



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

ELISA MAIA DOS SANTOS

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM WHEY PROTEIN ISOLADO NA
COMPOSIÇÃO CORPORAL E PARÂMETROS DA MICROCIRCULAÇÃO
SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.

Rio de Janeiro

2019

Elisa Maia dos Santos

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM WHEY PROTEIN ISOLADO NA
COMPOSIÇÃO CORPORAL E PARÂMETROS DA MICROCIRCULAÇÃO
SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.

Defesa de Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia/ Ciências) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Prof^ª Dr^ª Andrea Rocha De Lorenzo
Prof^ª Dr^ª Annie Seixas Bello Moreira

Rio de Janeiro
2019

Defesa de Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia/ Ciências) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Elisa Maia dos Santos

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM WHEY PROTEIN ISOLADO NA
COMPOSIÇÃO CORPORAL E PARÂMETROS DA MICROCIRCULAÇÃO
SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.

Defesa de Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia / Ciências) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários a obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Aprovada em:

Presidente, Prof^ª. Dr^ª. Gláucia Maria de Moraes
Universidade do Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dr^ª. Glorimar Rosa
Universidade do Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dr^ª. Márcia Regina Simas Torres Klein
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Michel Reis
Universidade do Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dr^ª. Helena Cramer
Instituto Nacional de Cardiologia

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais. Meus maiores amigos e apoiadores, meus primeiros orientadores, meu porto seguro. Nada seria possível se vocês não acreditassem em mim. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pelo dom da vida e por todos os anjos que tem colocado em meu caminho. Mesmo repleta de desafios e percalços é uma dádiva que aprendi a valorizar nos últimos anos.

Aos meus pais, Valdea e Ideney (*in memoriam*) meus maiores incentivadores e apoiadores, que me amam incondicionalmente e lutaram para que eu pudesse ter educação de qualidade. Pai, sei que de onde está segue me acompanhando e protegendo. Tudo o que faço é por vocês e para vocês.

A toda a minha família pelo carinho, admiração e por tantos momentos de risadas e loucuras que fizeram minha jornada mais leve.

As minhas orientadoras Andrea Rocha De Lorenzo e Annie Seixas Bello Moreira, agradeço a oportunidade e confiança. Obrigada por acreditar neste projeto desde o seu nascimento. Quando achei que não conseguiria chegar até este momento pude contar com o apoio de vocês. Serei eternamente grata!

Ao professor Eduardo Tibiriça pela avaliação da microcirculação, e principalmente pela paciência com quem estava descobrindo um mundo novo.

A querida amiga e colaboradora Grazielle Huguenin, pesquisadora brilhante. Muito bom poder contar com sua competência, dedicação e acima de tudo pela amizade. Obrigada pelas palavras de carinho e pela atenção de sempre.

As minhas alunas Mariana Garcia, Juliana Maradei e Patrícia Thomé por toda a ajuda. Vocês foram meus braços e pernas em momentos difíceis, poder contar com a disponibilidade, dedicação e competência de vocês foi um privilégio.

A todos do grupo de pesquisa em Nutrição do Instituto Nacional de Cardiologia. A cada dia vejo como estamos amadurecendo e produzindo trabalhos com tanta qualidade e competência. Estarei sempre de braços abertos para todos.

As amigas Gabriela Bioni (com suas risadas gostosas e abraços apertados que tanto me confortaram), Isabel Santiago, Patrícia Pinheiro, Diva Peçanha, Adelaide Câmara, Nariá Albuquerque, Márcia Fófano e Úrsula Lopes. Vocês acreditam mais em mim do que eu mesma. Amo vocês!

À Daniela Peçanha, obrigada pela amizade, companheirismo, risadas, aventuras e apoio de sempre. Muito obrigada, amiga.

A Divisão de Ensino e Pesquisa do INC e todos os seus funcionários, em especial aos queridos Márcio González (que quase enlouqueci com meus pacientes), Alaíde, Messias, Ana Catarina, Cíntia e Fabiana. Muito obrigada pelo carinho que sempre tiveram por mim e pela atenção com meus pacientes. Vocês foram muito especiais nessa jornada!

A querida e competente Fabiula Schwartz pelas avaliações clínicas dos pacientes.

Aos pacientes que se dispuseram a participar voluntariamente desta pesquisa, deixo minha gratidão pela confiança.

A todos os membros da banca pela disponibilidade e pelas contribuições.

A todos os professores da Pós-Graduação em Cardiologia pelos ensinamentos e debates ao longo destes quatro anos e que tanto contribuíram para este projeto. Um agradecimento especial para os queridos professores Lucia Helena Salis e Nelson Souza e Silva, amadureci como pesquisadora, profissional e ser humano em todas as nossas discussões.

Aos colegas de pós-graduação com quem tanto aprendi e que espero ter deixado um pouquinho do sei sobre Nutrição.

Finalmente agradeço a todos que lutam diariamente por uma educação pública e de qualidade, e que não se deixam abater diante do massacre das universidades públicas e da educação nesse país. Ninguém solta a mão de ninguém!

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo.”

Nelson Mandela

RESUMO

Dos Santos, Elisa Maia. **Efeito da suplementação com *whey protein* isolado na composição corporal e parâmetros da microcirculação sistêmica em indivíduos com insuficiência cardíaca.** Rio de Janeiro, 2019. Tese (Doutorado em Cardiologia/ Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019.

Objetivos: Avaliar o efeito do isolado proteico do soro do leite (*Whey protein* isolado) na composição corporal e função endotelial microvascular de pacientes com insuficiência cardíaca. **Métodos:** Vinte e cinco pacientes com insuficiência cardíaca predominantemente de classe funcional NYHA I (76,0%) com fração de ejeção média de $42,3 \pm 7,4\%$, de ambos os sexos (76,0% homens) com mediana de idade de 66,0 (61,0-70,0) anos, realizaram um ensaio clínico, simples cego, controlado por placebo (maltodextrina 30g/ dia), e receberam *whey protein* isolado (WPI) 30g/dia durante 12 semanas, associado à orientação nutricional individualizada. Foram avaliados antropometria, força muscular, composição corporal (bioimpedância) e consumo alimentar mensalmente. A qualidade de vida (QV) foi avaliada através do questionário *Minnesota Living With Heart Failure* no início e final do estudo, assim como dados bioquímicos. A função endotelial microvascular cutânea foi avaliada por *Laser Speckle Contrast Imaging*, através de iontoforese com acetilcolina (ACh) e nitroprussiato de sódio (NPS). **Resultados:** Foi observado aumento da massa muscular esquelética no grupo WPI ($\Delta=0,6 \pm 0,7$ kg; $p<0,003$) após 12 semanas. Observou-se reduções da circunferência da cintura, ($\Delta=-4,5 \pm 4,1$ versus $\Delta=-0,3 \pm 4,2$ p=0,019) quando comparado ao grupo placebo, além do percentual de gordura corporal ($\Delta=-1,7 \pm 2,6$; p=0,026) e da massa de gordura corporal total ($\Delta=-1,5 \pm 2,5$ kg; p=0,037). Houve melhora da QV no grupo que recebeu WPI ($\Delta=-4,1 \pm 8,4$; p=0,05), porém não houve diferença intergrupos. O WPI não impactou significativamente na variável força muscular avaliada pela força de preensão palmar (FPP), embora tenha havido aumento da FPP no grupo intervenção ($25,7 \pm 10,3$ vs $28,1 \pm 8,8$ kgf, p=0,052). Não houve diferença na variação da CMB (p=0,850) e da AMB-c (p=0,082), porém houve aumento significativo do IMM no grupo intervenção (p=0,004), indicadores antropométricos associados a força muscular. Os valores basais de condutância vascular cutânea (CVC) basais não diferiram entre os dois grupos [placebo 0,24 (0,17-0,32) e WPI 0,25 (0,22-0,32), P=0,79] indicando que o fluxo microvascular antes da intervenção era semelhante nos pacientes randomizados. Após as 12 semanas, a CVC basal não foi significativamente diferente entre pacientes que fizeram uso de placebo ou WPI [placebo 0,32 (0,29-0,42) e WPI 0,33 (0,24-0,41), P=0,99]. A vasodilatação máxima dependente de endotélio (induzida pela ACh, p=0,01) e a independente de endotélio (induzida pelo NPS, p=0,02) mostraram um aumento significativo após tratamento com WPI, ao passo que no grupo placebo não houve alteração significativa. **Conclusão:** O consumo do WPI durante 12 semanas foi associado a aumento da massa muscular esquelética, redução da adiposidade corporal, aumento da vasodilatação dependente e independente de endotélio, além de melhora da QV em pacientes com IC.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, dieta, proteínas do soro do leite, função endotelial e ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

Dos Santos, Elisa Maia. **Effect of whey protein isolate supplementation on body composition and systemic microcirculation parameters in patients with heart failure.** Rio de Janeiro, 2019. Rio de Janeiro, 2019. Thesis (PhD on Cardiology / Sciences) – Medical School, Federal University of Rio de Janeiro, 2019.

Objectives: To evaluate the effect of whey protein isolate on body composition and microvascular endothelial function in patients with heart failure. **Methods:** Twenty-five patients with predominantly NYHA I functional class (76.%) with mean ejection fraction of $42.3 \pm 7.4\%$ of both genders (76.0% men) with a median of age 66.0 (61.0-70.0) years, conducted a single-blind, placebo-controlled clinical trial (maltodextrin 30g / day), and received whey protein isolate (WPI) 30g / day for 12 weeks, associated with individualized nutritional orientation. Anthropometry measurements, muscle strength, body composition (bioimpedance) and food intake were evaluated monthly. Biochemical data and Quality of life (QOL), that was assessed using the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, were evaluated at the beginning and end of the study. Cutaneous microvascular endothelial function was assessed by Laser Speckle Contrast Imaging on the resting arm using acetylcholine iontophoresis (ACh) and sodium nitroprusside (SPL). **Results:** An increased skeletal muscle mass was observed in the WPI group ($\Delta = 0.6 \pm 0.7$ kg; $p < 0.003$) after 12 weeks. Waist circumference reductions were observed ($\Delta = -4.5 \pm 4.1$ versus $\Delta = -0.3 \pm 4.2$ $p = 0.019$) when compared to the placebo group, in addition to body fat percentage ($\Delta = -1.7 \pm 2.6$; $p = 0.026$) and total body fat mass ($\Delta = -1.5 \pm 2.5$ kg; $p = 0.037$). There was an improvement in QOL in the group that received WPI ($\Delta = -4.1 \pm 8.4$; $p = 0.05$), but there was no intergroup difference. WPI had not significantly impact in the muscle strength variable assessed by the handgrip strength, although there was an increase after the intervention group (25.7 ± 10.3 vs 28.1 ± 8.8 kgf, $p = 0.052$). There was no difference in the variation in arm circumference ($p = 0.850$) and corrected arm muscle area ($p = 0.082$), but there was a significant increase in MMI in the intervention group ($p = 0.004$), anthropometric indicators associated with muscle strength. Baseline cutaneous vascular conductance (CVC) values did not differ between the two groups [placebo 0.24 (0.17-0.32) and WPI 0.25 (0.22-0.32), $P = 0, 79$] indicating that microvascular flow before intervention was similar in randomized patients. After 12 weeks, baseline CVC was not significantly different between patients on placebo or WPI [placebo 0.32 (0.29-0.42) and WPI 0.33 (0.24-0.41). $P = 0.99$]. Endothelium-dependent maximal vasodilation (ACh-induced, $p = 0.01$) and endothelium-independent vasodilation (NPS-induced, $p = 0.02$) showed a significant increase after WPI treatment, whereas in the placebo group there was no significant change. **Conclusion:** WPI consumption contributed to the increase of skeletal muscle mass and reduction of body fat, increased endothelium-dependent and independent vasodilation, and improved QOL in HF patients.

Keywords: Heart failure, diet, whey proteins, endothelial function, and randomized clinical trial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Etapas da geração de sub-produtos do <i>whey protein</i> .	27
Figura 2.	Representação esquemática da ativação da via da mTOR pela leucina.	30
Figura 3.	Imagem representativa do LSCI utilizado na avaliação perfusão microvascular da pele por meio de imagens de contraste ao <i>laser speckle</i> acoplado com iontoforese de drogas vasodilatadoras.	35
Figura 4.	Fluxograma de consultas ao longo da pesquisa	42
Figura 5.	Aspecto visual dos suplementos entregues aos participantes da pesquisa	44
Figura 6.	Dinamômetro para avaliação de preensão palmar.	51
Figura 7.	Fluxograma de pacientes em cada fase do estudo.	56
Figura 8.	Avaliação da adequação de consumo de micronutrientes.	65
Figura 9.	Efeitos da suplementação crônica com <i>whey protein</i> ou placebo na reatividade microvascular sistêmica.	71
Quadro 1.	Classificação funcional, segundo a <i>New York Heart Association</i> .	21
Quadro 2.	Perfil de aminoácidos do leite de vaca	26
Quadro 3.	Recomendações para o planejamento dietético.	43
Quadro 4.	Recomendações dietéticas para a redução do consumo de sódio.	43
Quadro 5.	Composição nutricional do suplemento oferecido para o grupo intervenção.	45
Quadro 6.	Composição nutricional do suplemento oferecido ao grupo placebo	46
Quadro 7.	Estágios de classificação de sarcopenia segundo índice de massa muscular.	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características do grupo que completou o estudo comparado aos que não completaram.	57
Tabela 2.	Características basais dos grupos que receberam whey protein isolado e placebo.	58
Tabela 3.	Comparação entre os pacientes do grupo placebo que finalizaram ou não o estudo.	60
Tabela 4.	Características antropométricas iniciais dos participantes da pesquisa.	61
Tabela 5.	Avaliação bioquímica dos pacientes estudados.	62
Tabela 6.	Associação entre força de prensão palmar e variáveis antropométricas relacionadas a reserva muscular.	63
Tabela 7.	Avaliação da presença de sarcopenia segundo Índice de massa muscular.	63
Tabela 8.	Consumo alimentar no início estudo do grupo que completou o estudo comparado aos que não completaram.	64
Tabela 9.	Comparação do consumo alimentar inicial entre os grupos intervenção e placebo.	66
Tabela 10.	Avaliação da variação do consumo de macro e micronutrientes entre os grupos de estudo.	67
Tabela 11.	Avaliação da alteração de indicadores antropométricos, bioquímicos, de força e de qualidade de vida nos grupos estudados entre os tempos 0 e 12 semanas.	69

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A -	Termo Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa	99
ANEXO B -	Termo de consentimento livre e esclarecido	102
ANEXO C -	Questionário de informações gerais	103
ANEXO D -	Questionário de avaliação do nível de atividade física - IPAQ	106
ANEXO E -	Questionário de avaliação de qualidade de vida	108
ANEXO F -	Recordatório de 24h	109
ANEXO G -	Planejamento alimentar	110
ANEXO H -	Lista de substituição	111
ANEXO I -	Produção científica	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AMBc	Área muscular do braço corrigida
AKT1	Gene AKT1
AUC	Área sob a curva
BCAA	Aminoácidos de cadeia ramificada
BREATHE	Registro Brasileiro de Insuficiência Aguda
CHO	Carboidrato
CD-40	Proteína encontrada em células apresentadoras de antígenos
cm	Centímetros
CMB	Circunferência muscular do braço
CVC	Condutância vascular cutânea
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença arterial coronariana
DCT	Dobra cutânea triциptal
DCNT	Doença crônicas não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
DRC	Doença renal crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
eEF2	Fator de alongamento de tradução eucariótica 2
eEF2K	Enzima quinase do fator de alongação 2
eIF4A	Fator de iniciação eucariótico 4 ^a
eIF4F	Complexo ribossomal
eIF4G	Fator de iniciação eucariótico 4G
EUA	Estados Unidos da América
FAD	Flavina adenina dinucleotídeo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMN	Flavina mononucleotídeo
FoxO	<i>Forkhead box O</i>
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
GPx	Glutathione peroxidase
HAS	Hipertensão
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HRPO	Hiperemia reativa pós-oclusiva
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEi	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL10	Interleucina 10

IMC	Índice de massa corporal
IMM	Índice de massa muscular
IP3	Inositol trifosfato
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
Kg	Quilograma
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LIP	Lipídeos
LSCI	<i>Laser Speckle Contrast Imaging</i>
m-TOR	Proteína-alvo da rapamicina em mamíferos
m-TORC1	Complexo 1 da proteína alvo da rapamicina
m-TORC2	Complexo 2 da proteína alvo da rapamicina
mm Hg	Milímetros de mercúrio
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida reduzida
Ng	Nanograma
Nmol	Nanomoles
NPS	Nitroprussiato de sódio
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ON	Óxido nítrico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PAT	Tonometria digital de pulso
PB	Perímetro do braço
PC	Perímetro da cintura
PIB	Produto Interno Bruto
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PP	Perímetro de panturrilha
P70S6k	Proteína quinase ribossomal S6 de 70 Kda
PTN	Proteína
4E-BP1	Proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E
QV	Qualidade de vida
R24h	Recordatório alimentar de 24h
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
Sem	Semanas
SPSS	<i>Statistical Package Social Sciences</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WP	<i>Whey protein</i>
WPI	<i>Whey protein</i> isolado
UAP	Unidades arbitrárias de perfusão
USDA	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América
VE	Ventrículo esquerdo
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VET	Valor Energético Total

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	20
2.2	ALTERAÇÕES DO ESTADO NUTRICIONAL RELACIONADAS À IC.....	22
2.3	WHEY PROTEIN: COMPOSIÇÃO E BENEFÍCIOS	24
2.4	ATUAÇÃO DO WHEY PROTEIN NA SÍNTESE PROTEICA MUSCULAR.....	28
2.5	QUALIDADE DE VIDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	31
2.6	FUNÇÃO ENDOTELIAL E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	32
3	JUSTIFICATIVA	38
4	OBJETIVOS	39
4.1	OBJETIVO GERAL	39
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
5	MÉTODOS.....	40
5.1	ASPECTOS ÉTICOS	40
5.2	POPULAÇÃO.....	40
5.2.1	<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</i>	<i>40</i>
5.2.2	<i>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....</i>	<i>41</i>
5.3	DESENHO DO ESTUDO	41
5.4	INTERVENÇÃO NUTRICIONAL	42
5.5	COMPOSIÇÃO DO WHEY PROTEIN ISOLADO	44
5.6	COMPOSIÇÃO DA MALTODEXTRINA	46
5.7	QUESTIONÁRIOS DE INFORMAÇÕES GERAIS	46
5.8	AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR	46
5.9	ADESÃO AO CONSUMO DO SUPLEMENTO.....	47
5.10	VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E PRESSÃO ARTERIAL	47
5.11	COMPOSIÇÃO CORPORAL	49
5.12	VARIÁVEIS LABORATORIAIS	50
5.13	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	50
5.14	AVALIAÇÃO DA FORÇA DE PREENSÃO PALMAR.....	51
5.15	AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA	52
5.16	AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE MICROVASCULAR	53
5.17	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	53
6	RESULTADOS	55
7	DISCUSSÃO	72
8	CONCLUSÕES.....	80
9	REFERÊNCIAS.....	81
	<i>ANEXOS</i>	<i>98</i>

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte em homens e mulheres no Brasil. Dentre essas doenças, segundo dados do DATASUS referentes a 2017, aparecem como principais causas de óbito as doenças isquêmicas do coração (67.648 óbitos) e a insuficiência cardíaca (10.744 óbitos) (1).

Ao longo das últimas décadas, essa taxa de mortalidade vem decrescendo, porém mesmo com os avanços do tratamento clínico não houve redução da prevalência de insuficiência cardíaca (IC) na população (2). A IC, particularmente no contexto de função sistólica preservada, afeta de forma desproporcional indivíduos idosos e resulta em maior morbidade e mortalidade, além de custos para os sistemas de saúde. (3).

A IC avançada é frequentemente associada a perda grave de peso corporal e principalmente de massa muscular, processo esse conduzido por uma inflamação sistêmica, gerando fadiga e dispneia (4).

