuística estudada que facilitarão a determinação, de que esses metabólitos de HDL podem ser alvos de prevenção de fatores de risco cardiovascular com destaque para o aumento do HDL-C total no soro e redução da pressão arterial.

REFERÊNCIAS

- [1] J. Hernandez-Martinez, C. González-Castillo, T. Herrera-Valenzuela, C. Muñoz-Vásquez, B. H. M. Branco, P. Valdés-Badilla, *Int J Environ Res Public Health*. **2023**, 20, 6688.
- [2] J. Brunner, S. F. Malfertheiner, S. Brandstetter, B. Seelbach-Göbel, C. Apfelbacher, M. Melter, M. Kabesch, A. Baessler, KUNO-Kids Study Group, *BMC Cardiovasc Disord*. **2022**, 22,469.
- [3] M. F. D. Kenmoue, W. D. Ngaha, E.N. Fombang, M.M. Pahane, S. Simeu, *J Nutr Sci*. **2023**, 12, e84.

- [4] K. R. Primer, P. J. Psaltis, J. T. M. Tan, C. A. Bursill, *Int J Mol Sci.* **2020**, 21, 3633.
- [5] B. Franczyk, J. Rysz, J. Ławiński, M. Rysz-Górczyńska, A. Gluba-Brzózka, *Biomedicines.* **2021**, 9, 1.
- [6] K. Konikowska, W. Bombala, A. Szuba, D. Różańska, B. Regulska-Ilow, *Biomedicines.* **2023**, 11, 317.
- [7] G. Alnooh, T. Alessa, M. Hawley, L. de Witte, *JMIR Cardio.* **2022**, 6, e35876.
- [8] M. Kanbay, S. Copur, C. Tanriover, D. Ucku, L. Laffin, *Eur J Intern Med.*, **2023**, 115.
- [9] N. Alfaris, A. M. Alqahtani, N. Alamuddin, G. Rigas, *Gastroenterol Clin North Am.* **2023**, 52.
- [10] J.E. Hall, J.M. do Carmo, A. A. da Silva, Z. Wang, M. E. Hall, *Nat Ver Nephrol.* **2019**, 15.
- [11] M. Kabootari, S. Akbarpour, F. Azizi, F. Hadaegh, *Nutr Metab (Lond).* 2019, 16.
- [12] L. Ghazi, R.V. Annabathula, N. A. Bello, L. Zhou, R.B. Stacey, B. Upadhy, *Curr Hypertens Rep.* **2022**, 24.
- [13] C. P. N. Dos S. Fechine, M. G. C. A. Monteiro, J. F. Tavares, A. L. Souto, R. C. P. Luna, C. S. O. da Silva, J. A. da Silva, S. G. dos Santos, M. J. de C. Costa, D. C. Persuhn, *Nutrients.* **2021**, 13.
- [14] Z. E. Seidler, M. J. Wilson, C. C. Walton, K. Fisher, J. L. Oliffe, D. Kealy, J. S. Ogrodniczuk, S. M. Rice, *Health Promot J Austr.* **2021**, 33.
- [15] M. Kwon, S. Lawn, C. Kaine, *Am J Mens Health.* **2023**, 17.
- [16] K. H. Cho, *Int J Mol Sci.* **2022**, 23, 3967.
- [17] G. A. Soliman, *Nutrients.* **2019**, 11, 1155.
- [18] A. N. Reynolds, A. Akerman, S. Kumar, H. T. Diep Pham, S. Coffey, J. Mann, *BMC Med.* **2022**, 20, 139.
- [19] A. Ghavami, R. Ziaei, S. Talebi, H. Barghchi, E. Nattagh-Eshtivani, S. Moradi, P. Rahbarinejad, H. Mohammadi, H. Ghasemi-Tehrani, W. Marx, G. Askari, *Adv Nutr.* **2023**, 14.
- [20] P. Surampudi, B. Enkhmaa, E. Anuurad, L. Berglund, *Current Atheroscl Rep.* **2016**, 18, 75.
- [21] T. M.S Wolever, S. M Tosh, S. E. Spruill, A. L. Jenkins, A. Ezatagha, R. Duss, J. Johnson, Y. Chu, R. E. Steinert, *Am J Clin Nutr.* **2020**, 111.
- [22] N. Wang, D. Pan, Z. Guo, X. Xiang, S. Wang, J. Zhu, G. Sun, *J Funct Foods.* **2021** 85, 104605.
- [23] H. Yanaia, H. Katsuyamaa, H. Hamasaki, S. Abe, N. Tada, A. Sako, *J Clin Med Res.* **2015**, 7.