Uma característica destes pacientes é a reduzida tolerância ao exercício acompanhada de disfunção do músculo esquelético, caracterizada por contratilidade diminuída, alteração da ativação imunitária, redução da síntese de proteínas musculares e aumento da degradação da proteína muscular (5). A intolerância ao exercício é mais comum em pacientes com baixa massa muscular (ou seja, sarcopenia) tanto na população geral como nos pacientes com IC. Além disso, nestes pacientes, a sarcopenia também foi associada a um aumento do risco de re-hospitalizações, maior mortalidade cardiovascular e maior mortalidade por todas as causas (6).

É bem estabelecido que o consumo alimentar é um forte estimulador da síntese de proteína muscular(7,8). A ingestão de refeições ricas em proteína, seja na forma de aminoácidos livres (9), proteína do leite (10), ou mesmo de carne (11), é capaz de estimular a síntese proteica muscular. Esta resposta depende da quantidade e também do tipo de proteína que é ingerida (12). No entanto, sabemos que esse efeito está reduzido em algumas condições, como em idosos por exemplo. Estas alterações na síntese de proteína muscular

podem ser parcialmente explicadas pela presença de processo inflamatório e/ou estresse oxidativo (13).

As proteínas do soro do leite (ex. *Whey Protein*, WP) são conhecidas por serem digeridas mais rapidamente do que a caseína por exemplo, além de apresentarem uma alta concentração de leucina (14). O WP já demonstrou efeito positivo na estimulação da síntese proteica (15), apresentando melhor retenção pós-prandial de proteína do que a ingestão de caseína (14). As melhores propriedades anabólicas do WP quando comparadas à caseína são atribuídas à sua rapidez de digestão e cinética de absorção, que resulta em um maior aumento da disponibilidade de aminoácidos plasmáticos pós-prandial e assim estimula ainda mais a síntese de proteínas musculares (15).

O perfil de aminoácidos, e particularmente a leucina, que compõe o WP, cumpre um papel importante na estimulação da síntese pós-prandial de proteína muscular (16). Katsanos e colaboradores observaram maior síntese de proteína muscular em idosos após o consumo de 15g *Whey protein* isolado (WPI) e associou este efeito, em parte, à melhora da resposta insulínica (17).

Embora existam muitos trabalhos na literatura sobre fontes proteicas e síntese proteica muscular (18–21), são escassos os estudos que avaliem fontes proteicas diferenciadas e seus potenciais efeitos benéficos na IC .

Os efeitos do WP são bem descritos na hipertrofia muscular, no controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2, na redução da adiposidade abdominal e na dislipidemia, porém não existem estudos sobre seus efeitos na massa muscular esquelética em pacientes com IC (22–24).

Outro possível benefício do consumo das proteínas lácteas, principalmente do WP, que foi recentemente descrito na literatura seria sua atuação na redução da pressão arterial, da inflamação e também na melhora da função endotelial (25,26).

Pacientes com IC crônica apresentam vasoconstrição sistêmica excessiva e redução da perfusão tecidual periférica. A disfunção endotelial parece desempenhar um papel importante nesse fenômeno, pois exacerba a vasoconstrição já existente, aumentando o dano miocárdico e a pós-carga devido à constrição vascular sistêmica e pulmonar. A redução da vasodilatação coronária dependente do endotélio prejudica a perfusão miocárdica, reduz o fluxo coronariano e piora a função ventricular contribuindo para a descompensação da IC (27,28).

Portanto, a perspectiva de uma intervenção nutricional que possa auxiliar na melhora da função endotelial além de promover alterações benéficas da composição corporal de pacientes com IC mostra-se de grande relevância no tratamento clínico desta população.

A abordagem não farmacológica e não cirúrgica no tratamento de pacientes com IC tem se mostrado bastante útil para auxiliar o gerenciamento dos sintomas, reduzir o número de reinternações e melhorar a qualidade de vida (29). Assim, acreditamos que o estudo de intervenções nutricionais relacionadas ao tratamento da IC pode contribuir para o tratamento clínico da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço (30).

Nas últimas décadas, muitos avanços foram realizados no tratamento da IC, porém a síndrome mantém-se como patologia grave, afetando, no mundo, mais de 23 milhões de pessoas (31). A sobrevida após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária (aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos) (30).

A prevalência da IC vem aumentando nos últimos anos em todo o mundo, tornando-se um grave problema de saúde pública. As razões para isto incluem o envelhecimento da população, fenômeno de amplitude mundial que tem acarretado transformações na incidência e prevalência das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), e os avanços terapêuticos no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e mesmo da IC, que elevam a sobrevida e, conseqüentemente, promovem aumento em sua prevalência (32).

Entre as DCNT mais comuns, destacam-se a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes mellitus (DM), que, juntas, são consideradas como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações renais, doenças cardíacas e cerebrovasculares, representando, portanto, altos custos médicos e socioeconômicos, decorrentes principalmente das complicações que as acompanham (33).

A IC pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* – NYHA) e o tempo e progressão da doença (diferentes estágios).

A principal terminologia usada historicamente para definir IC baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ($< 40\%$), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Os pacientes com FEVE entre 40 e 49% tem sido ultimamente classificados com fração de ejeção intermediária (ICFEi) (30).

A diferenciação dos pacientes de acordo com a FEVE tem particular importância, uma vez que eles diferem em relação às suas principais etiologias, às comorbidades associadas e, principalmente, à resposta à terapêutica.

A classificação funcional de acordo com a NYHA continua sendo a mais utilizada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas da doença. Esta classificação se baseia no grau de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso (Quadro 1). Ela permite avaliar o paciente clinicamente, auxilia no manejo terapêutico e tem relação com o prognóstico (34).

Quadro 1. Classificação funcional, segundo a *New York Heart Association*.

Classe	Definição	Descrição Geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: Adaptado de Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, 2018.

No Brasil, o baixo investimento na saúde, o inadequado acesso ao atendimento e acompanhamento insuficiente nos serviços em nível primário ou terciário, são potenciais fatores de risco, e conseqüentemente, inúmeros processos fisiopatológicos favorecem o desenvolvimento da IC (30). A escassez de estudos que avaliem as características clínicas, demográficas e prognósticas da doença mostrou a necessidade de descrever estas características de pacientes internados com IC aguda.

Os dados do registro BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*) (35) mostraram como principal causa de re-hospitalizações a má aderência à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o Brasil como uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental.

Os benefícios da orientação multiprofissional para pacientes com IC e seus cuidadores apresenta impacto positivo nos principais desfechos clínicos. Devem ser enfatizados, tanto para pacientes como para cuidadores, as causas da doença, seu tratamento, o potencial de progressão clínica e a importância do autocuidado diário (peso, atividade física, cuidados com dieta, uso regular dos medicamentos, monitorização dos sinais e sintomas de descompensação, como piora do cansaço, flutuações de peso e limitação funcional) (36,37).

Assim, dentro deste contexto de multidisciplinaridade, as orientações e intervenções nutricionais têm papel importante no tratamento da IC e precisam ser encorajados e estudados.

2.2 ALTERAÇÕES DO ESTADO NUTRICIONAL RELACIONADAS À IC

A desnutrição é comum entre pacientes com insuficiência cardíaca (IC) nos estados mais avançados da doença, e pode resultar dos seguintes mecanismos: baixa ingestão nutricional associada a edema de alças intestinais e anorexia, disfunção hepática, hipercatabolismo induzido por citocinas, resistência à insulina e outros mecanismos (38).

Pacientes com IC e desnutrição entram em um ciclo vicioso de desnutrição, inflamação e caquexia. A progressão desse ciclo vicioso começa com a desnutrição relacionada à IC, que leva à exacerbação da retenção de líquidos, inflamação, ativação neuro-hormonal e, em última análise, maior deterioração do estado nutricional (39,40).

Uma vez que a caquexia cardíaca inevitavelmente começa, o dano não se limita à desnutrição, mas progride para um prognóstico desfavorável, com alta mortalidade (41,42). Nesse sentido, a melhora do estado nutricional nos estágios iniciais e o controle da IC podem desempenhar papéis cruciais na prevenção da deterioração da IC e no aprimoramento do prognóstico dos pacientes (43). Triagem nutricional e avaliação para diferenciar pacientes desnutridos e não desnutridos são os primeiros passos para o sucesso do manejo nutricional em todos os pacientes (44).

No outro extremo da avaliação do estado nutricional encontram-se os pacientes com sobrepeso e obesidade. A Organização Mundial de Saúde define sobrepeso e obesidade como tendo um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que representa um risco para doenças cardiovasculares e todas as causas mortalidade (45).

A obesidade está associada a mudanças nos parâmetros estruturais e funcionais do coração, como hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), aumento do átrio esquerdo e comprometimento da função sistólica / diastólica do VE (46) aumentando o risco de desenvolvimento da IC. Acredita-se que a obesidade a longo prazo leva a uma exacerbação da insuficiência cardíaca, mas não há conclusões concretas sobre o papel particular que a obesidade desempenha no desenvolvimento da insuficiência cardíaca (45).

Em contrapartida, na IC já estabelecida, o excesso de peso leve a moderado está associado a uma melhoria substancial da sobrevida em comparação com pacientes eutróficos, sendo este fenômeno denominado "paradoxo da obesidade" (47). Diversas teorias têm procurado explicar este paradoxo, dentre elas o fato que o excesso de tecido adiposo proporciona maiores reservas contra as alterações metabólicas associadas ao processo da doença e que podem levar à caquexia cardíaca (48).

A maioria dos estudos é limitada pelo uso do índice de massa corporal (IMC) para classificar a obesidade. Por não distinguir entre massa gorda, massa livre de gordura e massa magra, indivíduos com IMC semelhantes podem ter composição corporal muito diferente (47,49). Apesar destas diferenças na composição corporal, as alterações na massa muscular esquelética parecem exercer papel fundamental na modificação da capacidade funcional de pacientes com IC.

A capacidade de exercício é reduzida em pacientes com insuficiência cardíaca, o que limita suas atividades diárias e também reduz sua qualidade de vida. Além disso, tem sido

demonstrado que a capacidade de exercício diminuída está intimamente relacionada com a gravidade e prognóstico de insuficiência cardíaca. Anormalidades do músculo esquelético, incluindo metabolismo energético anormal, transição de miofibrilas do tipo I para o tipo II, disfunção mitocondrial, redução na força muscular e atrofia muscular, têm demonstrado um papel central na baixa capacidade de exercício (50).

Os pacientes com IC apresentam reduções nos níveis circulantes de fatores protetores do músculo esquelético, sendo mais relevantes as reduções de concentração de Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1) (51,52). Os níveis séricos de IGF1 estão inversamente associados à disfunção sistólica do VE, ativação neuro-hormonal, produção de citocinas e atrofia muscular (51,53,54). A molécula é expressa por vários tecidos do corpo, incluindo fígado, músculo esquelético e cardíaco. O mecanismo exato pelo qual o IGF1 sistêmico é reduzido na insuficiência cardíaca não está bem definido. No entanto, a atividade elevada da angiotensina II pode desempenhar um papel importante (55).

A sinalização de IGF1 apresenta um mecanismo bem estabelecido para estimular o crescimento e a regeneração muscular. Essas propriedades protetoras da sinalização do IGF1 são mediadas por um eixo que envolve o gene AKT1, a proteína-alvo da rapamicina (m-TOR) e o fator de transcrição FoxO, suportando a sobrevivência celular, o crescimento de miofibrilas e a síntese proteica, ao mesmo tempo em que inibem a degradação de proteínas. Além disso, o IGF1 também possui atividade imunomoduladora significativa. Especificamente, o IGF1 é um inibidor robusto de respostas pró-inflamatórias através da supressão dependente de interleucina-10 (IL10) da ativação de monócitos (56).

Em virtude das alterações neuroendócrinas que ocorrem na IC e que interferem diretamente na composição corporal e no prognóstico da doença, a busca por estratégias nutricionais que atuem nesses eixos tem se tornado de grande valor no tratamento da doença.

2.3 WHEY PROTEIN: COMPOSIÇÃO E BENEFÍCIOS

A proteína é um macronutriente com alto poder de saciedade, e dietas com alta concentração proteica são conhecidas por exercer efeitos benéficos sobre a composição corporal e metabolismo (57).

O leite é considerado um alimento nutritivo, fonte equilibrada de aminoácidos, que atuam como precursores de peptídeos ativos com propriedades biológicas e fisiológicas. Estes peptídeos bioativos, definidos como fragmentos proteicos específicos, têm impacto positivo nas funções fisiológicas e podem influenciar a saúde atuando como antioxidantes, imunomoduladores e antimicrobianos (58), e sua concentração é maior no soro do leite.

Durante décadas, o soro do leite proveniente da produção de derivados lácteos foi considerado um desperdício pela indústria de laticínios. O efluente causou grandes problemas de descarte devido à sua alta concentração de matéria orgânica e consequente alta demanda biológica de oxigênio (59). Felizmente, o potencial do soro como recurso alimentar foi reconhecido. As proteínas do soro do leite, conhecidas como *whey protein* (WP), são extraídas no processo de fabricação do queijo e apresentam alto teor de aminoácidos essenciais, e têm demonstrado um importante papel nas funções biológicas, como a redução do colesterol sérico e da pressão arterial (60), propriedades antioxidantes (61), modulam funções imunes como atividade linfocitária, secreção de citocinas, produção de anticorpos, atividade fagocitária e das células *natural killer* (NK) (62), redução de peso e redução do catabolismo de massa muscular durante o exercício (63).

A proteína do soro do leite é globular, tendo como componentes principais as β -lactoglobulinas (35–65%) e α -lactoalbuminas (12–25%). Estas proteínas representam 20% de todas as proteínas do leite (64,65), tais como β -lactoglobulinas, α -lactalbumina, imunoglobulinas, lactoferrina, lactoperoxidase, glicomacropéptídeo e albumina sérica bovina (63).

Além disso, o WP é uma fonte de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) conhecidos como BCAAs, que também estão relacionados a fatores importantes para o crescimento, a construção e o reparo muscular (63,66).

Um dos aminoácidos mais abundantes é a leucina (concentração em torno de 50 a 75% a mais do que em outras fontes proteicas) e que desempenha um papel fundamental na regulação da síntese proteica muscular (67).

Quadro 2. Perfil de aminoácidos do leite de vaca.

Aminoácidos	Quantidade (g/100g)
Ácido aspártico	7,8
Treonina	4,5
Serina	4,8
Ácido glutâmico	23,2
Prolina	9,6
Cisteína	0,6
Glicina	1,8
Alanina	3,0
Valina	4,8
Metionina	1,8
Isoleucina	4,2
Leucina	8,7
Tirosina	4,5
Fenilalanina	4,8
Histidina	3,0
Lisina	8,1

Fonte: Adaptado de Khan *et al* (2019) (68)

A proteína do soro é rica ainda em cisteína, um precursor da glutathione, o antioxidante não enzimático obtido da dieta. A glutathione desempenha papel fundamental na redução do estresse oxidativo, regulando os processos celulares, cujo desequilíbrio pode desencadear doenças, como as cardiovasculares. As enzimas lactoperoxidase, os glicomacropéptidos (12%) e lactose são outros componentes importantes do soro do leite (57).

As proteínas do soro do leite não coagulam em condições ácidas, resistindo à ação da quimosina do estômago e atingindo rapidamente o jejuno (69), sendo portanto facilmente digeridas elevando as concentrações plasmáticas de aminoácidos essenciais (70). Desempenham ainda outras funções, como absorção de minerais, melhora da síntese de proteínas, melhor sensibilidade insulínica e diminuição níveis de glicose e lipídios no sangue (63,70,71). Atualmente têm sido estudados os efeitos das proteínas do leite na saciedade,

principalmente nas suas formas isoladas e hidrolisadas, contribuindo assim para o controle glicêmico e auxiliando na perda de peso em indivíduos obesos (72).

De acordo com sua forma de extração, pode ser classificado em isolado, concentrado ou hidrolisado, com diferentes formas de apresentação, incluindo pó, leite e fórmula especializada com um maior teor de aminoácidos específicos(71). (Figura 1).

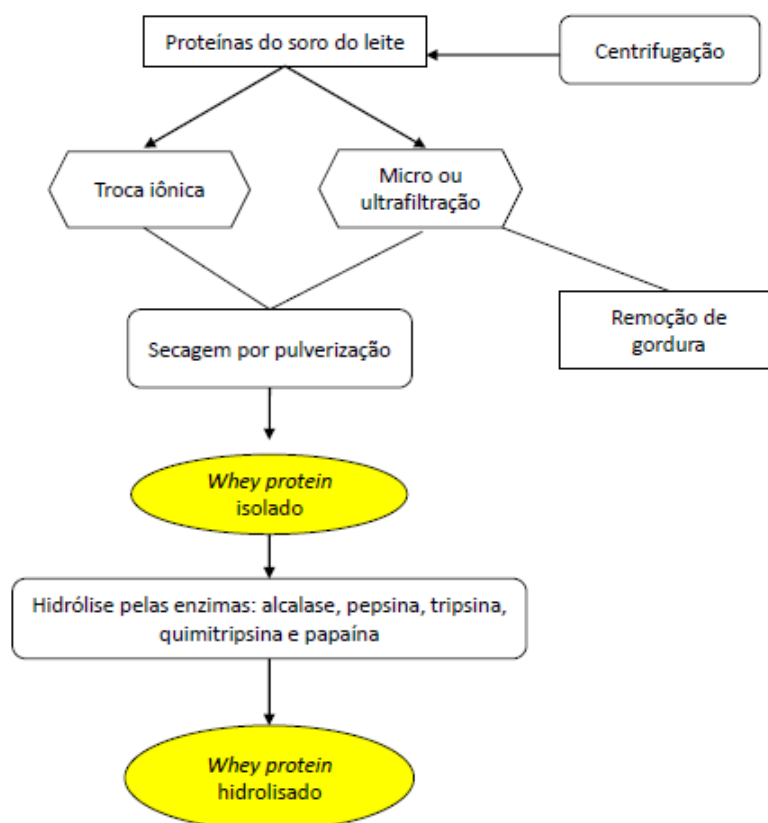


Figura 1: Etapas da geração de sub-produtos do *whey protein*

Adaptado de Patel, 2015. (57)

A adoção de membranas de ultrafiltração e outras tecnologias permitiram o desenvolvimento de um portfólio diversificado de produtos proteicos, que oferecem diferenças tanto no desempenho funcional quanto no nutricional. Atualmente, pesquisas focadas tanto no fracionamento de proteínas e quanto na funcionalidade das mesmas são um dos pilares do crescimento da indústria de utilização de soro de leite (73).

O *whey protein* concentrado (WPC) é um dos produtos da ultrafiltração do soro do leite frequentemente incluído em produtos alimentares formulados destinados a estimular o anabolismo muscular (74). O WPC tem níveis elevados de proteína (e gordura), pois a lactose é removida para concentrar a proteína até um máximo de 80% de concentração (73) porém por ser um processo mais simples apresenta menor valor comercial.

O soro do leite fluido, após o processo de ultrafiltração para obtenção de WPC, sofre processos de purificação, como microfiltração ou tecnologia de troca iônica, produzindo os isolados de proteína de soro de leite (WPI). Estes sofrem processamento adicional para remover a gordura, a fim de concentrar ainda mais a proteína, resultando em um produto com mais de 90% de proteína de alto valor biológico e com elevada concentração de leucina(73,74).

O *whey protein* hidrolisado (WPH) é o produto da degradação das proteínas do soro do leite através da exposição ao calor, ação de enzimas proteolíticas ou de ácidos, resultando na produção de grandes quantidades de peptídeos de cadeia curta. Atualmente, reconhece-se que os hidrolisados proteicos são mais facilmente digeridos e absorvidos, aumentando de forma mais rápida as concentrações plasmáticas de aminoácidos circulantes do que o consumo de proteínas "intactas" (75,76).

A eficácia da suplementação com WPH na redução de marcadores de dano muscular e aceleração da recuperação tecidual tem recebido atenção na literatura. A evidência de sua utilização em combinação com carboidrato é encorajadora, mostrando benefícios nas reduções dos índices sistêmicos de dano muscular (77,78) e aumento na proliferação de células satélite, alterações na sinalização associadas ao *turnover* de proteína muscular e também no processo de recuperação muscular (79). Porém, sua utilização tem sido indicada para atletas de alto rendimento devido a sua relação custo-benefício(80).

Após sua ampla divulgação e utilização no âmbito da nutrição no desempenho e performance física, houve aumento da demanda de estudos que avaliassem os efeitos de dos diferentes tipos de WP no desenvolvimento muscular, sarcopenia, obesidade, controle glicêmico e composição corporal de indivíduos não atletas (71,81–83).