- [24] M. J Vincent, B. Allen, O. M. Palacios, L. T. Haber, K. C. Maki, *Am J Clin Nutr.* **2019**, 109.
- [25] P. Du, K. Luo, Y. Wang, Q. Xiao, J. Xiao, Y. Li, X. Zhang, *Front Nutr.* **2021**, 8, 1.
- [26] C. P. N. Dos S. Fechine, M. G. C. A. Monteiro, J. F. Tavares, A. L. Souto, R. C. P. Luna, C. S. O. da Silva, J. A. da Silva, S. G. dos Santos, M. J. de C. Costa, D. C. Persuhn, *Nutrients.* **2021**, 13.
- [27] B. Liroy, R. J. Webb, F. Amirabdollahian, *Healthcare (Basel).* **2023**, 11, 966.
- [28] V. N. Tejani, S.S. Dhillon, N. Damarlapally, N. U. B. Usman, T. Winson, P. B. Roy, B. K. Panjiyar, *Cureus.* **2023**, 15, e46116.
- [29] M. Kanbay, S. Copur, C. Tanriover, D. Ucku, L. Laffin, *Eur J Intern Med.* **2023**, 115.
- [30] N. Alfari, A. M. Alqahtani, N. Alamuddin, G. Rigas, *Gastroenterol Clin North Am.* **2023**, 52.
- [31] O. J. Switzeny, E. Müllner, K. Wagner, H. Brath, E. Aumüller, A. G. Haslberger, *Clin Epigenet.* **2012**, 4, 1.
- [32] G. Bucolo, H. David, *Clin Chem.* **1973**, 19, 476.
- [33] C. C. Allain, L. S. Poon, C. S. G. Chan, W. Richmond, P. C. Fu, *Clin Chem.* **1974**, 20, 470.
- [34] M. E. C. Magalhães, *Int J Cardiovasc Sci.* **2017**, 30, 466.
- [35] G.R Cooper, *Crit Rev Clin Lab Sci.* **1973**, 4, 101.
- [36] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, *Diabetes Care.* **2017**, 40, S6.
- [37] L. M. Lima, M. das G. Carvalho, A. A. Loures-Vale, C. P. da F. Neto, J. C. de F. Garcia, J. A. Saad, M. O. Sousa, *J Bras Patol Med Lab.* **2007**, 43, 83.
- [38] VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, *Arq Bras Cardiol.* **2010**, 95.
- [39] T. Unger, C. Borghi, F. Charchar, N. A. Khan, N. R. Poulter, D. Prabhakaran, A. Ramirez, M. Schlaich, G. S. Stergiou, M. Tomaszewski, R. D. Wainford, B. Williams, A. E. Schutte, *Hypertension.* **2020**, 751334.
- [40] G. Kac, R. Sichieri, D. P. Gigante, *Epidemiologia nutricional*, Fiocruz/Atheneu, Rio de Janeiro, Br, **2007**.
- [41] WHO, *Technical Report Series.* **2000**, 894, 11.
- [42] M. J. C Costa, Cycle II of Diagnosis and Intervention of the Food, Nutritional and Non-Communicable Diseases Status of the Population of the Municipality of João Pessoa, João Pessoa **2013**.
- [43] F. E. L. Lima, M. R. D. O. Latorre, M. J. C. Costa, R. M. Fisberg, *Cad Saúde Pública.* **2008**, 24.

- [44] L.S.R. Asciutti, L.S.R. Asciutti , M.A.A. Rivera , M.J.C. Costa , E. Imperiano , M.S. Arruda , M.G. Bandeira , N.S. Arruda, UFPB. **2005**.
- [45] MSM, Departament os Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition Potsdam, Rehbrucke **2012**.
- [46] L. Qi, X. Ding, W. Tang, L. Qi, D. Mao, Y. Wang, *Int J Environ Res Public Health*. **2015**, 12.
- [47] Z. Zhong, J. Liu, B. Li, C. Li, Z. Liu, M. Yang, Q. Zhang, W. Zhong, P. Zhao, *Lipids Health Dis*. **2017**, 16, 246.
- [48] S. Minzer, R. A. Losno, R. Casas. *Nutrients*. **2020**, 12, 912.
- [49] J.T. Stadler, S. Lackner, S. Mörtl, A. Trakaki, H. Scharnagl, A. Borenich, W. Wonisch, H. Mangge, S. Zelzer, N. Meier-Allard, S.J. Holasek, G. Marsche, *Biomedicines*. **2021**, 9, 242.
- [50] INSTITUTE OF MEDICINE, *Dietary Reference Intakes: The essential guide to nutrient requirements*. Washington, Dc **2006**.
- [51] C. S. O. da Silva, M. G. C. A. Monteiro, C. P. N. D. S. Fechine, J. F. Tavares, A. L. Souto, R. C. P. Luna, F. C. F. Pimenta, A. H. A. E Silva, A. da Silva Diniz, C. C. da Silva Júnior, C. C. F. Alverga, S. G. Dos Santos, D. C. Persuhn, M. J. de Carvalho Costa, *Metabolomics*. **2023**, 19, 95.

APÊNDICES C -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Núcleo Interdisciplinar de Estudos em Saúde e Nutrição
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Tendo em vista o desenvolvimento do estudo sob o título “Segundo ciclo sobre o diagnóstico e intervenção da situação alimentar, nutricional, serviços de saúde e de doenças não-transmissíveis mais prevalentes da população do município de João Pessoa/PB”, que está sendo realizado com a população do município de João Pessoa/PB, e do projeto vinculado, a ser realizado, “Efeito da suplementação com fibra dietética nos valores de pressão arterial e de PCR em mulheres adultas com metilação do gene ADD1” vimos por meio deste, solicitar sua colaboração na participação deste último.

Trata-se de um estudo de intervenção que será desenvolvido considerando que a ingestão de alimentos e nutrientes pode levar à alterações no DNA, com consequentes mudanças na expressão de genes, que por sua vez podem alterar o metabolismo e favorecer ou evitar o desenvolvimento de doenças crônicas, tais como hipertensão arterial. Para tanto serão convidados a participar mulheres adultas, com estado cognitivo preservado. A obtenção de dados e informações será conduzida por Nutricionista e enfermeira, sendo essa Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição da UFPB, e por Enfermeira da equipe, por meio de visitas domiciliares, a serem agendadas conforme sua autorização e conveniência. Nesse sentido, solicitamos sua participação para a realização de:

- ☐ Aplicação de questionários socioeconômicos e de consumo alimentar;
- ☐ Aferição da pressão arterial sistêmica;
- ☐ Coleta de sangue para análise Genética – Epigenética, antes e após o período de intervenção;
- ☐ Recebimento de aconselhamento nutricional, seguimento de plano nutricional individual e ingestão diária de sachês de fibras alimentares mista ou placebo, durante o período de 8 semanas.

Destacamos neste termo que:

- Sua participação se dará de forma voluntária, sem prejuízo previsível, seja para sua pessoa ou de seus familiares;

- Poderá, a qualquer momento, não mais participar do estudo, seja durante o fornecimento dos dados ou mesmo depois de já registrados nos questionários;
- Receberá todas as informações necessárias ao total esclarecimento sobre a natureza e procedimentos desenvolvidos no estudo.

Esclarecemos ainda que, durante todo o desenvolvimento do estudo, seguiremos o que determina a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Por esta razão, pedimos que, após esclarecido e de livre vontade, assine este termo, uma vez que concorda em colaborar voluntariamente neste estudo, e que não tem nenhuma dúvida sobre sua participação.

RISCOS DA PESQUISA: poderá surgir dor e Hematomas no local da punção sanguínea.

Os participantes serão beneficiados com a orientação alimentar e nutricional.

Participante ou responsável:

Profª. MSc. Mussara Gomes Cavalcanti Alves Monteiro

Responsável pela Pesquisa

Contatos:

UFPB/NIESN. Campus Universitário. Centro de Ciência da Saúde. Castelo Branco s/n. CEP: 58.059-900. João Pessoa/PB.