2.4 ATUAÇÃO DO WHEY PROTEIN NA SÍNTESE PROTEICA MUSCULAR

O músculo esquelético é um dos tecidos mais dinâmicos e plásticos do corpo. Em humanos, o músculo esquelético compreende aproximadamente 40% do peso corporal total, 30 a 50% do *turnover* proteico total, e contém 50 a 75% de todas as proteínas do corpo(84).

Em geral, a massa muscular depende do equilíbrio entre síntese e degradação proteica, e ambos os processos são sensíveis a fatores como estado nutricional, equilíbrio hormonal, exercício físico e doença. Durante a infância e adolescência, há um aumento correspondente na massa muscular esquelética; no entanto, uma vez que o crescimento esteja completo, geralmente não há aumento líquido na massa muscular. Além disso, a partir da quarta década de vida, a massa muscular esquelética naturalmente começa a diminuir a uma taxa de aproximadamente 0,8% ao ano, um processo denominado sarcopenia (85).

O músculo esquelético contribui significativamente para múltiplas funções corporais. Do ponto de vista mecânico, a principal função do músculo esquelético é converter energia química em energia mecânica para gerar força, manter a postura e produzir movimento, permitindo a participação em contextos sociais e ocupacionais, mantendo ou melhorando a saúde, contribuindo assim para a independência funcional (86).

Do ponto de vista metabólico, os papéis do músculo esquelético incluem contribuição para o metabolismo energético basal, armazenamento para substratos importantes, como aminoácidos e carboidratos, produção de calor para a manutenção da temperatura corporal, podendo ainda ser utilizado como combustível durante a atividade física e exercício. Outra função é o papel do músculo esquelético como reservatório de aminoácidos necessários para outros tecidos, como pele, cérebro e coração, e também para a síntese de proteínas específicas de órgãos (87).

A arquitetura do músculo esquelético é caracterizada por um arranjo muito particular e bem descrito de fibras musculares (também referidas como miofibrilas ou células musculares) e tecido conectivo associado. Em todo o nível muscular, o tamanho de um músculo é determinado principalmente pelo número e tamanho das fibras musculares individuais, embora a infiltração patológica pela gordura e pelo tecido conjuntivo possa alterar essa relação (87).

A regulação da síntese proteica envolve etapas importantes, como a transcrição, tradução e a ativação da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). O mTOR é encontrado em dois grandes complexos, o mTORC1 e o mTORC2. O mTORC1 desempenha papel importante no processo de hipertrofia das células musculares e compreende um

conjunto de interações entre fatores que regulam positiva e negativamente a síntese proteica (88).

A mTOR estimula a síntese proteica principalmente por meio de três proteínas regulatórias chaves: a proteína quinase ribossomal S6 de 70 kDA (p70S6k); a proteína 1 ligante do fator de iniciação eucariótico 4E (4E-BP1); e o fator de iniciação eucariótico 4G (eIF4G) formando um complexo para a tradução proteica. 4E-BP1 é uma inibidora do fator de iniciação da tradução proteica conhecido como eIF4E. Quando a 4E-BP1 é fosforilada, o eIF4E é liberado e pode unir-se ao eIF4G e o qual está também sob o controle do MTOR e ao eIF4A, formando o complexo ribossomal eIF4F. A montagem desse complexo é necessária para a continuação da etapa de iniciação da tradução do RNA-mensageiro ao ribossomo para realizar a síntese proteica (89).

Ocorre também ativação da p70S6k, que estimula a iniciação da tradução bem como a alongação da síntese proteica por diferentes mecanismos. A p70S6k, quando ativada, fosforila e inativa a enzima quinase do fator de alongação 2 (eEF2K), fato este que permite que o eEF2 seja ativado, o que promove a alongação. Esses fatos permitem relacionar a resposta anabólica sobre a síntese proteica muscular induzida pela ingestão de proteínas, por meio da capacidade da mTOR detectar alterações na concentração intracelular de leucina (Figura 2) (90,91).

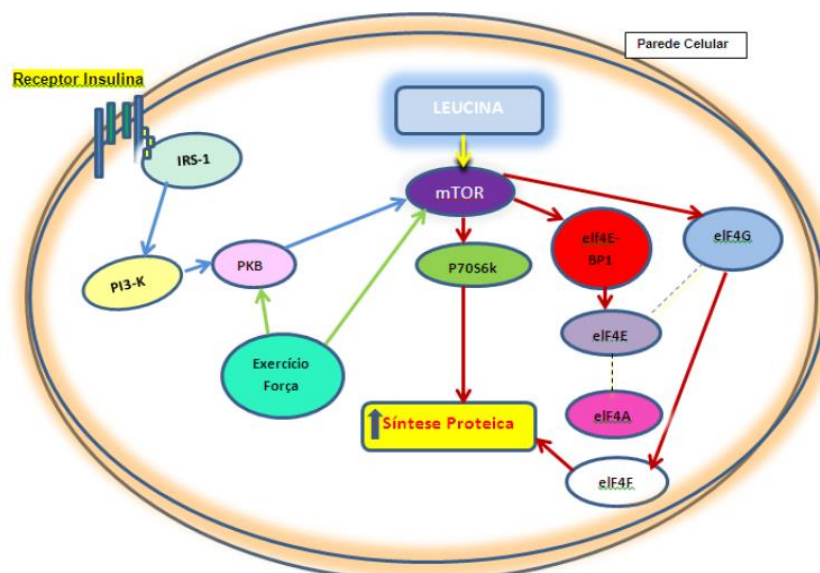


Figura 2: Representação esquemática da ativação da via da mTOR pela leucina.

Fonte: Gonçalves, 2013 (92).

O consumo de WP tem mostrado resultados positivos no aumento da síntese pós-prandial de proteínas miofibrilares (hipertrofia) quando associadas ao exercício físico. Esse processo ocorre através do fornecimento de um pool de aminoácidos que tem a capacidade de realizar a sinalização celular necessária para a ativação da mTOR (93).

O principal aminoácido presente no WP e responsável pela ativação da mTOR é a leucina. Ela exerce os seus efeitos em nível pós-transcricional e mais comumente durante a fase de iniciação da tradução do RNA-mensageiro em proteína. A leucina influencia o controle de curto prazo da etapa de tradução da síntese proteica e este efeito é sinérgico com a insulina, que é um hormônio anabólico, com papel crítico na manutenção da síntese proteica muscular. Contudo, a insulina de modo isolado não é suficiente para estimular a síntese proteica muscular no estado pós-absortivo, sendo necessária a ingestão de proteínas ou de aminoácidos para restaurar completamente as taxas de síntese proteica (89,94).

2.5 QUALIDADE DE VIDA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A qualidade de vida (QV) relacionada a saúde é definida como a percepção do indivíduo sobre o impacto de uma condição médica ou de seu tratamento sobre os diferentes aspectos de sua vida, incluindo o funcionamento físico, status dos sintomas, estado psicológico e interações sociais (95).

Pacientes com IC apresentam múltiplas comorbidades como disfunção renal, pulmonar, anemia e depressão, que influenciam no mau prognóstico da doença (96). Apesar da adoção nos últimos 20 anos de novas formas de tratamento, a QV e a capacidade funcional permanecem precárias, especialmente nos estágios avançados da doença (97). Assim, as diretrizes atuais visam estratégias que auxiliem não somente no alívio dos sintomas como também melhorem o bem estar geral do paciente (98).

A evolução gradativa da doença vem acompanhada da piora dos sintomas, que impacta diretamente na QV. Os sintomas afetam o status funcional ao limitar a capacidade de uma pessoa de desempenhar suas funções físicas, mentais e sociais. Sintomas como dispneia e fadiga criam emoções negativas, como ansiedade, depressão e preocupação, que aumentam o sofrimento psicológico e interferem na QV. Assim, terapias que promovam a

redução da gravidade dos sintomas ou o número de sintomas desagradáveis podem ser uma estratégia importante para melhorar a QV (99).

Portanto, a avaliação da QV é de importância crítica para o atendimento da IC. No entanto, dada a complexidade do atendimento aos pacientes, o tempo escasso e os recursos limitados, e a falta de utilidade clínica para medidas de QV específicas da IC, a avaliação desse domínio é frequentemente negligenciada (100).

Além de ser uma das principais causas de depressão e descontinuação do tratamento, a QV insatisfatória está também associada a ingestão inadequada de nutrientes. Em pacientes com IC, o aumento do risco de má ingestão alimentar está associado à menor qualidade de vida, que prediz eventos cardiovasculares (101).

A suplementação proteica combinada com o exercício físico, particularmente o treinamento de resistência, produziu resultados benéficos na composição corporal, hipertrofia muscular, força e função física em idosos, parâmetros esses associados à qualidade de vida (102).

O efeito da suplementação com WP no aumento de massa e força musculares tem mostrado impacto positivo na qualidade de vida de indivíduos idosos com sarcopenia mesmo na ausência de exercício físico associado (103). Porém, ainda não existem relatos na literatura que mostrem benefícios desta intervenção nutricional em pacientes cardiopatas.

2.6 FUNÇÃO ENDOTELIAL E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Microcirculação é definida como uma rede de pequenos vasos (arteríolas, capilares e vênulas) com diâmetro inferior a 100 μm (104). A microcirculação tem a função vital de fornecer oxigênio e outros substratos essenciais às células e também de remover os produtos do metabolismo celular e tem sido o foco de investigação crescente nos últimos anos. Anteriormente, considerava-se que muitas das formas importantes de DCV envolviam principalmente grandes vasos, como as artérias. No entanto, avanços recentes têm destacado o envolvimento crucial da microcirculação em muitas condições cardiovasculares (105).

A disfunção microvascular é descrita como a alteração da vasodilatação dependente do endotélio demonstrado pelo aumento da resistência vascular periférica, provocando inflamação e, posteriormente, lesões vasculares e trombose (106,107).

A disfunção endotelial é uma característica precoce no desenvolvimento e progressão da DCV e suas complicações. Essa condição é caracterizada por uma redução na biodisponibilidade de vasodilatadores derivados do endotélio, tais como o óxido nítrico (ON), e um aumento, relativo ou absoluto, da biodisponibilidade de vasoconstritores. Este desequilíbrio prejudica a vasodilatação dependente endotélio, marca funcional que caracteriza a disfunção endotelial (108). A disfunção microvascular é um evento precoce e pode ser secundário à disfunção endotelial ou à redução do número de capilares (109).

Evidências importantes sugerem que a detecção da disfunção endotelial na artéria braquial atua como um importante indicador de disfunção endotelial sistêmica (110). A função vascular pode ser medida de diversas formas, tanto com a utilização de técnicas invasivas como métodos não invasivos (111). As técnicas invasivas envolvem principalmente a administração intra-arterial de substâncias que promovem o aumento da liberação de ON que, por sua vez, induz a dilatação dos leitos vasculares investigados em indivíduos saudáveis. A observação de vasoconstrição nessas situações indica possível disfunção endotelial (112). Todavia, por sua natureza invasiva, apresentam como desvantagem a dificuldade de utilização generalizada na população. Dessa forma, o desenvolvimento e a utilização de métodos não invasivos tornam-se mais práticos e acessíveis para determinação da função vascular.

Atualmente existem diversas técnicas não invasivas de determinação da função vascular, uma das mais utilizadas combina o imageamento de artérias (principalmente da artéria braquial) em resposta a uma hiperemia reativa pós oclusão, induzindo aumento de fluxo local e esperada dilatação dependente de endotélio (108). Nesta técnica, com auxílio de manguito pneumático ou torniquete, vasos distais da mão ou do antebraço são ocluídos por determinado tempo, seguido da liberação dos aparatos de oclusão. Essa liberação resultará em hiperemia reativa nos leitos vasculares distais e proximais, consequência de uma dilatação local, mediada pela liberação de alguns fatores, como o ON. O aumento do fluxo nas artérias proximais, como a braquial, é resultado do aumento do estresse de cisalhamento e da dilatação induzida pelo ON(113).

A esta resposta, dá-se o nome de dilatação mediada pelo fluxo (DMF). Esta técnica envolve o imageamento de artérias com auxílio de um ultrassom durante duas condições: durante o repouso (medidas basais) e durante a hiperemia reativa (após um período de 5 minutos de oclusão arterial) (114). Essa técnica, disponível desde 1992, é vista como o padrão ouro para a avaliação não invasiva da vasorreatividade da artéria periférica.

Apesar de sua relevância clínica, várias limitações têm impedido a sua integração com a prática clínica, em parte devido a limitações técnicas que exigem treinamento extensivo do operador do equipamento, alto custo desses equipamentos, intensivo trabalho de análise das imagens, e falta de padronização metodológica que levaram à busca por técnicas mais rápidas e de fácil execução (115).

Porém, esses métodos tratam da macrocirculação e, nos últimos anos, a microcirculação da pele tem sido considerada uma forma fácil, acessível e potencialmente representativa do leito vascular, permitindo avaliar e compreender os mecanismos da função e disfunção microvascular (116).

A técnica de fluxometria por laser-Doppler é uma excelente técnica para mensuração da microcirculação cutânea, é uma técnica sensível, não invasiva e de simples realização, além de ser padronizada e validada (108,117). Esse método baseia-se no efeito Doppler, que registra a reflexão de um feixe de raios laser, monocromático, de baixa energia, que penetra na pele aproximadamente 1,5 mm de profundidade. O feixe é refletido pelas hemácias em movimento na microcirculação, sofrendo, ao mesmo tempo, uma modificação do seu comprimento de onda (*Doppler shift*), sendo, então, captado por um sensor e posteriormente analisado. De acordo com o princípio Doppler, ocorre uma mudança de frequência, gerando um sinal correlacionado de maneira linear com o fluxo de hemácias, sendo esse sinal semiquantitativo e expresso em unidades de perfusão de voltagem de saída (1 UP = 10 mV), de acordo com o consenso europeu (*European Laser Doppler Users Groups, London 1992*)(105). A grande desvantagem da fluxometria por laser-Doppler consiste no pequeno tamanho da área de mensuração, pois usa um único ponto com aproximadamente 2-3 mm de diâmetro, e a sua vantagem é a alta resolução temporal da medida de perfusão. Entretanto, microcirculação na pele é altamente heterogênea e assim também são as respostas de perfusão à iontoforese de drogas vasoativas (117).

Usando o mesmo princípio da fluxometria por laser-Doppler, foi desenvolvido, recentemente, o LSCI (*Laser speckle contrast imaging*). O LSCI é uma técnica baseada na análise de granulação de contraste que fornece um índice de fluxo sanguíneo. A diferença

consiste na aferição das flutuações entre áreas escuras e claras provenientes da área de iluminada pela luz de laser. Foi utilizado para avaliar o fluxo sanguíneo da pele em pacientes com doenças microvasculares, tais como esclerose sistêmica. Recentemente, a alta taxa de captura de LSCI permite a avaliação contínua da perfusão da pele em áreas amplas, podendo combinar as vantagens das técnicas anteriores além de demonstrar excelente reprodutibilidade em indivíduos saudáveis (118). A Figura 3 ilustra um exemplo de avaliação com LSCI.

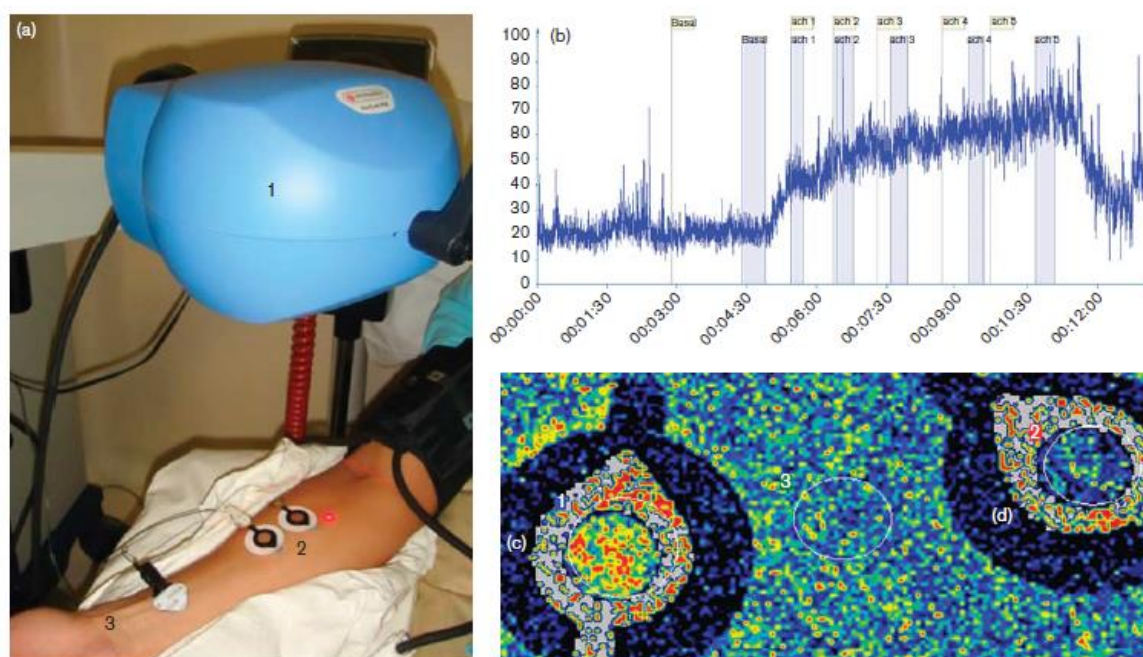


Figura 3. Imagem representativa do LSCI utilizado na avaliação perfusão microvascular da pele por meio de imagens de contraste ao *laser speckle* acoplado com iontoforese de drogas vasodilatadoras (a). Exemplo representativo dos efeitos da entrega transdérmica iontoforética de doses cumulativas de acetilcolina sobre o fluxo de sangue da pele (b) e as imagens de vídeo da iontoforese de acetilcolina (c), em comparação com um eletrodo contendo veículo (d). (1) cabeça *Imager*, (2) eletrodos iontoforese para entrega da droga vasodilatadora, (3) eletrodo dispersivo. Fonte: Souza et al (119).

Na microcirculação cutânea, o estímulo com a acetilcolina (ACh) é utilizado para avaliar a vasodilatação dependente do endotélio(120). A ACh é normalmente entregue por iontoforese para testar a função endotelial em uma variedade de condições clínicas, incluindo a insuficiência cardíaca(121).

A ACh é uma substância vasoativa, agonista do receptor muscarínico, e tem sido exaustivamente estudada nas avaliações dos vasos. Os receptores muscarínicos são receptores acoplados às proteínas G. Estão descritos pelo menos 5 tipos de receptores, de M1 a M5. A ação que exercem depende da sua localização, assim como do tipo de proteína G a que estão acoplados. A vasodilatação mediada por agonistas muscarínicos pode ser explicada pela ação dos receptores muscarínicos nas células endoteliais. A ativação da proteína G induz aumento da concentração citosólica de Ca^{2+} , via inositol trifostato (IP3). Na célula endotelial, que não possui um mecanismo contrátil, o Ca^{2+} se liga à calmodulina, ativando a síntese do ON. Na presença de calmodulina, os eletrodos doados pelo NADPH (fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida reduzido) são transportados pelo FAD (flavina adenina dinucleotídeo) e pelo FMN (flavina mononucleotídeo) para o grupo heme. A L-arginina se converte em N-hidroxialanina e logo em seguida para ON e L-citrulina. Essa reação é catalisada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). Esse gás difunde-se facilmente para a musculatura vascular, onde vai induzir a ativação da guanilciclase e consequente aumento da concentração intracelular de GMPc (Monofosfato cíclico de guanosina), um potente relaxador da musculatura lisa (122).

Com relação à IC, já se observou que pacientes adultos com classe funcional NYHA II e III, e com disfunção endotelial mais grave possuem maior incidência de hospitalização devido à descompensação da doença, transplante cardíaco ou óbito por causas cardíacas em um ano de seguimento, em comparação com aqueles com relaxamento dependente do endotélio relativamente preservado (123). Alterações na disponibilidade de ON derivado do endotélio contribuem para essa resposta vasodilatadora anormal a estímulos fisiológicos na insuficiência cardíaca, tanto na circulação coronária quanto na periférica (123).