E-mail: Mussara.monteiro@hotmail.com (083) 3235-5333 – 3216-7417 (83) 986204644.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/CCS/UFPB. Universidade Federal da Paraíba. Centro de Ciência da Saúde. Castelo Branco s/n. CEP: 58.059-900. João Pessoa/PB. Telefone: (83)3216-7791 E-mail: eticaccs@ccs.ufpb.br

APÊNDICE D – QUESTIONÁRIOS

SEGUNDO CICLO SOBRE DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÃO DA SITUAÇÃO ALIMENTAR, NUTRICIONAL E DE DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS MAIS PREVALENTES DA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA/PB

INSTITUIÇÕES EXECUTORAS:

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO
NÚCLEO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDOS EM SAÚDE E NUTRIÇÃO
PREFEITURA MUNICIPAL DE JOÃO PESSOA/PB
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

COORDENAÇÃO:

Profa. Dra. Maria José de Carvalho Costa
Prof. Dr. Roberto Teixeira Lima

Equipe de pesquisadores:

Prof.^a Dr.^a Silvia Franchescinni
Prof.^a Dr. Alcides da Silva Diniz
Prof.^a Dr.^a Darlene
Prof.^a Dr.^a Flávia Lima
Prof.^a Dr Alexandre Silva
Prof. Dr. João Andrade da Silva
Prof.^a Dr.^a Luiza Sônia Rios Asciuti
Prof.^a Dr.^a Maria Amélia Amado Rivera
Prof.^a Dr.^a Maria Conceição Rodrigues Gonçalves
Prof.^a Dr.^a Maria Jose Cariri do N. Benigna
Prof.^a Dr.^a Mônica Maria Osório de Cerqueira
Prof. Dr. Roberto Teixeira Lima
Prof. Dr. Ronei Marcos Moraes
Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio
Prof.^a Dr.^a Rosália Gouveia Filizola
Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

INSTITUIÇÕES FINANCIADORAS:

CONSELHO NACIONAL DE PESQUISA/CNPq
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA DO ESTADO DA PARAÍBA/FAPESQ-PB

João Pessoa/2014-2015

Informações confidenciais. Garantido o sigilo pessoal.

Caso n°: _____ DS: _____ USF: _____ Data da entrevista: ____/____/____

Nome do Agente Comunitário de Saúde (ACS): _____

Responsável pelas informações: _____ Endereço da família: Rua: _____ n° _____

Bairro: _____ Fone: _____ Res. () Apt. ().

CONTINUAÇÃO: ANEXO D – QUESTIONÁRIOS**1.CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA E DEMOGRÁFICA DAS FAMÍLIAS:**(Composição e caracterização da **família ou grupo de convivência** no momento da pesquisa)

Caso Nº: _____ DS: _____ USF: _____

Nº	Nome	Grau de Parentesco (*)	Data de nascimento	Idade	Gênero 1 - M 2 - F	Escolaridade (anos de estudo)	Nível de escolaridade (ver legenda)	Renda per capita (em R\$)	Bens de consumo da família (assinalar e a quantidade)	Observações
1	Responsável/respondente:								☐ Aparelho de som/rádio ☐ Aparelho de televisão ☐ Videocassete ☐ DVD	Legenda da escolaridade: 1= Ensino básico incompleto 2= Ensino básico completo 3= Ensino fundamental incompleto 4= Ensino fundamental completo 5= Ensino médio incompleto 6= Ensino médio completo 7= Ensino superior incompleto 8= Ensino superior completo.
2									☐ Microcomputador de mesa ☐ Microcomputador portátil (notebook)	
3									☐ Automóvel ☐ Geladeira ☐ Freezer	
4									☐ Máquina de lavar roupa ☐ Máquina de lavar louça	
5									☐ Aspirador de pó ☐ Forno de microondas	
6									☐ Telefone celular ☐ Telefone fixo	
7									☐ Máquina fotográfica digital ☐ Aparelho de ar-condicionado	
8									Outros:	
9									☐ _____ ☐ _____	
10										
11										
								Renda familiar:		

(*) Grau de parentesco dos membros da família em relação ao responsável/respondente.