Evidências recentes implicam o endotélio como um possível mediador central no desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada(124). Comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus e obesidade induzem um estado inflamatório e reduzem a biodisponibilidade de ON. A falta de ON modula a função diastólica e a rigidez ventricular e reduz a capacidade vasodilatadora periférica - ambas características fisiológicas da ICFEp (125). A biodisponibilidade reduzida do ON pode ser medida clinicamente como disfunção endotelial. Em pacientes com ICFEp, a maioria dos estudos concorda que a função endotelial da artéria braquial não é diferente dos controles, mas a função microvascular é reduzida(126).

O reparo de endotélio deficiente é possível através de células progenitoras endoteliais (CPE), circulando células derivadas da medula óssea que secretam fatores de crescimento vascular e são recrutados rapidamente por lesão ou exercício. Células T angiogênicas (TA), uma subpopulação de linfócitos T com elevadas propriedades angiogênicas, demonstraram ajudar a proliferar CPE e células endoteliais maduras *in vitro*(127).

Interessantemente, as proteínas lácteas possuem efeitos na função vascular. *Pal e Ellis et al* (128) relataram uma diminuição na pressão arterial após a suplementação com WPI e caseinato de sódio por 12 semanas; no entanto, eles mostraram melhorias na rigidez arterial apenas após o consumo de WPI.

Fekete et al investigaram o efeito do consumo de WPI, do caseinato de cálcio e da maltodextrina na pressão arterial e na função endotelial de 38 indivíduos pré-hipertensos. Em comparação com o controle, o WPI reduziu significativamente PAS e PAD de 24 horas, além da PAS periférica e central, e também da pressão arterial média. Além disso, comparado com o controle, tanto o WPI como o caseinato de cálcio melhoraram a função endotelial, reduziram as moléculas de adesão e biomarcadores de risco vascular (26).

Todavia, até o momento não existem estudos que avaliem o efeito do WPI na função endotelial de pacientes com IC, mesmo com evidências de possíveis benefícios da sua suplementação.

3 JUSTIFICATIVA

A insuficiência cardíaca é a via final de grande parte das cardiopatias e constitui um problema mundial, por sua grande prevalência, morbidade e mortalidade. No Brasil é importante causa de internação hospitalar e um dos mais importantes desafios na saúde, uma vez que sua prevalência tende a aumentar com o envelhecimento da população e com o incremento da sobrevivência dos pacientes que sofreram eventos coronarianos agudos. Trata-se de um problema epidêmico em progressão, resultando em um custo socioeconômico elevado, representado pelo dispêndio de medicamentos, internações repetidas, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e, em último caso, transplante cardíaco. Nesse sentido é de grande importância a realização de estudos que avaliem os possíveis benefícios de novas intervenções clínicas para pacientes com IC, e de modo especial as nutricionais, uma vez que estas constituem um vasto campo de oportunidades para além do uso de medicamentos, e ainda pouco explorado. A consolidação dos benefícios das intervenções nutricionais pode fazer com que estas sejam, futuramente, consideradas adjuvantes ao tratamento do paciente com IC, com potencial de incorporação ao complexo manejo desses pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do isolado proteico do soro do leite (*Whey protein*) na composição corporal e na reatividade microvascular de pacientes com insuficiência cardíaca.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o efeito da suplementação com *whey protein* isolado:

- ✓ Em indicadores antropométricos e bioquímicos;
- ✓ Na massa muscular esquelética;
- ✓ No percentual de gordura corporal;
- ✓ Na qualidade de vida;
- ✓ Na força de preensão palmar;
- ✓ Na reatividade microvascular dependente e independente de endotélio em resposta à substância vasoativa;

5 MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo do estudo foi registrado no Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) sob o protocolo CAAE: 03218512.0.2005.5272 (Anexo A), em que foram recrutados e submetidos ao protocolo de pesquisa os pacientes interessados, de acordo com os critérios de elegibilidade (itens 5.2.1 e 5.2.2).

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B), após esclarecimento sobre os procedimentos realizados, riscos e benefícios durante a pesquisa.

O protocolo deste estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov sob número NCT03142399.

5.2 POPULAÇÃO

Duzentos e dezesseis prontuários de pacientes do ambulatório de Coronariopatias do Instituto Nacional de Cardiologia (Rio de Janeiro, RJ, Brasil) foram avaliados no período de julho de 2018 até março de 2019, para verificação dos critérios de elegibilidade. Destes, foram selecionados 70 pacientes elegíveis e 33 foram randomizados e incluídos no estudo.

5.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram utilizados como critérios de inclusão no estudo: serem adultos maiores que 50 anos de ambos os sexos, com diagnóstico descrito em prontuário médico de insuficiência cardíaca classe funcional NYHA I e II de origem isquêmica (definida, de acordo com os dados coletados nos prontuários, como história de infarto do miocárdio ou angina de peito com doença arterial coronariana ou isquemia documentada em exames de imagem cardiovascular- cateterismo), em acompanhamento ambulatorial regular e em uso de medicação, com fração de ejeção abaixo de 50%.

5.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: alergia alimentar à proteína do leite; neoplasia em qualquer sítio; comprometimento da função renal (clearance de creatinina < 50ml/min/1,73m²); comprometimento da função hepática (TGP > 150U/l) ou cirrose hepática descompensada classificada com Child-Pugh B ou C.

5.3 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico simples cego, controlado por placebo, com duração de 12 semanas, que avaliou o efeito da suplementação com WPI na composição corporal e em parâmetros da microcirculação sistêmica de pacientes com IC. Os pacientes foram contatados por meio telefônico, quando foram informados do motivo da ligação, receberam explicações sobre o estudo e foram convidados para participação no estudo. Em caso de aceite para participação, eram agendadas consultas presenciais para apresentação do projeto, coleta de dados iniciais e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as consultas foram realizadas no ambulatório de pesquisa clínica do Instituto Nacional de Cardiologia. Na consulta inicial, os pacientes responderam a um questionário sobre informações sócio demográficas, de doença atual, doença pregressa, utilização de medicamentos e hábitos de vida (Anexo C). Foram investigados prática de exercício físico através do questionário internacional de atividade física (IPAQ) (Anexo D) (129) e qualidade de vida (*Minnesota Living with Heart Failure*) ambos em suas versões validadas para a população brasileira (Anexo E) (130).

Em todas as consultas foi realizada avaliação antropométrica, bioimpedância elétrica, avaliação da força de preensão palmar, aferição de pressão arterial e aplicação de recordatório alimentar de 24 horas (Anexo F). Nas consultas iniciais e após 12 semanas de suplementação, foi avaliada a reatividade microvascular e realizada coleta de sangue (Figura 4).

A randomização foi realizada previamente à consulta inicial obedecendo a ordem de inclusão no estudo, onde os pacientes recebiam o código identificador do suplemento que usariam: *whey protein* isolado (W) ou placebo (P). Os pacientes não eram informados sobre qual era o suplemento que estavam recebendo.



Figura 4: Fluxograma de consultas ao longo da pesquisa

5.4 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Na primeira consulta (T0), os pacientes receberam um planejamento alimentar (Anexo G), distribuído em cinco ou seis refeições (café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia) e uma lista de substituição (Anexo H) com todos os grupos de alimentos componentes do planejamento alimentar. Caso houvesse orientação médica para realização de restrição hídrica por parte da equipe médica, a mesma era descrita no planejamento alimentar.

Os grupos de alimentos foram chamados de: grupos dos cereais (cereais café da manhã/lanche), grupo do leite, grupo das frutas, grupo das gorduras, grupo das oleaginosas, grupo do queijo, grupo do arroz (cereais e tubérculos), grupo do feijão (leguminosas), grupo das carnes (carne, frango e peixe), grupo das verduras (hortaliças A), grupo dos legumes (hortaliças B).

Para a obtenção do valor energético de cada grupo foram calculadas as médias da composição centesimal de todos os alimentos componentes de cada grupo, a partir das tabelas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (131) e da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)(132). O número de porções era ajustado para alcançar o valor calórico das dietas prescritas.

O cálculo da dieta foi individualizado, baseado nas fórmulas de Valor Energético Total (VET) para homens e mulheres com idade maior ou igual a 19 anos, de acordo com estado nutricional, sendo considerado o coeficiente de atividade física 1,0 (133). Não foi realizada subtração de valor energético ofertado pela suplementação nutricional do aporte calórico calculado para cada paciente, uma vez que tratava-se de suplementação nutricional. As recomendações de macronutrientes foram calculadas com base nas recomendações da III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica (134).

Quadro 3. Recomendações para o planejamento dietético.

Nutrientes	Recomendações diárias
Proteína	15 – 20% do VET
Carboidrato	50 – 55 % do VET
Lipídeo	30 – 35% do VET
Sódio	2,0 – 3,0g/dia

Fonte: Adaptado de III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, 2009.

Os pacientes foram orientados para reduzir o consumo de alimentos com quantidades aumentadas de sódio.

Quadro 4. Recomendações dietéticas para a redução do consumo de sódio

Grupos de alimentos	Alimentos contraindicados
Alimentos industrializados	Caldo de carne concentrado, bacalhau, charque, defumados, carne seca, sopa em pacote
Condimentos	Ketchup, mostarda, molho shoyo
Aditivos	Glutamato monossódico
Conservas	Pickles, azeitona, aspargo, palmito
Panificados	Fermento biológico contém sódio

Fonte: Adaptado de III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica (2009).

Na primeira consulta o paciente recebia o suplemento nutricional conforme a randomização e o planejamento alimentar individualizado. O *whey protein* isolado teve como apresentação o produto em pó, com sabor de frutas, sem adição de corantes e açúcares. Para o placebo foi utilizado suplemento isocalórico e não proteico, composto por maltodextrina aromatizada e flavorizada com sabor de frutas, sem adição de corantes. Os produtos foram entregues em embalagens *zip lock* metalizadas (Figura 5) contendo 30g do produto para consumo único. Foram entregues 35 embalagens que correspondiam ao período referente a um mês de acompanhamento além de embalagens extra para o caso de remarcação de consulta.



Figura 5: Aspecto visual dos suplementos entregues aos participantes da pesquisa

5.5 COMPOSIÇÃO DO WHEY PROTEIN ISOLADO

Para o grupo intervenção foi oferecida a suplementação com *whey protein* isolado na quantidade de 30g ao dia, correspondendo a 26g de proteína. Todo o *whey protein* utilizado nesta pesquisa foi doado pela Max Titanium, Supley Laboratórios do Brasil, mantendo-se sempre o mesmo sabor para uniformização da intervenção. A empresa não interferiu nos resultados e não foram divulgados para a empresa nenhum resultado preliminar do estudo

antes da defesa da tese. No quadro 4 está descrita a composição nutricional do produto referente a quantidade diária oferecida no estudo.

Quadro 5: Composição nutricional do suplemento oferecido para o grupo intervenção.

	Quantidade por porção		Quantidade por porção
Valor energético	110kcal = 462kJ	VITAMINAS E MINERAIS	
Carboidratos	1,5g	Vitamina A	135mg
Proteínas	26g	Vitamina B1	0,27mg
Gorduras totais	0g	Vitamina B2	0,30mg
Gorduras saturadas	0g	Vitamina B3	3,6mg
Gorduras <i>trans</i>	0g	Vitamina B6	0,30mg
Fibra alimentar	0g	Vitamina B12	0,55mg
AMINOGRAMA		Vitamina C	10mg
Alanina	2,6g	Vitamina D	1,1mg
Arginina	0,6g	Vitamina E	2,2mg
Ácido Aspártico	2,3g	Vitamina H	7,0mg
Cisteína	0,7g	Ácido Fólico	54mg
Ácido Glutâmico	4,7g	Cálcio	223mg
Glicina	0,5g	Cobre	205mg
Histidina	0,5g	Cromo	8,0mg
Isoleucina	1,7g	Ferro	3,3mg
Leucina	2,2g	Fósforo	157mg
Lisina	2,3g	Iodo	30mg
Metionina	0,8g	Manganês	0,50mg
Fenilalanina	0,8g	Molibdênio	10mg
Prolina	1,7g	Selênio	7,5mg
Serina	1,8g	Zinco	1,6mg
Treonina	1,8g	Sódio	113mg
Triptofano	0,5g		
Tirosina	0,8g		
Valina	1,5g		

Fonte: Max Nutrition, Supley, Brasil

5.6 COMPOSIÇÃO DA MALTODEXTRINA

Para o grupo placebo foi utilizada maltodextrina em pó na quantidade de 30g ao dia correspondendo a 28,5g de carboidrato. No quadro 5 está descrita a composição nutricional do produto referente a quantidade diária oferecida no estudo. Os suplementos foram obtidos em estabelecimento comercial do Rio de Janeiro e foram colocados em embalagens de 30g. A mesma marca foi utilizada durante todo o período de estudo de modo a uniformizar os resultados.

Quadro 6. Composição nutricional do suplemento oferecido ao grupo placebo

Informações nutricionais	Quantidade por porção
Valor energético	114 kcal
Carboidratos	28,5 g
Sódio	11,3 mg

Fonte: Athletica Nutrition, Brasil

5.7 QUESTIONÁRIOS DE INFORMAÇÕES GERAIS

Foi aplicado um questionário elaborado pelo pesquisador responsável para obtenção de informações sócio demográficas, de doença atual, doença pregressa, utilização de medicamentos e hábitos de vida.

O hábito de fumar foi categorizado em ex-fumante, não fumante ou fumante, e o hábito do etilismo em presente ou ausente. Considerou-se ex-fumante de acordo com a Organização Mundial de Saúde aqueles, que, após terem sido fumantes, deixaram de fumar há pelo menos um mês (135).

5.8 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A avaliação da ingestão alimentar dos pacientes foi realizada por meio do preenchimento do recordatório alimentar de 24h (R24h). O questionário foi aplicado nas consultas T0, T4,

T8 e T12, com a finalidade de avaliar a ingestão alimentar longitudinalmente e para controlar possíveis fatores de confundimento.

Os R24h tiveram as medidas caseiras dos alimentos consumidos identificadas e convertidas para gramatura segundo tabela de equivalentes e medidas caseiras(136). Em seguida, esses dados foram inseridos no programa *Food Processor* versão 7.2 (Esha Research, Salem, EUA, 1998) para o cálculo do valor energético total (VET), macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídeos totais e ácidos graxos), fibras e micronutrientes. Preparações não contempladas pelo programa foram previamente desmembradas a partir de suas receitas e os ingredientes convertidos em gramatura antes de ser inseridos no programa de análise da composição nutricional.

Foram excluídos da análise todos os questionários com valor calórico ingestão abaixo de 400 kcal e acima de 4000kcal(137). Os percentuais utilizados para a adequação de micronutrientes corresponderam as recomendações da Estimativas médias de requerimentos nutricionais (EAR - *Estimated Average Requirements*) para sexo e faixa etárias específicas(138).

5.9 ADESÃO AO CONSUMO DO SUPLEMENTO

Os pacientes foram orientados a trazer em cada consulta as embalagens vazias de suplementos para avaliação da adesão ao consumo. Eram entregues trinta e duas embalagens do suplemento em cada consulta que eram suficientes para um mês de tratamento. Optou-se por entregar duas embalagens a mais para evitar que o paciente ficasse sem o suplemento em caso de reagendamento da consulta.

5.10 VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E PRESSÃO ARTERIAL

A avaliação antropométrica consistiu na aferição de peso (Kg), estatura (m), perímetros da cintura (cm), braço (cm) e panturrilha (cm), além do cálculo do índice de massa corporal (IMC).

O peso corporal (Kg) foi avaliado utilizando-se balança antropométrica eletrônica (Filizola®, São Paulo, Brasil) com capacidade máxima de 180 Kg e precisão de 100g, posicionada sob superfície plana. Os pacientes eram pesados descalços, portando roupas leves(139).

A estatura foi aferida, em metros, por meio de estadiômetro (acurácia de 1mm, Standard Sanny®, São Paulo, Brasil) acoplado a balança, com os pacientes descalços, cabeça posicionada na posição de Frankfurt com os braços estendidos ao longo do corpo(139).

A partir das medidas de peso e estatura, foi calculado o IMC, definido como: peso (kg)/estatura²(m²)(140).

O perímetro da cintura (PC em cm) foi aferido com fita métrica inextensível e flexível (acurácia de 0,1 cm, Standard Sanny®, São Paulo Brasil), com o indivíduo na posição ereta, abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e os pés juntos, sendo a medida realizada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (140). Foram considerados os seguintes pontos de corte para PC: homens PC \geq 102 cm e mulheres PC \geq 88 cm(140).

O perímetro do braço foi aferido de acordo com as técnicas propostas por *Callaway et al.*(141), utilizando-se fita métrica inelástica, com precisão de 1mm, com o braço livre de roupas formando um ângulo de 90° com o antebraço e palma da mão voltada para cima, foi obtido o ponto médio entre o acrômio e olecrano. Com o braço solto e a palma da mão voltada para a coxa, a fita métrica foi posicionada sobre o ponto médio para obter-se a circunferência do braço. A dobra cutânea tricipital (DCT) foi aferida utilizando-se o compasso Lange que tem pressão constante de 10g/mm², utilizando-se do mesmo método para definição do ponto médio para obter-se o ponto de pinçamento da dobra(17).

O perímetro da panturrilha foi aferido com fita inelástica com o paciente na posição ereta, com os pés afastados 20 cm, na máxima circunferência no plano perpendicular à linha longitudinal da panturrilha(141). Todas as medidas foram realizadas no lado direito do corpo.

Foram avaliadas a pressão arterial sistólica (PAS) e a diastólica (PAD) no paciente sentado, com o uso de um esfigmomanômetro digital (Omron®, Ormon Dalian Co. Ltd, China). As medidas foram realizadas duas vezes, com intervalo de 1 minuto entre elas, sendo realizada uma média entre os valores encontrados. A pressão arterial média (PAM) foi

calculada como PAD + 1/3 (PAS-PAD) e foi utilizada no cálculo da avaliação da função endotelial.

5.11 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação de composição corporal foi realizada através do aparelho de Bioimpedância multifrequencial tetrapolar com 8 eletrodos tácteis da marca Biospace, modelo Inbody 720® (Biospace Co, Ltda, Seoul, Korea). O equipamento utiliza a técnica análise de impedância bioelétrica multi-frequência segmentar direta que emprega a suposição de que o corpo humano é composto de 5 cilindros de interconexão e faz medições de impedância direta dos vários compartimentos do corpo. Utiliza-se um sistema tetrapolar de eletrodo tátil de oito pontos, que mede separadamente a impedância do tronco, braços e pernas do indivíduo em seis frequências diferentes (1 kHz, 5 kHz, 50 kHz, 250 kHz, 500 kHz, 1000 kHz) para cada o segmento do corpo. O espectro de frequências elétricas é usado para prever os compartimentos de água intracelular e água extracelular da água corporal total nos vários segmentos (142,143). A massa muscular esquelética (MME) foi estimada pelo equipamento através da seguinte fórmula:

$$MME = \frac{\text{Peso corporal total (Água intracelular + água extracelular)}}{0,73}$$

As análises foram realizadas em todas as consultas e os pacientes foram orientados a esvaziar a bexiga antes da avaliação, retirar qualquer objeto metálico, além de roupas pesadas que pudessem interferir na avaliação do peso corporal, e aconselhados a permanecer descalços na posição ereta com os pés nos eletrodos na plataforma da máquina e seus braços abduzidos com as mãos segurando os eletrodos das mãos nas alças.

Os dados emitidos pelo equipamento foram: peso total (kg), massa muscular esquelética total (kg), massa de gordura total (kg), percentual de gordura corporal, água intra e extracelular (kg).

Foram avaliados ainda a circunferência muscular do braço (CMB) e a área muscular do braço corrigida (AMBc). A CMB foi calculada utilizando-se a seguinte equação(141):

$$CMB \text{ (cm)} = [PB \text{ (cm)} - (\pi \times DCT)]$$

A estimativa da AMBc foi realizada a partir das equações propostas por Heymsfield *et al* (144), sendo subtraídos do valor encontrado as constantes 10 para homens e 6,5 para mulheres:

$$AMB \text{ (cm}^2\text{)} = \frac{[PB \text{ (cm)} - (\pi \times DCT \text{ (cm)})]^2}{4\pi}$$

5.12 VARIÁVEIS LABORATORIAIS

As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum noturno e as avaliações bioquímicas foram realizadas por meio de método automatizado (ARCHITECT ci8200, Abbott ARCHITECT[®], Abbott Park, IL, EUA), utilizando kits comerciais (Abbott ARCHITECT c8000[®], Abbott Park, IL, EUA). Foram avaliadas as concentrações séricas de glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, hemoglobina glicada, hemograma completo, proteínas totais e frações, lipidograma (triglicerídeos, colesterol total e HDL-colesterol (HDL-c)). Os valores de LDL-colesterol (LDL-c) foram calculados pela fórmula de Friedewald *et al* (145) quando Triglicerídeos < 400mg/dL.

5.13 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Para a avaliação da qualidade de vida foi aplicado o instrumento *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*(146) traduzido para o português e validado para a população brasileira (130).

O questionário é composto por 21 questões relativas a limitações que frequentemente estão associadas com o quanto a insuficiência cardíaca impede os pacientes de viverem como gostariam. Deve-se considerar o último mês para responder aos questionamentos. A escala de respostas para cada questão varia de 0 (não) a 5 (demais), onde o 0 representa sem limitações e o 5, limitação máxima. Essas questões envolvem uma dimensão física (de 1 a 7, 12 e 13) que estão altamente inter-relacionadas com dispnéia e fadiga, uma dimensão emocional (de 17 a 21) e outras questões (de número 8, 9, 10, 11, 14, 15 e 16) que, somadas às dimensões anteriores, formam o escore total. A pontuação pode variar entre 0 e 105, onde valores mais próximos de zero correspondem a melhor qualidade de vida e valores mais próximos de 105 à pior qualidade de vida.

5.14 AVALIAÇÃO DA FORÇA DE PREENSÃO PALMAR

A avaliação da força muscular foi realizada através da mensuração da força de preensão manual com utilização de dinamômetro de preensão manual da marca Jamar® (*Lafayette Instrument*, EUA) (Figura 6).



Figura 6: Dinamômetro para avaliação de preensão palmar.

Durante a avaliação da força de preensão palmar, os pacientes foram orientados a permanecer sentados, estando o ombro na posição neutra, cotovelos em 90° e punho na posição neutra (intermediária entre pronação e supinação), enquanto o examinador sustentava o dinamômetro, seguindo a recomendação da SATM - JAMAR, 2000 (147). Foram ainda orientados a realizar o movimento de preensão palmar para cada tentativa após o comando verbal do examinador, que consistiu na pronúncia da seguinte frase "um, dois, três e já". Foram realizadas três repetições (com duração de 5 segundos para cada tentativa) e calculada a média aritmética das medidas.

5.15 AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA

A sarcopenia foi avaliada mediante o cálculo e interpretação do índice de massa muscular (IMM) obtido pela massa muscular total (kg) obtida na bioimpedância dividida pela altura (m) ao quadrado (148).

$$IMM = \frac{\text{massa muscular}}{\text{altura}^2}$$

A identificação de sarcopenia considerando o IMM como único parâmetro baseou-se nos critérios propostos por Cruz-Jentoft *et al.*(149), que possibilitam a classificação em três estágios de acordo com o gênero.

Quadro 7. Estágios de classificação de sarcopenia segundo índice de massa muscular.

Classificação	Homens	Mulheres
Ausência de sarcopenia	$\geq 10,76 \text{ kg/m}^2$	$\geq 6,76 \text{ kg/m}^2$
Sarcopenia moderada	$8,51 - 10,75 \text{ kg/m}^2$	$5,76 - 6,75 \text{ kg/m}^2$
Sarcopenia grave	$\leq 8,50 \text{ kg/m}^2$	$\leq 5,75 \text{ kg/m}^2$

Fonte: Adaptado de Cruz-Jentoft *et al* (2010) (149).

5.16 AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE MICROVASCULAR

A reatividade microvascular cutânea foi avaliada por meio da técnica de *Laser Speckle Contrast Imaging* (fluxometria laser speckle), segundo protocolo estabelecido previamente (119), padronizada e validada (118,150). O sistema de fluxometria de laser speckle (comprimento de onda de 785 nm; PeriCam PSI-NR, Perimed AB, Järfälla, Suécia) acoplado ao sistema farmacológico de microiontoforese (PeriIont, Perimed AB) foi utilizado para a avaliação não-invasiva e em tempo real das variações de fluxo microvascular dependentes (estímulo acetilcolina) e independente (nitroprussiato de sódio) do endotélio. As imagens foram analisadas pelo software do fabricante (PIMSoft, Perimed, Järfälla, Sweden). Para esta avaliação os pacientes permaneceram 20min. em repouso na posição supina em ambiente com temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) e cerca de 1h após refeição leve. Todos os indivíduos fizeram uso das suas medicações habituais na manhã do teste. Os tabagistas eram aconselhados a permanecer 4h sem fumar antes da realização do estudo. As medidas de fluxo microvascular cutâneo foram expressas em unidades arbitrárias de perfusão (UAP) de acordo com o consenso europeu (*European Laser Doppler User's Groups, London 1992*) e foram divididas pela PAM para gerar dados de Condutância Vascular Cutânea (CVC), expressas como unidades arbitrárias de perfusão por mmHg (UAP/mmHg) para evitar a interferência dos níveis pressóricos no fluxo micro vascular.

O sistema foi acoplado à iontoforese de acetilcolina e nitroprussiato de sódio e mediu, de forma não invasiva, as alterações do fluxo micro cutâneo em tempo real no antebraço (151). As imagens foram analisadas usando o software do fabricante (PIMSoft, Perimed, Järfälla, Suécia). As medidas do fluxo sanguíneo da pele serão divididas pela pressão arterial média para produzir a condutância vascular cutânea (CVC) em unidades de perfusão arbitrária (APU) / mmHg, para evitar a interferência dos níveis pressóricos no fluxo microvascular.

5.17 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para cálculo do tamanho amostral, foram utilizados como referência os resultados obtidos em estudo científico com suplementação de *whey protein* que apresenta um desenho e duração semelhantes ao que será realizado (102). Considerando um ganho de massa muscular de 500g no grupo intervenção, em 12 semanas, em relação ao grupo placebo com um desvio padrão de 409,7g seriam necessários 11 pacientes em cada grupo para garantir 95% de confiança e 80% de poder ao estudo. Considerando a gravidade clínica dos indivíduos estudados, foi acrescentada perda de 50% no cálculo amostral para garantir confiança e poder ao estudo totalizando o mínimo de 13 pacientes para cada grupo.

As análises estatísticas foram conduzidas no software IBM® SPSS® *Statistics* versão 23. Foram incluídos, na análise estatística, apenas os pacientes que concluíram o estudo. Os resultados foram apresentados como média \pm DP ou Mediana (25% - 75%). A normalidade das variáveis foi investigada, usando o teste *Shapiro Wilk*. Para avaliar as diferenças nas variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado. Para comparação de médias foi utilizado o teste t de Student pareado para comparação de medidas dos tempos 0 e 12 (dados paramétricos) e teste *Mann-Whitney U* para dados não paramétricos. Para a comparação das médias no tempo 0 foram utilizados o teste *t de Student* e teste *Mann-Whitney U* para dados não paramétricos. As análises estatísticas foram realizadas pela análise da variância de dois fatores (two-way ANOVA), seguida pelo teste de comparações múltiplas de Sidak, onde foram consideradas as interações de tempo (antes e após o tratamento) e interações do tratamento (placebo ou WPI). Considerou-se como valor de significância $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 216 pacientes. Destes, 70 eram elegíveis ao estudo, porém não foi possível contatar telefonicamente 30 pacientes e 7 recusaram participação no estudo. Foram então recrutados e randomizados 33 pacientes, dos quais 25 concluíram todas as etapas do estudo, ocasionando uma perda de 24,2% de pacientes que iniciaram o estudo porém não concluíram todas as etapas. A Figura 7 mostra o fluxo de acompanhamento dos pacientes e as perdas de seguimento ao longo do estudo. A perda de seguimento foi maior no grupo controle, porém não houve nenhum relato de desistência relacionado ao uso ao produto. Não houve diferença significativa entre os pacientes que finalizaram o estudo quando comparados ao que abandonaram, mostrando que não houve perda seletiva (Tabela 1).

Os indivíduos que completaram a pesquisa apresentavam menor escolaridade, menor prevalência de tabagismo, menor prevalência de diabetes e maior controle glicêmico, além de maior prevalência de infarto agudo do miocárdio (Tabela 1). Em relação aos demais parâmetros, não houve diferença entre as perdas de seguimento e os pacientes que concluíram o estudo.

A maior parte do grupo estudado era do gênero masculino (76,0%) e não houve diferença entre a frequência dos gêneros. As principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (76,0%), dislipidemia (72,0%), diabetes (44,0%) e sobrepeso/obesidade (76,0%). Os principais eventos e procedimentos clínicos foram infarto agudo do miocárdio (IAM) e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) (Tabela 1). A média de fração de ejeção encontrada foi de $42,3 \pm 7,4\%$ e a classe funcional mais prevalente foi a NYHA I.

As classes medicamentosas mais frequentemente utilizadas foram: estatinas (59,4%), ácido acetilsalicílico (59,4%), beta bloqueadores (53,1%), inibidores da enzima de conversão de angiotensina (40,6%), hipoglicemiantes orais (40,6%) e diuréticos (21,9%). Não foram relatadas modificações na prescrição de medicamentos ao longo do estudo.

Os participantes que concluíram a pesquisa, tanto do grupo intervenção quanto do grupo placebo, apresentaram percentual de adesão ao consumo superior a 95% quando contabilizadas as embalagens vazias trazidas nas consultas subsequentes.

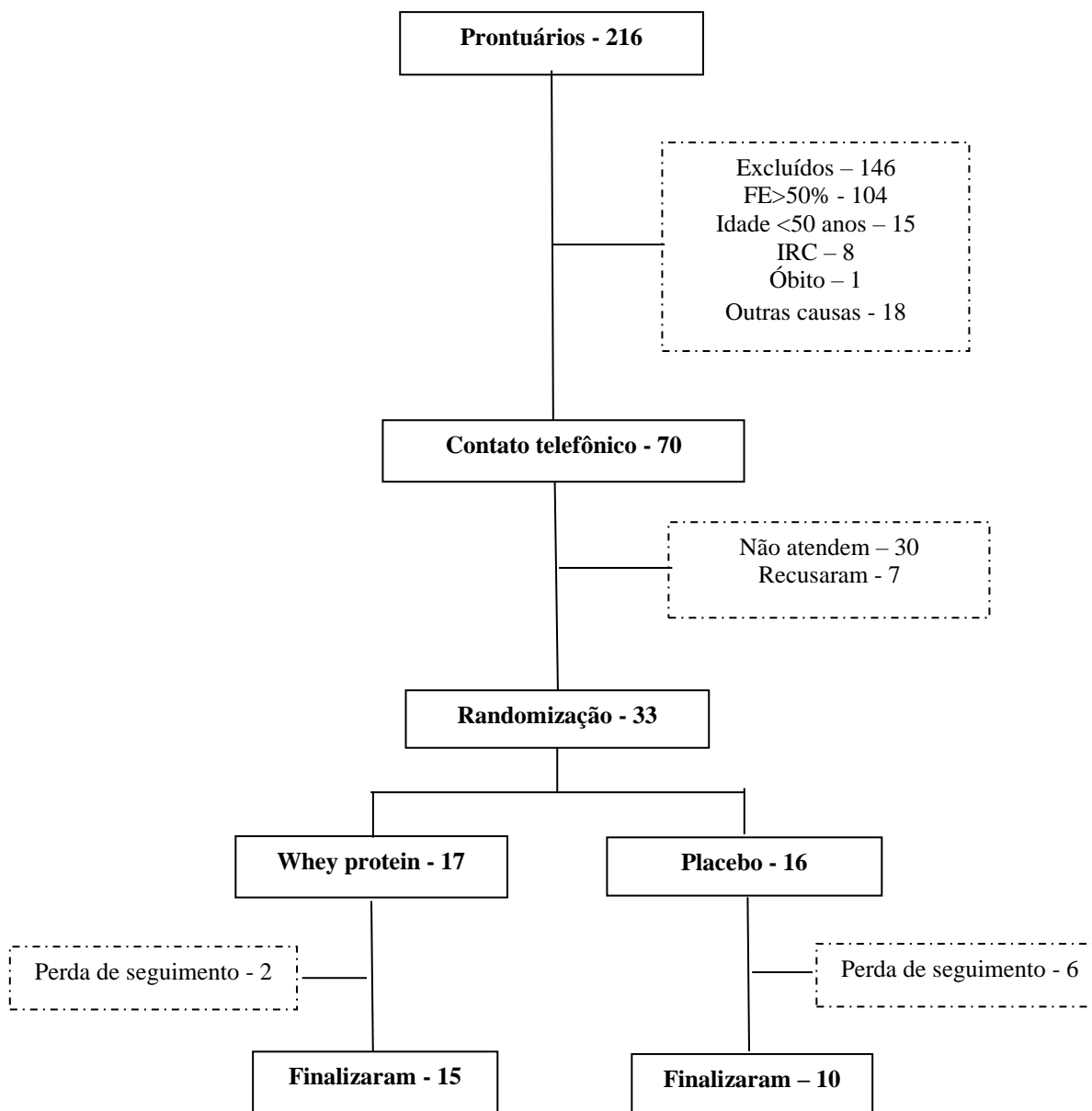


Figura 7. Fluxograma de pacientes em cada fase do estudo.

Tabela 1 – Características do grupo que completou o estudo comparado aos que não completaram.

	Completo estudo/ Incluídos na análise estatística (n=25)	Não completou estudo (n = 8)	p valor
Idade (anos)	66,0 (61,0-70,0)	61,0 (57,2-63,7)	0,053
Sexo masculino – n (%)	19 (76,0)	7 (87,5)	0,489
HAS - n (%)	19 (76,0)	4 (50,0)	0,164
Diabéticos – n (%)*	11 (44,0)	7 (87,5)	0,032
DLP – n (%)	18 (72,0)	3 (37,5)	0,077
Sobrepeso / Obesidade – n (%)	19 (76,0)	7 (87,5)	0,489
IAM – n (%)	25 (100)	6 (75,0)	0,010
Angioplastia percutânea das coronárias – n (%)	11 (44,0)	1 (12,5)	0,107
CRM – n (%)	12 (48,0)	3 (37,5)	0,604
NYHA I – n (%)	19 (76,0)	8 (100)	0,129
Fração de ejeção (%)	42,3±7,4	45,0±10,7	0,426
Tabagistas / Ex-tabagistas – n (%)*	20 (80,0)	7 (87,5)	0,006
Etilistas – n (%)	14 (56,0)	5 (62,5)	0,589
Nível de atividade física – n (%)			
Baixo	11 (44,0)	6 (75)	
Moderado	11 (44,0)	1 (12,5)	0,248
Alto	3 (12,0)	1 (12,5)	
Estado civil (casado) – n (%)	21 (84,0)	5 (62,5)	0,061
Escolaridade – n (%) *			
0 – 9 anos	17 (68,0)	0 (0,0)	
10 – 12 anos	3 (12,0)	5 (62,5)	0,002
≥ 12 anos	5 (20,0)	3 (37,5)	
Renda média - SM§	2,0 (1,5-3,1)	2,8 (1,5-5,1)	0,614
IMC (Kg/m ²)	28,1±4,2	28,2±3,0	0,925
PC (cm)	100,9±12,2	101,6±8,3	0,871
PAS (mmHg)	140,6±22,3	145,7±15,4	0,550
PAD (mmHg)	79,2±19,2	78,5±5,9	0,925
Glicose (mg/dL) §*	104,0(93,5-123,5)	145,0(123,0-173,7)	0,033
Uréia (mg/dL)	39,5±11,0	39,5±15,7	0,997
Creatinina (mg/dL)	1,0±0,2	1,0±0,2	0,670
Triglicéridos (mg/dL)	153,4±53,4	206,4±122,7	0,092
Colesterol Total (mg/dL)	160,7±32,0	177,7±42,7	0,237
HDL-colesterol (mg/dL)	42,4±12,3	41,9±8,7	0,912
LDL-colesterol (mg/dL) §	98,0 (78,0-125,5)	102,0 (86,5-127,0)	0,911
Escore de Qualidade de vida §	22,0(14,0-47,0)	20,0(12,7-37,0)	0,682

n (%), Média ± DP, Mediana (25° - 75° percentil). * p < 0,05. Teste Qui-quadrado, Teste *t Student*, §Teste *Mann-Whitney U*. HAS: Hipertensão arterial, DLP: dislipidemia; AVE: acidente vascular encefálico, IAM: infarto agudo do miocárdio, CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio, NYHA: *New York Heart Association*; SM: Salário mínimo Nacional; IMC: índice de massa corporal, PC: perímetro da cintura, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Na tabela 2 comparamos as características gerais entre os grupos que receberam WPI e placebo. Foi possível observar que os grupos eram semelhantes entre si nas suas características clínicas e sócio demográficas, comprovando a eficiência da randomização.

Tabela 2 – Características basais dos grupos que receberam *whey protein* isolado e placebo

	<i>Whey protein</i> (n=17)	Placebo (n =16)	p valor
Idade (anos)	64,0 (61,0-67,0)	61,0 (58-78)	0,466
Sexo masculino – n (%)	13 (76,5)	13 (81,3)	0,737
HAS - n (%)	13 (76,5)	10 (62,5)	0,383
Diabéticos – n (%)	8 (47,1)	10 (62,5)	0,373
DLP – n (%)	12 (70,6)	9 (56,3)	0,392
Sobrepeso / Obesidade – n (%)	15 (88,2)	11 (68,8)	0,171
IAM – n (%)	17 (100,0)	14 (87,5)	0,133
Angioplastia percutânea das coronárias – n (%)	7 (41,2)	5 (31,3)	0,554
CRM – n (%)	10 (58,8)	5 (31,3)	0,112
NYHA I – n (%)	15 (88,2)	12 (75,0)	0,325
Fração de ejeção - %	42,0±9,0	44,0±7,5	0,479
Tabagistas/ Ex-tabagistas – n (%)	13 (76,5)	14 (87,5)	0,616
Etilistas – n (%)	8 (47,1)	11 (68,8)	0,171
Nível de atividade física – n (%)			
Baixo	9 (52,9)	8 (50,0)	
Moderado	5 (29,4)	7 (43,8)	0,506
Alto	3 (17,6)	1 (6,3)	
Estado civil (casado) – n (%)	14 (82,4)	12 (75,0)	0,928
Escolaridade – n (%)			
0 – 9 anos	11 (64,7)	6 (37,5)	
10 – 12 anos	3 (17,6)	5 (31,3)	0,295
≥ 12 anos	3 (17,6)	5 (31,3)	
Renda média – SM	2,8 (2,0-3,0)	2,6 (1,5-5,5)	0,935
IMC (Kg/m ²)	28,6±4,6	26,8±3,5	0,221
PC (cm)	101,7±13,2	100,4±9,2	0,742
PAS (mmHg)	138,0±19,8	145,9±21,9	0,279
PAD (mmHg)	77,8±20,7	80,3±12,2	0,672
Glicose (mg/dL) §	107,0 (100,0-138,0)	123,0 (98,0-154,8)	0,605
Triglicerídeo (mg/dL)	156,4±58,5	176,7±94,2	0,458
Uréia (mg/dL)	41,5±14,7	37,3±8,3	0,321
Creatinina (mg/dL)	1,1±0,2	1,0±0,2	0,783
Colesterol Total (mg/dL)	159,6±28,3	170,4±41,1	0,382
HDL-colesterol (mg/dL)	43,9±11,3	40,6±11,8	0,414
LDL-colesterol (mg/dL) §	102,0 (71,0-125,5)	100,0 (86,5-130,2)	0,874
Escore de Qualidade de Vida	28,0 (17,5-37,5)	32,0 (26,0-36,8)	0,605

n (%), Média ± DP, Mediana (25^o - 75^o percentil). * p < 0,05. Teste Qui-quadrado, Teste *t Student*, §Teste *Mann-Whitney U*. HAS: Hipertensão arterial, DLP: dislipidemia; AVE: acidente vascular encefálico, IAM: infarto agudo do miocárdio, CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio, NYHA: classe funcional segundo *New York Heart Association*; SM:

salário mínimo; IMC: índice de massa corporal, PC: perímetro da cintura, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade.