CONTINUAÇÃO: ANEXO D – QUESTIONÁRIOS

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS FAMÍLIAS:

(Composição e caracterização da **família ampliada** no momento da pesquisa)

Caso N°:_____ DS:___ USF:_____

[illegible]

CONTINUAÇÃO: ANEXO D – QUESTIONÁRIOS

N. Caso: _____ DS: _____ USF: _____

5. RECORDATÓRIO ALIMENTAR: [] 1º [] 2º [] 3º

No.: _____ Nome: _____

Refeições/Alimentos	Medida Caseira	Tamanho da porção	Valor em gramas/ml	Observações
Café da Manhã				Preencher as medidas mostrando o álbum de medidas caseiras. Para mensurar o valor de g/ml das medidas caseiras, considerar o valor da porção média do QFCA, Se for pequena, / 2 Se for grande, + ½ Se for extra-grande, X 2 (p25 – p50 – p75 – p100)
Lanche				Descrever quantidades de alimentos por preparação: Papas, sopas, macarronada, feijoada, etc. E colocar neste recordatório, perguntado a responsável pela preparação, para quantas pessoas será dividida. Descrever neste recordatório se consome chá, caso sim, que tipo de chá, como também quantidade de água e horário.
Almoço				Descrever o tipo de cocção: - Fritura - Grelhado - Cozido - Assado
Lanche				
Jantar				
Lanche Noturno				
Preferências Alimentares:				
Aversões Alimentares:				

Para criança até 2 anos de idade. N. ____ (Obs.: em caso de + 1, joga o dado).

Quantas vezes na semana sua criança consome:

Carnes: ____ Ovos: ____ Leite: ____ Vegetais/leguminosas: ____ Frutas: ____ .

Amamenta/ou: () Sim () Não.

() Aleitamento exclusivo. Frequência: ____ (meses).

() Aleitamento misto. Frequência: ____ (meses).

() Aleitamento predominante. Frequência: ____ (meses)

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM FIBRA DIETÉTICA NOS VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL E DE PCR EM MULHERES ADULTAS COM METILAÇÃO DO

Pesquisador: MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 4

CAAE: 64573917.4.0000.5188

Instituição Proponente: Centro De Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.624.190

Apresentação do Projeto:

Trata-se de analisar um pedido de emenda ao referido projeto.

Objetivo da Pesquisa:

Novo Objetivo inserido ao projeto:

Identificar o polimorfismo C677T do gene MTHFR e identificar o perfil de metilação do Gene MTHFR das participantes da pesquisa para ver sua relação com a intervenção com a fibra mista e com os valores bioquímicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os mesmos do projeto de origem.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da emenda ao referido projeto:

Identificar o polimorfismo C677T do gene MTHFR e identificar o perfil de metilação do Gene MTHFR das participantes da pesquisa para ver sua relação com a intervenção com a fibra mista e com os valores bioquímicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto em tela se encontra bem instruído.

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 3.624.190

Recomendações:

Recomenda-se manter a metodologia proposta a ementa do referido projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1416814_E2.pdf	19/08/2019 17:04:20		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeAnuenciaFarmaciademanipulacaoartaMussara2016.docx	10/04/2017 23:36:46	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeAnuenciadolaboratoriometilacao doGENEADD1AutorizacaoMussara.pdf	10/04/2017 23:36:20	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Certidaodeaprovacaodoprojetodeorigem.docx	10/04/2017 23:35:14	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CertidaodeAprovacaodoColegiadodaPos Graduacao.docx	10/04/2017 23:29:30	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	mussaraTCLE.docx	10/04/2017 23:16:39	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_Mussara.docx	02/02/2017 23:06:47	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESE_MUSSARA_CORRIGIDO.docx	01/02/2017 21:58:44	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 2.035.836

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Certidaodeaprovaçãodoprojetodeorigem.docx	10/04/2017 23:35:14	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CertidaodeAprovaçãodoColegiadodaPos Graduação.docx	10/04/2017 23:29:30	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	mussaraTCLE.docx	10/04/2017 23:16:39	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_Mussara.docx	02/02/2017 23:06:47	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TESE_MUSSARA_CORRIGIDO.docx	01/02/2017 21:58:44	MUSSARA GOMES CAVALCANTI ALVES MONTEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 27 de Abril de 2017

Assinado por:

**Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador)**

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



Continuação do Parecer: 3.624.190

JOAO PESSOA, 07 de Outubro de 2019

Assinado por:
Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: UNIVERSITARIO S/N
Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.051-900
UF: PB Município: JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7791 Fax: (83)3216-7791 E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br