A maior perda de seguimento ocorreu no grupo placebo, no qual 37,5% dos pacientes abandonaram a pesquisa. Ao compararmos os pacientes do grupo placebo, o grupo que não finalizou a pesquisa apresentou maior percentual de diabéticos e maior escolaridade. Nenhum paciente relatou abandono da pesquisa relacionado a piora do controle glicêmico.

A principal causa de abandono relatada foi dificuldade de comparecimento as consultas (n=5) no Instituto Nacional de Cardiologia, seguida de suspensão do suplemento por orientação médica (n=1). Nenhum paciente relatou efeitos colaterais relacionados ao uso do suplemento. O grupo que não concluiu o estudo apresentava maior escolaridade e maior prevalência de diabetes mellitus ($p < 0,05$), porém não havia diferença significativa com relação ao controle glicêmico antes do início da suplementação. Apresentava também maior renda familiar, porém não foi encontrada significância estatística.

Foi encontrada frequência elevada de sobrepeso e obesidade, além de risco cardio metabólico aumentado representado por perímetro da cintura, no grupo estudado (Tabela 2). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos intervenção e placebo.

O grupo placebo apresentou maior perda de seguimento quando comparado ao grupo intervenção (37,5% *versus* 11,8%, respectivamente), desta forma optamos por analisar se houve perda seletiva no grupo placebo que pudesse interferir nos achados desta pesquisa (Tabela 3). Observamos que o grupo que não completou todas as etapas da pesquisa apresentava maior prevalência de diabetes e maior escolaridade.

Tabela 3 – Comparação entre os pacientes do grupo placebo que finalizaram ou não o estudo.

	Finalizou (n=10)	Não finalizou (n =6)	p valor
Idade (anos)	68,0 (60,5-78,2)	59,5 (55,8-69,5)	0,119
Sexo masculino – n (%)	8 (80,0)	5 (83,3)	0,869
HAS - n (%)	7 (70,0)	3 (50,0)	0,424
Diabéticos – n (%)*	4 (40,0)	6 (100,0)	0,016
DLP – n (%)	7 (70,0)	2 (33,3)	0,152
Sobrepeso / Obesidade – n (%)	6 (60,0)	5 (83,3)	0,330
IAM – n (%)	10 (100,0)	4 (66,7)	0,051
Angioplastia percutânea das coronárias – n (%)	6 (60,0)	5 (83,3)	0,330
CRM – n (%)	3 (30,0)	2 (33,3)	0,889
NYHA I – n (%)	6 (60,0)	6 (100)	0,074
Fração de ejeção - %	43,1±6,7	45,5±9,3	0,560
Tabagistas/ Ex-tabagistas – n (%)	7 (77,8)	4 (66,6)	0,111
Etilistas – n (%)	7 (70,0)	4 (66,7)	0,889
Nível de atividade física – n (%)			
Baixo	4 (40,0)	4 (66,7)	
Moderado	6 (60,0)	1 (16,7)	0,149
Alto	0 (0)	1 (16,7)	
Estado civil (casado) – n (%)	8 (80,0)	4 (66,7)	0,477
Escolaridade – n (%) *			
0 – 9 anos	6 (60,0)	0 (0)	
10 – 12 anos	0 (0)	5 (83,3)	0,002
≥ 12 anos	4 (340,0)	1 (16,7)	
Renda média – SM	1,8 (1,2-6,0)	3,3 (1,8-6,1)	0,618
IMC (Kg/m ²)	26,1±3,4	28,0±3,5	0,302
PC (cm)	99,4±9,4	102,0±9,4	0,594
PAS (mmHg)	145,7±24,3	146,3±18,2	0,957
PAD (mmHg)	82,3±14,7	77,0±6,2	0,419
Glicose (mg/dL) §	104,0 (90,5-143,0)	145,0 (123,0-161,2)	0,302
Triglicerídeo (mg/dL) §	162,2±66,1	201,0±54,2	0,444
Uréia (mg/dL) §	38,6±7,9	35,2±9,2	0,443
Creatinina (mg/dL) §	1,1±0,3	0,9±0,1	0,066
Colesterol Total (mg/dL)	165,8±36,9	178,2±50,1	0,578
HDL-colesterol (mg/dL)	41,2±13,8	39,5±8,3	0,790
LDL-colesterol (mg/dL) §	101,5 (88,0-127,0)	96,5 (77,5-151,2)	0,792

n (%), Média ± DP, Mediana (25° - 75° percentil). * p < 0,05. Teste Qui-quadrado, Teste *t Student*, §Teste *Mann-Whitney U*. HAS: Hipertensão arterial, DLP: dislipidemia; AVE: acidente vascular encefálico, IAM: infarto agudo do miocárdio, CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio, NYHA: classe funcional segundo *New York Heart Association*; IMC: índice de massa corporal, PC: perímetro da cintura, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Na Tabela 4 foi possível observar semelhanças entre os grupos do estudo com relação aos indicadores de composição corporal e de força muscular.

Tabela 4 – Características antropométricas iniciais dos participantes da pesquisa.

Variáveis	Geral	Whey Protein (17)	Placebo (16)	p valor
Peso (Kg)	79,0±14,9	79,9±17,6	78,0±12,0	0,725
IMC (Kg/m ²)	27,7±4,1	28,6±4,6	26,8±3,4	0,221
Classificação do IMC – n (%)				
Eutrofia	7 (21,2)	2 (11,8)	5 (231,3)	
Sobrepeso	19 (57,6)	10 (58,8)	9 (56,3)	0,273
Obesidade	7 (21,2)	5 (29,4)	2 (12,6)	
PC (cm)	101,0±11,3	101,7±13,2	100,4±9,1	0,742
Risco Elevado – n (%)	3 (9,1)	1 (5,9)	2 (12,5)	
Risco Muito elevado n (%)	30 (90,9)	16 (94,1)	14 (87,5)	0,601
PP (cm)	37,2±3,1	38,1±3,4	36,3±2,5	0,099
Adequação do PP – n (%)	32 (97,0)	16 (94,1)	16 (100)	0,325
PQ (cm)	103,3±9,6	104,3±11,9	102,3±6,6	0,551
RCQ				
Adequada	16 (48,5)	9 (52,9)	7 (43,7)	
Aumentada	17 (51,5)	8 (47,1)	9 (56,3)	0,598
CB (cm)	31,2±3,5	31,7±3,4	30,7±3,8	0,416
CMB (cm)				
Homens	31,3±3,2	31,7±3,1	30,8±3,4	0,515
Mulheres	28,4±3,3	29,3±3,3	27,1±3,4	0,444
Adequação da CMB - %				
Homens §	89,8 (86,7-93,7)	90,9(89,0-97,4)	89,5(85,4-93,1)	0,684
Mulheres §	96,9 (89,4-106,9)	101,0(91,2-120,7)	94,6(86,4-95,0)	0,629
AMB-c (cm ²)				
Homens	46,2±8,0	47,2±7,8	45,1±8,5	0,525
Mulheres	34,8±11,7	37,7±14,2	30,9±8,1	0,494
Adequação da AMB-c - %				
Homens §	86,9 (80,9-97,8)	86,9 (85,1-103,7)	86,7 (78,3-95,6)	0,487
Mulheres §	86,3 (72,7-109,9)	100,2 (77,1-151,4)	72,8 (68,7-73,0)	0,229
Percentual de gordura corporal	33,6±8,0	34,9±8,3	32,3±7,8	0,361
Massa de gordura corporal – kg §	27,5 (20,8-31,7)	28,9 (23,9-34,7)	27,6 (18,6-30,9)	0,367
Massa Muscular Esquelética - kg	28,4±5,2	28,2±5,3	28,6±5,1	0,789
Índice de massa muscular – kg/m ²	9,9±1,2	10,1±1,2	9,8±1,1	0,487
Força de preensão palmar - kgf				
Homens	31,8±7,3	31,8±8,0	31,8±6,9	0,979
Mulheres	17,1±8,3	13,2±3,1	22,3±11,0	0,169

n (%), Média ± DP, Mediana (25° - 75° percentil). Teste Qui-quadrado, Teste *t Student*. §Teste *Mann-Whitney U*. IMC: Índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; PP: perímetro da panturrilha; RCQ: relação cintura quadril; CB: Circunferência do braço; CMB: Circunferência muscular do braço; AMB-c: Área muscular do braço corrigida.

Na avaliação dos indicadores bioquímicos dos pacientes da pesquisa, a mediana de glicemia basal foi de 107,0 (100,0-154,5), estando pouco acima do limite superior da normalidade, assim como os valores encontrados para hemoglobina glicada e LDL-c. O grupo placebo apresentou insulina sérica aumentada, porém ressalta-se que neste grupo a presença de diabéticos foi predominante. Os valores de albumina sérica e proteínas totais encontravam-se dentro dos parâmetros de normalidade, assim como os demais indicadores bioquímicos analisados. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos intervenção e placebo.

Tabela 5 - Avaliação bioquímica dos pacientes estudados.

Variáveis	Total (33)	Whey protein (17)	Placebo (16)	p valor
Glicose (mg/dL) §	107,0 (100,0-154,5)	107,0 (100,0-138,0)	123,0 (98,0-154,8)	0,605
HbA1c (mg/dL) §	6,2 (5,7-8,3)	6,0 (5,6-7,5)	6,7 (6,0-8,5)	0,225
Insulina (mg/dL) §	10,3 (6,4-14,1)	7,4 (5,8-13,1)	11,2 (10,5-11,2)	0,070
Uréia (mg/dL)	39,5± 12,0	41,5±14,6	37,3±8,3	0,321
Creatinina (mg/dL)	1,0±0,2	1,1±0,2	1,0±0,2	0,783
Sódio mEq/L	141,0±2,2	140,1±2,5	141,1±1,9	0,823
Potássio mEq/L	4,8±0,4	4,9±0,4	4,6±0,4	0,077
TGO mg/dL	19,1±6,9	19,6±7,2	18,6±6,6	0,691
TGP mg/dL	17,7±6,9	17,1±7,5	18,8±6,7	0,885
Proteínas totais (mg/dL)	7,3±0,4	7,4±0,4	7,3±0,4	0,994
Albumina (mg/dL)	4,4±0,2	4,3±0,2	4,5±0,2	0,096
Colesterol Total (mg/dL)	164,9±35,0	156,4±28,3	170,4±41,1	0,382
LDL- C (mg/dL) §	102,0 (80,0-125,0)	102,0 (71,0-125,5)	100,0 (86,5-130,2)	0,874
HDL- C (mg/dL)	42,2±11,4	43,9±11,3	40,6±11,8	0,414
TG (mg/dL)	166,2 ±77,3	156,6±58,5	176,7±94,1	0,458
PCR-t (mg/dL)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,4)	0,724
Fibrinogênio (mg/dL)	395,0±75,3	399,0±86,5	381,0±1,5	0,074
Ácido Úrico (mg/dL)	5,6±1,4	5,6±1,4	5,6±1,4	0,816

Valores expressos em Média ± desvio-padrão. Mediana (P25-75). Teste *t Student*, §Teste *Mann-Whitney U*.

HbA1C: Hemoglobina glicada; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; LDL-C: Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos ; PCR-t: proteína C reativa.

Foi observada associação entre variáveis antropométricas representativas da reserva muscular com a força de prensão palmar conforme mostrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Associação entre força de preensão palmar e variáveis antropométricas relacionadas a reserva muscular.

Variáveis	Força de preensão palmar - kgf
Massa muscular esquelética - kg	0,662**
Circunferência muscular do braço - cm	0,404*
Área Muscular do braço – cm ²	0,466**
IMC – kg/m ²	0,396*
IMM – kg/m ²	0,525*
Perímetro da Panturrilha - cm	0,477**

IMC: Índice de massa corporal. IMM: Índice de Massa Muscular.

**Diferença estatística ($p < 0,01$). *Diferença estatística ($p < 0,05$). Correlação de Pearson.

Com relação a avaliação de sarcopenia através do índice de massa muscular foi possível observar que não houve diferença significativa entre os grupos de estudo. Porém ressalta-se que em uma população com prevalência elevada de excesso de peso, foi encontrada presença de sarcopenia moderada, segundo avaliação do índice de massa muscular, em 45,5% dos pacientes avaliados.

Tabela 7 - Avaliação da presença de sarcopenia segundo Índice de massa muscular

Variáveis	Total (33)	Whey protein (17)	Placebo (16)	P valor
Sarcopenia grave	2 (6,0)	1 (5,9)	1 (6,3)	0,456
Sarcopenia moderada	15 (45,5)	6 (35,3)	9 (53,3)	
Ausência de sarcopenia	16 (48,5)	10 (58,8)	6 (37,5)	

Valores expressos n (%). Teste Qui quadrado.

Os dados dietéticos basais obtidos pelas avaliações dos recordatórios de 24h estão descritos nas Tabelas 8, 9 e 10. A análise dos dados dietéticos demonstrou o percentual de consumo proteico elevado, porém ao avaliarmos o consumo de proteína por quilograma de peso corporal ao dia este encontra-se abaixo do adequado para pacientes com IC (152). O consumo de carboidratos está próximo do adequado enquanto o aporte lipídico está abaixo do recomendado (153).

Tabela 8 – Consumo alimentar no início estudo do grupo que completou o estudo comparado aos que não completaram.

	Completo Incluídos na estatística (n=25)	estudo/ análise (n = 8)	Não completou estudo p valor
Energia - Kcal	1359,6±381,9	1449,5±484,6	0,638
Proteína (% VET)	23,6±5,8	20,3±4,6	0,663
Proteína (g/kg peso/ dia)	1,0±0,4	0,8±0,3	0,253
Carboidrato (% VET)	48,6 (44,0-52,1)	53,6 (47,5-61,5)	0,645
Lipídeos (% VET)	28,3±9,6	25,0±6,6	0,440
AGS (% VET)	10,4±3,3	8,9±2,7	0,305
AGMI (% VET)	9,0 (6,3-11,1)	7,7 (5,1-11,0)	0,533
AGPI (% VET)	3,9 (2,7-5,9)	3,5 (3,2-5,4)	0,645
Colesterol (mg)	273,9±125,5	187,7±101,6	0,119
n-3 (mg)	0,6 (0,5-1,0)	0,8 (0,6-1,2)	0,160
n-6 (mg)	14,5±7,9	22,7±10,2	0,048*
Fibras (g)	16,9±8,9	25,6±5,3	0,035*
Sódio (mg)	770,1 (565,0-1279,8)	754,1 (658,8-1350,7)	0,976
Potássio (mg)	1996,6±625,8	2152,6±420,3	0,575
Magnésio (mg)	210,6±87,4	212,4±36,7	0,962
Cálcio (mg)	507,9±277,3	386,5±192,1	0,329
Ferro (mg)	7,3 (6,0-9,3)	9,8 (6,4-12,7)	0,645
Vitamina A (mcg)	179,5 (46,8-239,5)	74,5 (38,7-1149,1)	0,645
Vitamina C (mg)	31,2 (14,8-104,0)	150,9 (36,7-330,4)	0,054
Niacina (mg)	13,4 (9,3-21,5)	12,9 (7,8-27,2)	1,000
Tiamina (mg)	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,8-1,6)	0,645
Piridoxina (mg)	1,1±0,6	1,2±0,6	0,707
Riboflavina (mg)	1,2±0,4	1,3±0,5	0,587

Média ± DP, Mediana (25o - 75o percentil). * p < 0,05. Teste t Student, §Teste Mann-Whitney U. VET: valor energético total; AGS: ácido graxo saturado; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; AGPI: ácido graxo polinsaturado; n-3 - ácido graxo linolênico; n-6 - ácido graxo linoleico

A avaliação basal da adequação do consumo de micronutrientes está descrita na Figura 8. Foi possível observar que somente o consumo de ferro encontra-se acima de 100% de adequação de consumo, porém trata-se de avaliação através de um único recordatório de 24h. O consumo das vitaminas C e D encontra-se abaixo de 20% da adequação diária de consumo.

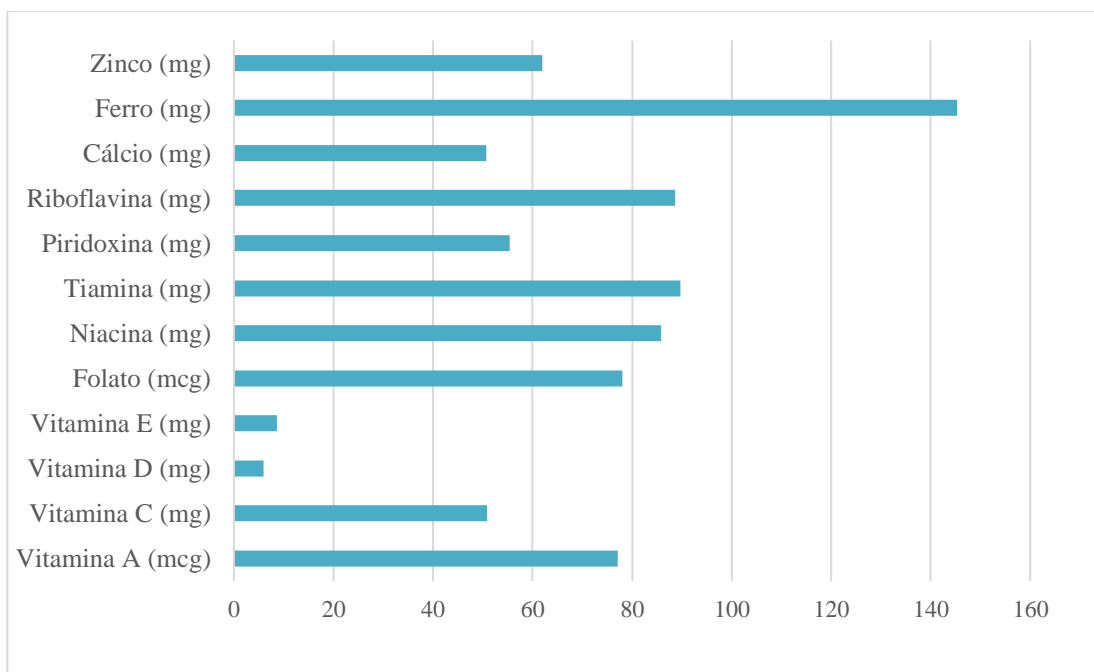


Figura 8: Avaliação da adequação de consumo de micronutrientes

Na comparação entre os grupos intervenção e controle não foram encontradas diferenças quanto ao consumo de energia e percentual de macronutrientes, e também com relação ao consumo de micronutrientes no tempo basal. Observou-se que o consumo de lipídeos encontrou-se abaixo do recomendado em ambos os grupos, porém pelo consumo alimentar ter sido avaliado através do R24h, o mesmo pode estar subestimado pelo método de avaliação. O consumo de sódio encontrou-se dentro dos níveis recomendados pelas principais diretrizes nacionais para tratamento da IC, em ambos os grupos.

Tabela 9 – Comparação do consumo alimentar inicial entre os grupos intervenção e placebo.

	Whey Protein (n=17)	Placebo (n = 16)	P valor
Energia - Kcal	1474,6 (872,8-1660,4)	1481,5 (1216,3-2143,5)	0,355
Proteína (% VET)	18,8 (15,9-23,3)	19,2 (16,4-21,4)	1,000
Proteína (g/kg peso/ dia)	0,8 (0,6-1,0)	0,9 (0,8-1,1)	0,294
Carboidrato (% VET)	59,8 (50,0-64,2)	57,0 (46,0-62,7)	0,715
Lipídeos (% VET)	20,5 (14,5-26,7)	25,8 (16,7-33,5)	0,868
AGS (% VET)	8,5 (4,9-10,3)	9,0 (5,6-12,6)	0,715
AGMI (% VET)	6,2 (3,7-8,0)	7,9 (5,2-9,2)	0,272
AGPI (% VET)	1,7 (1,3-2,8)	2,3 (1,7-3,0)	0,715
Colesterol (mg)	153,5 (82,5-179,9)	145,7 (82,3-230,6)	0,498
n-3 (g)	0,4 (0,3-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,208
n-6 (g)	2,2 (1,3-4,4)	3,1 (1,8-5,0)	0,448
Fibras (g)	13,1 (9,3-27,6)	18,3 (13,0-23,5)	0,715
Sódio (mg)	1495,0 (840,1-2025,3)	1249,9 (686,3-2002,1)	0,728
Cálcio (mg)	359,6 (211,6-543,4)	475,4 (325,0-571,0)	0,400
Vitamina A (mcg)	468,2 (216,2-1146,8)	773,8 (332,1-1591,8)	0,240
Vitamina C (mg)	73,0 (10,6-172,3)	33,2 (21,8-95,7)	0,272
Vitamina E (mg)	1,2 (0,3-2,3)	1,7 (1,1-3,5)	0,715
Ferro (mg)	9,5 (5,2-13,8)	10,9 (7,3-16,0)	0,448
Niacina (mg)	10,4 (6,0-14,7)	14,2 (7,9-29,6)	0,131
Tiamina (mg)	0,8 (0,6-1,2)	1,0 (0,8-1,5)	0,154
Piridoxina (mg)	0,8 (0,4-0,9)	1,0 (0,6-2,1)	0,272
Riboflavina (mg)	0,9 (0,6-1,2)	1,1 (0,9-1,6)	0,052

Valores expressos em Mediana (25o - 75o percentil). * $p < 0,05$. Teste Mann-Whitney U. VET: valor energético total; kg: quilograma; AGS: ácido graxo saturado; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; AGPI: ácido graxo polinsaturado; n-3 - ácido graxo linolênico; n-6 - ácido graxo linoleico

Na avaliação do consumo alimentar comparando-se o início e o final do estudo não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação ao consumo de macro e micronutrientes (Tabela 10). O consumo de sódio diminuiu no grupo intervenção.

Tabela 10 - Avaliação da variação do consumo de macro e micronutrientes entre os grupos de estudo.

Variáveis	Whey Protein (n=15)			Placebo (n=10)		
	Tempo 0	Tempo 12	p	Tempo 0	Tempo 12	p
VET (Kcal/dia)	1408,4 (840,2-1605,2)	1056,6 (989,6-1565,0)	0,826	1295,0 (965,2-1902,7)	1259,0 (812,2-1673,3)	0,445
PTN (% VET)	18,1 (16,0-22,1)	19,0 (14,8-30,5)	0,363	19,9 (16,8-24,7)	17,6 (14,3-21,5)	0,445
PTN/Kg peso	0,8 (0,5-1,0)	0,8 (0,6-1,3)	0,363	0,9 (0,4-1,1)	0,7 (0,5-1,0)	0,203
CHO (% VET)	60,6 (49,5-65,7)	59,9 (51,3-70,2)	0,397	58,2 (53,2-60,6)	54,3 (49,4-59,7)	0,508
LIP (% VET)	20,4 (14,4-28,5)	18,2 (11,0-22,2)	0,056	23,0 (16,1-28,4)	26,0 (21,4-31,5)	0,333
AGS (% VET)	8,3 (4,1-10,8)	5,0 (4,2-8,3)	0,056	8,1 (4,7-12,6)	8,5 (6,7-11,1)	0,799
AGMI(% VET)	5,0 (3,2-7,0)	4,3 (3,2-7,2)	0,683	7,7 (3,2-8,6)	7,5 (5,1-9,3)	0,445
AGPI (% VET)	1,7 (1,4-2,8)	2,0 (1,3-3,3)	0,638	2,3 (1,4-3,7)	2,5 (2,1-3,8)	0,721
AGPI da série n-3 (g)	0,4 (0,2-0,8)	0,3 (0,2-0,8)	0,875	0,6 (0,2-0,7)	0,4 (0,3-0,5)	0,203
AGPI da série n-6 (g)	2,3 (1,1-4,8)	2,4 (1,2-3,3)	0,198	2,4 (1,1-7,0)	3,1 (1,9-4,8)	0,508
AG <i>trans</i> (g)	1,1 (0,2-2,0)	0,4 (0,1-1,6)	0,133	0,4 (0,1-0,5)	0,8 (0,2-1,8)	0,074
Colesterol (mg)	137,6 (71,3-176,0)	157,5 (66,7-242,3)	0,331	123,0 (64,4-217,2)	164,8 (80,7-207,8)	0,333
Fibras totais (g)	12,5 (8,8-22,2)	14,6 (11,0-24,2)	0,925	16,0 (7,1-20,9)	14,6 (8,0-23,6)	0,878
Vitamina A (µg)	339,7 (204,0-1191,9)	735,6 (227,0-1867,8)	0,551	696,0 (301,0-1300,1)	1577,8 (459,6-2443,3)	0,131
Vitamina C (mg)	55,4 (9,2-182,4)	54,5 (21,9-134,4)	0,826	32,2 (15,7-67,6)	85,1 (8,1-190,7)	0,333
Vitamina E (mg)	1,1 (0,3-2,3)	1,3 (0,8-1,9)	0,778	1,3 (0,7-4,1)	2,4 (1,2-3,5)	0,646
Sódio (mg)	1495,0 (810,5-1979,6)	933,0 (567,4-1547,4)	0,041*	1249,9 (686,3-2099,0)	1159,5 (873,7-1369,1)	0,594
Zinco (mg)	4,0 (2,2-7,6)	5,3 (3,4-7,3)	0,124	8,0 (3,8-8,9)	4,1 (2,5-9,9)	0,214

Os valores são expressos em Mediana (P25-75). *p<0,05. Teste *Wilcoxon*. Considerados valores estatisticamente significativos p <0,05. VET: Valor energético total; CHO: carboidrato; PTN: proteína; LIP: lipídeos; AGS: ácido graxo saturado; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; AGPI: ácido graxo poli-insaturado.

Após a intervenção nutricional com *whey protein* isolado por 12 semanas foi observado aumento da massa muscular esquelética, redução de percentual de gordura e de massa de gordura corporal total, além de redução de perímetro da cintura (Tabela 11). Observou-se também que houve melhora da qualidade de vida no grupo intervenção.

O WPI impactou significativamente na variável da força no grupo intervenção ($25,7 \pm 10,3$ vs $28,1 \pm 8,8$ kgf, $p=0,052$) e houve aumento significativo do IMM no grupo intervenção ($p=0,004$), indicadores antropométricos que mostraram associação com a força muscular. Não houve diferença significativa na variação da CMB ($p=0,850$) e AMB-c ($p=0,082$), indicadores antropométricos que também mostraram associação com a força muscular.

Os indicadores bioquímicos, glicose, triglicerídeos, LDL-c e HDL-c não apresentaram mudanças independente da intervenção realizada.

Tabela 11 - Avaliação da alteração de indicadores antropométricos, bioquímicos, de força e de qualidade de vida nos grupos estudados entre os tempos 0 e 12 semanas.

Variáveis	Whey Protein (n=15)				Placebo (n=10)				
	Tempo 0	Tempo 12	Δ	p ¹ valor	Tempo 0	Tempo 12	Δ	p ¹ valor	p ² valor
Peso (Kg)	78,8±18,4	78,4±18,6	-0,4± 2,0	0,457	74,1±11,5	73,7±11,2	-0,3± 1,8	0,578	0,936
IMC (Kg/m ²)	28,6±4,9	28,6±4,9	-0,2± 0,8	0,424	26,1±3,4	26,0±3,5	-0,1± 0,6	0,609	0,831
PC (cm)	101,8±14,0	97,3±13,9	-4,5± 4,1	0,001*	99,4±9,3	99,1±10,4	-0,3± 4,2	0,826	0,019*
MME (kg)	27,5±5,4	28,2±5,4	0,6± 0,7	0,003*	27,2±5,4	27,5±5,3	0,3± 1,6	0,518	0,511
% gordura	35,2±8,8	33,5±8,1	-1,7± 2,6	0,026*	32,2±9,3	31,6±7,4	-0,6± 3,4	0,598	0,378
MGC (kg)	28,6±12,1	27,1±11,7	-1,5± 2,5	0,037*	24,2±7,9	23,4±6,9	-0,9±1,9	0,184	0,545
IMM – kg/m ²	9,9±1,3	10,2±1,3	0,2±0,3	0,004*	9,5±1,2	9,6±1,3	0,1±0,6	0,443	0,625
FPP (kgf)	25,7±10,3	28,1±8,8	1,0 (-2,0 - 4,5)	0,052	30,5±7,6	28,8±7,9	-1,0 (-2,0 - 0,5)	0,379	0,211
PAS (mmHg)	137,2±21,0	132,2±20,8	-5,0 (-26,5 - 7,5)	0,481	145,7±24,3	140,2±27,8	3,0 (-4,5 - 11,0)	0,531	0,935
PAD (mmHg)	77,1±22,0	75,6±11,5	2,0 (-16,0 - 8,0)	0,760	82,3±14,7	76,5±7,6	1,0 (-9,0 - 5,5)	0,371	0,678
Glicose (mg/dL) §	107,0 (100,0-138,0)	119,0 (101,0-137,0)	6,0 (-10,5 - 14,5)	0,570	123,0 (98,0-154,7)	103,5 (96,5-149,3)	-1,0 (-17,0 - 8,0)	0,674	0,414
CT (mg/dL)	157,3±29,3	156,1±41,2	-1,2±20,7	0,826	165,8±36,8	154,7±22,1	-11,1±33,2	0,318	0,366
TG (mg/dL)	147,5±44,8	143,3±57,5	-4,2±58,5	0,785	162,2±36,8	218,3±94,0	56,1±90,4	0,081	0,054
HDL-c (mg/dL)	43,2±11,7	44,7±11,5	1,5±5,8	0,327	41,2±13,8	39,2±12,5	-2,0±5,1	0,244	0,133
LDL-c (mg/dL)	96,9±28,4	99,7±37,0	2,5±18,1	0,597	108,6±27,5	91,5±10,5	-19,1±29,1	0,086	0,688
Escore de QV§	19,0 (14,3-25,8)	13,5(4,5-27,5)	-4,1±8,4	0,050*	31,0 (12,0-45,0)	13 (6,0-49,0)	-2,9±10,3	0,513	0,766

Os valores são expressos como média ± DP, Mediana (P25-75). Δ : Tempo 12-Tempo 0. *p<0,05. Teste *t* amostras emparelhadas; §Teste *Wilcoxon*. p¹: comparação intra-grupo; p²: comparação inter-grupos. IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; MME: massa muscular esquelética; MGC: massa de gordura corporal; IMM: Índice de massa muscular; FPP: força de preensão palmar; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica, CT: colesterol total; TG: triglicérides; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; QV: Qualidade de vida.

Os valores basais de condutância vascular cutânea (CVC) não diferiram entre os dois grupos [placebo 0,24 (0,17-0,32) e WPI 0,25 (0,22-0,32), $P=0,79$] indicando que o fluxo microvascular antes da intervenção era semelhante nos pacientes randomizados para o tratamento com WPI ou placebo. Na figura 9 podemos observar aumento da CVC basal tanto após 12 semanas de placebo quanto após 12 semanas de suplementação com WPI; após as 12 semanas, a CVC basal não foi significativamente diferente entre pacientes que fizeram uso de placebo ou WPI [placebo 0,32 (0,29-0,42) e WPI 0,33 (0,24-0,41), $P=0,99$].

A vasodilatação máxima dependente de endotélio (induzida pela ACh) mostrou um aumento significativo após tratamento com WPI, ao passo que no grupo placebo não houve alteração significativa. O mesmo padrão de resposta foi observado com relação à vasodilatação máxima independente de endotélio (induzida pelo NPS).

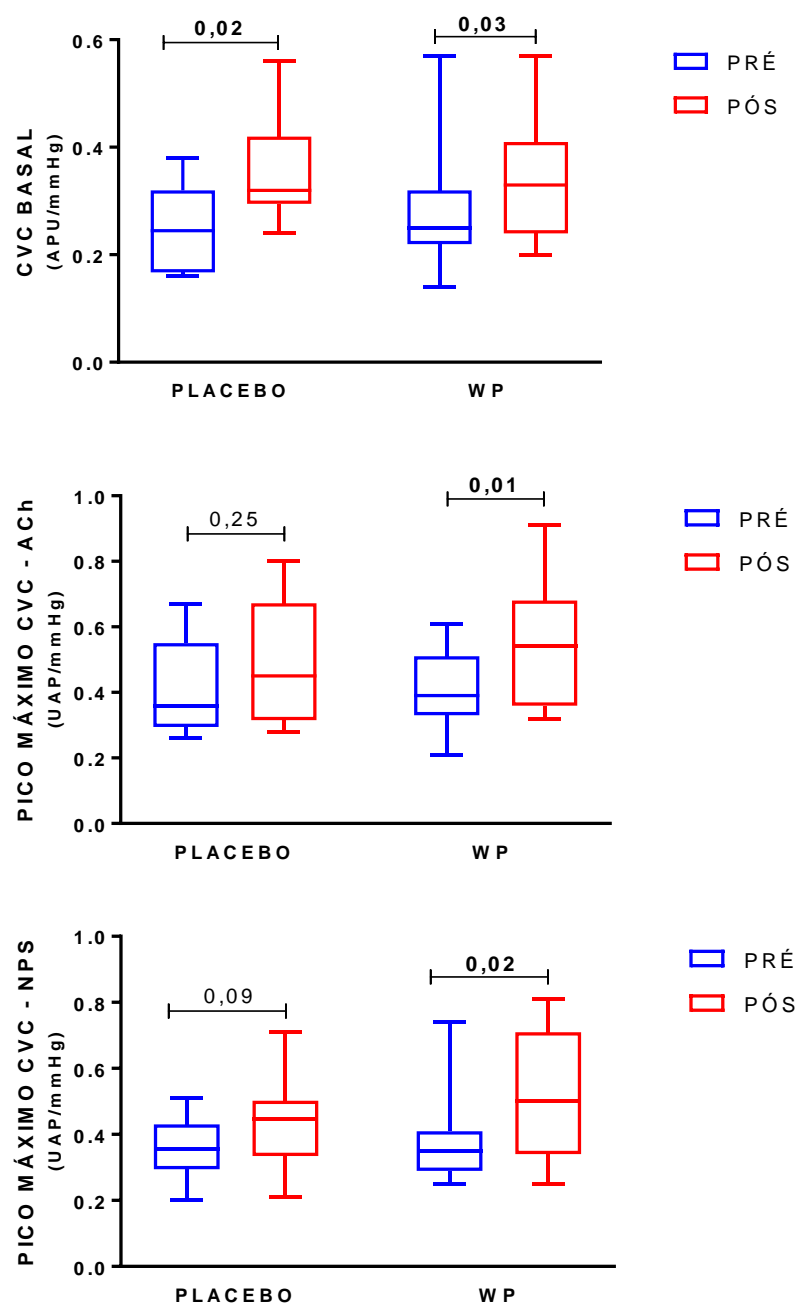


Figura 9: Efeitos da suplementação crônica com whey protein (WP, n=15) ou placebo (n=10) na reatividade microvascular sistêmica. Condutância microvascular basal (A); efeito máximo da administração cutânea de acetilcolina (ACh) (B) e de nitroprussiato de sódio (NPS) (C) por micro-iontoforese. A condutância vascular cutânea (CVC) é expressa em unidades arbitrárias de perfusão (UAP) divididas pela pressão arterial média em mmHg. Resultados são apresentados como mediana, percentis 25-75 e valores mínimos e máximos. A análise estatística foi realizada com o teste *t* pareado bicaudal (dados com distribuição normal) e pelo teste de Wilcoxon pareado (dados não paramétricos); Abreviaturas: PRÉ, antes da suplementação com WP; PÓS, após suplementação com WP.

7 DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca é a principal causa de mortalidade e morbidade nos países ocidentais (154), e deverá se tornar ainda mais prevalente nas próximas décadas, uma tendência que, sem dúvida, resultará em crescente morbidade, mortalidade e custos associados (155). Pacientes com IC apresentam múltiplas comorbidades, como disfunção renal, doença pulmonar, anemia e depressão, que influenciam no prognóstico da doença (101).

O estado nutricional inadequado tem sido associado a desfechos desfavoráveis em pacientes com IC e a perda de massa muscular esquelética afeta cerca de 20% dos pacientes ambulatoriais (156).

Intervenções nutricionais à base de suplementação de proteína têm mostrado efeitos benéficos sobre a síntese e manutenção do tecido muscular esquelético(20). Porém existem poucos estudos que avaliem este tipo de intervenção em pacientes com IC. A IC avançada é frequentemente associada a perda grave de peso corporal e principalmente de massa muscular gerando fadiga e dispneia. Portanto, estratégias nutricionais que previnam a perda e até mesmo aumentem a massa e força musculares nesta população podem ser incorporadas no manejo da IC.

Este estudo é o primeiro a mostrar os benefícios da suplementação com *whey protein* isolado na melhora da composição corporal, aumento de massa muscular e melhora da função microvascular em pacientes com insuficiência cardíaca.

Houve aumento significativo na massa muscular esquelética ($0,6 \pm 0,7$ kg) nos pacientes que receberam a suplementação com WPI embora não tenha sido observada diferença estatística quando comparados ao grupo placebo ($p > 0,05$) após 12 semanas de intervenção. Os efeitos benéficos da suplementação com WPI tanto na composição corporal total (71), no aumento de massa muscular esquelética (157) principalmente associado ao exercício tem sido amplamente descritos na literatura (65,66,158).

Bauer et al., em estudo multicêntrico europeu, suplementaram idosos com 40 g de WPI ao dia associado a vitamina D por 13 semanas. Os resultados do estudo mostraram aumento na massa muscular apendicular em 0,17 kg (0,004 - 0,338) além de melhora da força

muscular (159). Nesse estudo, o grupo avaliado, além de receber uma dosagem maior de WPI associado a um micronutriente, não apresentava doença crônica e nem estado inflamatório, e mesmo assim obteve menor ganho de massa muscular. Porém, é importante ressaltar que a faixa etária contemplada em nosso estudo encontra-se abaixo do estudo relacionado.

Um estudo que avaliou a suplementação com WPI concentrado associado a exercício físico de resistência não encontrou diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle após 6 meses de suplementação e exercício (158). Este achado pode estar associado a composição da proteína utilizada.

Um achado importante do nosso estudo é o fato da intervenção nutricional sem associação ao exercício ter causado aumento de massa muscular em um grupo de pacientes com nível baixo de atividade física. Os benefícios do WPI no ganho de massa muscular esquelética quando associados ao exercício de resistência são frequentemente descritos na literatura, tanto em populações jovens (65,160) quanto em idosos (161).

Neste estudo, o benefício ocorrido mesmo na ausência de exercício associado ao uso de WP sugere uma valiosa oportunidade terapêutica nessa população de pacientes muito frequentemente limitados em relação à realização de exercício, seja pela doença de base, seja pela dificuldade de acesso a serviços de reabilitação cardíaca.

Em nosso estudo a suplementação de WPI não impactou em aumento significativo de força muscular aferida através de força de preensão palmar ($p=0,052$). Um ensaio clínico com 47 idosos frágeis hospitalizados que receberam 24g de WPI ao dia exibiu melhorias significativas na força de preensão e força extensora do joelho sobre o grupo de controle (83). Os autores associaram os efeitos da suplementação ao aumento da ingestão de proteína diária no grupo que recebeu WPI. Outro ponto importante é a oferta de proteína fracionada ao longo do dia. Em nosso estudo os pacientes foram orientados a consumir o suplemento em uma única tomada ao dia, o que pode ter interferido no resultado.

Evidências recentes sugerem que as recomendações atuais de consumo de proteínas encontram-se inadequadas, e que o tempo e a distribuição da oferta proteica durante as refeições diárias podem ser tão importantes quanto a quantidade total (20).

Os principais estímulos anabólicos para o músculo esquelético são o exercício e ingestão proteica. A ingestão de proteínas, e o consequente aumento da concentração plasmática de

aminoácidos, estimula as taxas de síntese de proteína muscular e suprime, provavelmente via insulina, as taxas de degradação das proteínas musculares. Portanto, a proteína é um componente chave da dieta e deve estar presente em quantidades suficientes para preservar a massa muscular (162).

A melhora da força muscular após suplementação com WP tem sido observada em estudos que associaram exercício ou que apresentaram período de intervenção mais longo com associação de micronutrientes. *Yacong Bo et al* (103) suplementaram 60 idosos com sarcopenia durante seis meses utilizando WPI associado à vitaminas D e E, e observaram aumento de força e melhora dos aspectos físicos e mentais da qualidade de vida. De forma semelhante ao nosso estudo, não houve realização de exercício físico associado à suplementação, porém o período de intervenção foi maior, assim como a oferta proteica. Estes dados podem indicar que o período de intervenção em nosso estudo tenha sido insuficiente para observarmos efeito da suplementação com WPI na força muscular.

No presente estudo foi observada redução significativa do percentual de gordura corporal, da massa de gordura total e da circunferência da cintura no grupo que recebeu a suplementação com WPI durante as 12 semanas de intervenção. Quando comparadas as variações destas variáveis entre os grupos placebo *versus* intervenção as diferenças de variações não foram significativas estatisticamente, exceto para a circunferência da cintura onde o grupo intervenção mostrou maior perda de adiposidade visceral quando comparado ao grupo placebo ($p=0,019$). Não foram observadas modificações nos parâmetros bioquímicos ao longo do estudo, exceto pela redução do colesterol total no grupo placebo.

Os benefícios da suplementação com WPI na composição corporal e na redução do risco cardiometabólico, através de melhora do perfil lipídico e glicêmico, redução da adiposidade corporal e de parâmetros inflamatórios têm sido demonstrados em diversos estudos (71,163–165). Uma meta análise publicada em 2017 contemplando 9 ensaios clínicos randomizados e 455 pacientes mostrou o benefício do WPI na redução do peso corporal, aumento de massa magra e melhora de perfil lipídico e do controle glicêmico (71).

Dietas com teor elevado de proteínas já se mostraram benéficas na prevenção da perda ponderal e de tecido adiposo em pacientes com IC (166). Porém, até o momento não foram encontrados estudos que avaliassem o efeito da suplementação com WPI na modificação da composição corporal deste tipo específico de pacientes.

Alguns estudos têm avaliado a suplementação com BCCA em pacientes com IC, porém a mesma não se mostrou superior ao efeito do exercício na composição corporal após 12 semanas de intervenção (167–169). *Y. Uchino et al.*(170) observaram melhora das concentrações plasmáticas de albumina após a suplementação de BCCA em pacientes com hipoalbuminemia hospitalizados com IC, mostrando a eficácia da suplementação de aminoácidos.

No presente estudo foi encontrada prevalência elevada de sobrepeso e obesidade, além de elevação do risco cardiometabólico medido através da adiposidade abdominal (perímetro da cintura). Embora na literatura estejam descritos possíveis benefícios do excesso de peso em pacientes com IC já estabelecida, conhecido como “paradoxo da obesidade” (49), *Tsujimoto and Kajio* após o acompanhamento de 3.310 pacientes com ICFEp observaram que o risco de mortalidade por todas as causas foi maior nos pacientes com obesidade abdominal (171).

Os resultados da coorte MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), que acompanhou durante 11 anos indivíduos saudáveis mostrou que a adiposidade visceral foi um fator independentemente associado a maiores taxas de internação por IC (172), mostrando a importância da avaliação e de estratégias que reduzam o armazenamento de tecido adiposo abdominal.

Embora tenha sido observada prevalência elevada de excesso de peso, quando foi avaliada a presença de sarcopenia através critérios propostos por *Cruz-Jentoft et al.*(149), observamos que 51% dos participantes do estudo apresentavam algum grau de sarcopenia. Este dado mostra a importância da avaliação da composição corporal como método de avaliação do estado nutricional.

A sarcopenia é uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa e força muscular esquelética com risco de resultados adversos, como incapacidade física (dificultando a execução das atividades de vida diária), redução da qualidade de vida, risco aumentado de quedas e morte (173). Não foram encontradas diferenças entre os grupos estudados quanto a presença de sarcopenia, e não houve modificação da presença desta condição após a intervenção.

Interessantemente é descrito na literatura que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada demonstra uma alta prevalência de obesidade sarcopênica (174,175). Nos

estágios mais avançados da doença observa-se comumente perda de massa muscular esquelética que contribui para a redução da capacidade de exercício e aumento da fragilidade que pode representar um marcador de risco para desfechos adversos na IC (176).

A suplementação com WP tem mostrado ser benéfica no tratamento da sarcopenia, promovendo manutenção ou até mesmo aumento de massa e força muscular principalmente quando associada a exercício(177). Porém, o efeito da suplementação isoladamente tem mostrado impacto positivo na prevenção e tratamento da sarcopenia em populações de alto risco e incapazes de realizar exercício (83).

Ao avaliarmos o consumo alimentar no tempo inicial do estudo observou-se inadequação de consumo de micronutrientes, principalmente de vitaminas D e E. Os micronutrientes podem desempenhar um papel importante na insuficiência cardíaca, uma vez que são cofatores enzimáticos que atuam na produção de energia intracelular, incluindo as células do miocárdio. Estudos observacionais sugerem que pacientes com insuficiência cardíaca podem ter uma tendência a um status reduzido ou sub ótimo de vários micronutrientes, incluindo vitaminas A, C, B12 e D, além de tiamina, selênio, cobre e zinco. Deficiência esta que pode estar associada a um prognóstico adverso (178).

O mecanismo para o status sub ótimo de micronutrientes em pacientes com IC não está claro. Um número limitado de estudos observacionais, usando métodos variados de avaliação dietética, sugeriu que os pacientes com insuficiência cardíaca reduziram a ingestão dietética de fontes de uma ampla gama de micronutrientes (179–184).

A deficiência de tiamina, por exemplo, tem sido associada as doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, incluindo diabetes tipo 1 e tipo 2, obesidade, inflamação vascular crônica, dislipidemia, IC e infarto do miocárdio (185). É uma vitamina hidrossolúvel perdida com o uso de furosemida, um diurético de alça (186). Até 30% dos pacientes hospitalizados com IC são deficientes em tiamina(187). Embora a suplementação com tiamina tenha mostrado melhorar tanto a fração de ejeção do ventrículo esquerdo quanto os sintomas em pacientes com IC, poucos pacientes recebem avaliação dietética para determinar se a tiamina suplementar é necessária(188).

Um estudo observacional avaliou o consumo alimentar de 79 pacientes com IC de classe funcional predominantemente NYHA II e encontrou resultados semelhantes aos obtidos em nosso estudo. Foi observado que o consumo de riboflavina, vitamina A, cálcio, magnésio,

potássio, zinco, cobre, selênio e iodo eram insuficientes para atender às suas necessidades dietéticas (189).

Não foram observadas modificações do consumo alimentar, tanto para macronutrientes quanto para micronutrientes, quando comparados os tempos inicial e final do estudo. Ambos os grupos apresentaram consumo inadequado de lipídeos, porém a avaliação do consumo alimentar foi realizada utilizando-se o recordatório de 24h que apresenta como limitação a subestimação do consumo alimentar.

Observamos reduções não significativas nas pressões arteriais sistólica e diastólica, e no peso corporal, além de redução de adiposidade corporal em ambos os grupos, porém tanto o grupo que recebeu WPI como o grupo placebo mostraram melhora na CVC basal. Um estudo que avaliou mulheres com sobrepeso e obesidade mostrou que uma pior função microvascular foi associada diretamente a adiposidade e pressão arterial diastólica (190). Acreditamos que mesmo estas pequenas alterações podem ter afetado positivamente a função microvascular.

A adoção de um padrão alimentar saudável também é associada a melhora na função microvascular na IC. Em um estudo que avaliou a adesão dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) em pacientes com insuficiência cardíaca observou melhora na capacidade funcional, qualidade de vida e função endotelial após 3 meses de acompanhamento (191).

Como os padrões alimentares são misturas complexas de alimentos e nutrientes, não está claro se os efeitos do DASH na função endotelial são devidos ao efeito vasodilatador de micronutrientes (por exemplo, magnésio) na dieta DASH, a possível mediação da liberação de óxido nítrico, vasodilatação direta, a interação entre alimentos e micronutrientes, ou uma combinação desses mecanismos.

Evidências recentes implicam o endotélio como um mediador central no desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Comorbidades, como hipertensão, diabetes mellitus e obesidade induzem estado inflamatório e reduzem a disponibilidade de óxido nítrico (127).

Peptídeos bioativos derivados do leite, têm demonstrado exercer efeitos na diminuição da pressão arterial, estresse oxidativo e melhora da função endotelial (192–194). A lactoferrina e a caseína podem inibir a peroxidação lipídica, geração de radicais peróxidos,

substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARs), captação de oxigênio e radicais livres de óxido de ferro (195).

Peptídeos derivados do leite também inibem atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA) *in vitro*. Aminoácidos polares, tais como prolina, são frequentemente encontrados na sequência de peptídeos de inibidores da ECA. Alguns dos vários peptídeos liberados a partir do glicomacropéptido α -lactalbumina, e um de β -lactoglobulina mostraram forte atividade inibitória da ECA *in vitro* (196).

Foi observada melhora no fluxo microvascular cutâneo basal (CVC) tanto no grupo placebo ($p=0,02$) quanto no grupo intervenção ($p=0,03$) após 12 semanas de intervenção. Não foram encontradas no grupo placebo alterações de composição corporal que pudessem justificar a melhora da perfusão tecidual após o período de intervenção como ocorreu no grupo que recebeu WPI, e também não foram relatadas modificações na terapia medicamentosa e também o nível de atividade física. Porém, ambos os grupos apresentaram reduções discretas da pressão arterial que podem ter auxiliado na melhora da função endotelial.

O grupo que recebeu WPI apresentou melhora significativa na função microvascular tanto após estímulo com acetilcolina quanto ao estímulo com nitroprussiato de sódio. O WPI contém quantidade relevante de arginina (0,6g/porção/dia), que é um precursor de óxido nítrico (potente ação vasodilatadora) (197), podendo ser uma das causas da melhora da vasodilatação microvascular.

Estudo anterior já havia demonstrado o efeito do WPI na melhora da reatividade vascular, na redução da pressão arterial, no aumento nos biomarcadores de função endotelial, além de melhora no perfil lipídico (26). Já foi descrito na literatura que a suplementação com L-arginina é eficaz na manutenção do número de capilares no músculo atrofiado(198), porém até o momento este é o primeiro estudo que mostra os possíveis benefícios da suplementação com WPI na melhora da função microvascular em pacientes com IC.

Ballard *et al* (199) avaliaram o efeito agudo da suplementação de 5g de extrato de WPH (NOP-47) na vasodilatação dependente ou não de ON. Os achados do estudo indicam que a ingestão aguda de um derivado de WPH foi rapidamente absorvido e melhorou a dilatação dependente do endotélio em idosos com disfunção endotelial vascular.

A suplementação de aminoácidos já se mostrou eficiente na melhora da função endotelial. Moraes *et al* (200) observaram que densidade capilar funcional da pele ($p = 0,0496$) e o recrutamento capilar durante a hiperemia reativa pós-oclusiva ($p = 0,0043$) aumentaram após o consumo de 20g/dia de creatina por uma semana em indivíduos jovens e saudáveis. Aumentos na vasodilatação microvascular cutânea induzida por hiperemia reativa pós-oclusiva ($p = 0,078$) também foram observados.

No presente estudo, também foi observado aumento significativo da reatividade microvascular independente do endotélio vascular, indicando melhora da função do músculo liso microvascular. Este efeito positivo da suplementação alimentar poderia ser devido a um aumento da sensibilidade da via óxido nítrico/c-GMP, considerando que o NPS é um doador de óxido nítrico que induz relaxamento direto do músculo liso vascular. De maneira alternativa, pode ter ocorrido melhora de alterações estruturais, do tipo remodelamento arteriolar, que estão usualmente presentes em pacientes com doença cardiovascular crônica.

Por fim, a evolução gradativa da IC vem acompanhada da piora dos sintomas, que impacta diretamente na QV. Embora nas últimas décadas tenham ocorrido avanços no tratamento da doença, a QV segue precária em pacientes com classe funcional mais avançada.(201)

Em nosso estudo foi possível observar que houve melhora na qualidade de vida após 12 semanas de suplementação com WPI ($p=0,05$) quando comparados com o grupo placebo. Intervenções nutricionais em pacientes com IC já mostraram como desfecho melhora da QV(202). Rondanelli *et al*, em um ensaio clínico com 130 idosos sarcopênicos, ofertaram um suplemento nutricional com teor elevado de WPI, leucina e vitamina D associado a exercício. Após 12 semanas de intervenção foi observado aumento de massa muscular esquelética, força muscular (força de preensão palmar), melhora na distribuição de gordura corporal e melhora no componente físico da qualidade de vida (102).

Como limitações, o nosso estudo apresenta um número pequeno de participantes, com características clínicas muito específicas, dificultando que seus achados sejam extrapolados para uma população maior. Além disso, o grupo placebo não alcançou o número de participantes mínimo na conclusão de todas as etapas do estudo estabelecido no cálculo amostral. Porém é importante ressaltar que trata-se do primeiro relato deste tipo de intervenção numa população com IC.

8 Conclusões

- Observou-se melhora da composição corporal evidenciada pelo aumento de massa muscular esquelética, redução de massa gorda total e do percentual de gordura nos pacientes que receberam WPI após 12 semanas de intervenção;
- Houve redução do risco cardio metabólico nos pacientes do grupo WPI através da redução do perímetro da cintura;
- Houve melhora da qualidade de vida no grupo WPI após 12 semanas de intervenção;
- Ambos os grupos avaliados apresentaram melhora na função microvascular, porém o grupo suplementado com WPI mostrou um aumento significativo da reatividade microvascular dependente e independente de endotélio quando comparado ao grupo placebo.

9 Referências

1. _____. Ministério da Saúde. Sistema de informações sobre mortalidade. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/evitb10uf.def>>. Acesso em: 09.ago.2019
2. Redfield MM. Heart failure--an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1442-4.
3. Pirmohamed A, Kitzman DW, Maurer MS. Heart failure in older adults: embracing complexity. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(1):8-14.
4. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 40(4):475-86.
5. Matsuo Y, Gleitsmann K, Mangner N, Werner S, Fischer T, Bowen TS, et al. Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure—relevance of inflammatory cytokines. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(1):62-72.
6. Lopez PD, Nepal P, Akinlonu A, Nekkhalapudi D, Kim K, Cativo EH, et al. Low Skeletal Muscle Mass Independently Predicts Mortality in Patients with Chronic Heart Failure after an Acute Hospitalization. *Cardiology.* 2019;142(1):28-36.
7. Bohé J, Low A, Wolfe RR, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol (Lond).* 2003;552(Pt 1):315-24.
8. Moore DR, Tang JE, Burd NA, Rerечich T, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Differential stimulation of myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis with protein ingestion at rest and after resistance exercise. *J Physiol (Lond).* 2009;587(Pt 4):897-904.
9. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):250-8.
10. Koopman R, Walrand S, Beelen M, Gijsen AP, Kies AK, Boirie Y, et al. Dietary Protein Digestion and Absorption Rates and the Subsequent Postprandial Muscle Protein Synthetic Response Do Not Differ between Young and Elderly Men. *J Nutr.* 2009;139(9):1707-13.
11. Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, Chinkes DL, Wolfe RR, Paddon-Jones D. Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):451-6.

12. Tang JE, Phillips SM. Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):66–71.
13. Rieu I, Magne H, Savary-Auzeloux I, Averous J, Bos C, Peyron MA, et al. Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. *J Physiol (Lond)*. 2009;587(Pt 22):5483–92.
14. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(2):E340-348.
15. Pennings B, Boirie Y, Senden JMG, Gijsen AP, Kuipers H, van Loon LJC. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):997–1005.
16. Koopman R, Wagenmakers AJM, Manders RJF, Zorenc AHG, Senden JMG, Gorselink M, et al. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(4):E645-653.
17. Katsanos CS, Chinkes DL, Paddon-Jones D, Zhang X, Aarsland A, Wolfe RR. Whey protein ingestion in elderly results in greater muscle protein accrual than ingestion of its constituent essential amino acid content. *Nutr Res*. 2008;28(10):651–8.
18. Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):57–62.
19. Franzke B, Neubauer O, Cameron-Smith D, Wagner K-H. Dietary Protein, Muscle and Physical Function in the Very Old. *Nutrients*. 2018;10(7).
20. Deer RR, Volpi E. Protein Intake and Muscle Function in Older Adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):248–53.
21. Gorissen SHM, Rémond D, van Loon LJC. The muscle protein synthetic response to food ingestion. *Meat Sci*. 2015;109:96–100.
22. Zapata RC, Singh A, Pezeshki A, Nibber T, Chelikani PK. Whey Protein Components - Lactalbumin and Lactoferrin - Improve Energy Balance and Metabolism. *Sci Rep*. 2017;7(1):9917.
23. Pal S, Radavelli-Bagatini S. The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors. *Obes Rev*. 2013;14(4):324–43.
24. Bjørnshave A, Hermansen K. Effects of dairy protein and fat on the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(2):153–66.

25. Da Silva MS, Bigo C, Barbier O, Rudkowska I. Whey protein hydrolysate and branched-chain amino acids downregulate inflammation-related genes in vascular endothelial cells. *Nutr Res.* 2017;38:43–51.
26. Fekete ÁA, Giromini C, Chatzidiakou Y, Givens DI, Lovegrove JA. Whey protein lowers blood pressure and improves endothelial function and lipid biomarkers in adults with prehypertension and mild hypertension: results from the chronic Whey2Go randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(6):1534–44.
27. Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13).
28. Giannitsi S, Mpougiakl M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019;8:2048004019843047.
29. Lourenço BH, Vieira LP, Macedo A, Nakasato M, Marucci M de FN, Bocchi EA. Nutritional status and adequacy of energy and nutrient intakes among heart failure patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2009;93(5):541–8.
30. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2018; Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br/2016/revista-eletronica.asp>
31. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–603.
32. Poffo MR, Assis AV de, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SM de M, Bald AP, et al. Profile of Patients Hospitalized for Heart Failure in Tertiary Care Hospital. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [Internet]. 2017; Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2359-4802.20170044>
33. Duncan BB, Chor D, Aquino EML, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Revista de Saúde Pública.* 2012;46(suppl 1):126–34.
34. Hawwa N, Vest AR, Kumar R, Lahoud R, Young JB, Wu Y, et al. Comparison Between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and New York Heart Association in Assessing Functional Capacity and Clinical Outcomes. *J Card Fail.* 2017;23(4):280–5.
35. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2015; Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20150031>

36. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1190–5.
37. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer E JL, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):774–84.
38. Lin H, Zhang H, Lin Z, Li X, Kong X, Sun G. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(5):549–65.
39. Sandek A, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Nutrition in heart failure: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(4):384–91.
40. Kalantar-Zadeh K, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC. Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101(11A):89E-103E.
41. Pureza V, Florea VG. Mechanisms for cachexia in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):307–14.
42. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(4):475–86.
43. Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Nutrition as a New Treatment Target in Chronic Heart Failure. *Circulation Journal*. 2013;77(3):604–5.
44. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy of Nutrition and Dietetics Malnutrition Work Group, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):730–8.
45. Halade GV, Kain V. Obesity and Cardiometabolic Defects in Heart Failure Pathology. *Compr Physiol*. 2017;7(4):1463–77.
46. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):114–23.
47. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):266–79.
48. Faria TC, Giannini DT, Gasparini PVF, Rocha RM. Heart Failure: Correlation between anthropometric parameters, body composition and cell integrity. *International Journal of Cardiovascular Sciences [Internet]*. 2018; Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2359-4802.20180006>

49. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):151–6.
50. Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H. Skeletal Muscle Abnormalities in Heart Failure. *Int Heart J*. 2015;56(5):475–84.
51. Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, Roubenoff R, Harris T, Sawyer DB, et al. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):642–8.
52. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech*. 2013;6(1):25–39.
53. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, Linke A, Möbius-Winkler S, Erbs S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(4):401–6.
54. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, Strasburger CJ, Hooper J, Poole-Wilson PA, et al. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):393–7.
55. Russell ST, Wyke SM, Tisdale MJ. Mechanism of induction of muscle protein degradation by angiotensin II. *Cell Signal*. 2006;18(7):1087–96.
56. Lavine KJ, Sierra OL. Skeletal Muscle Inflammation and Atrophy in Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):179–89.
57. Patel S. Emerging trends in nutraceutical applications of whey protein and its derivatives. *J Food Sci Technol*. 2015;52(11):6847–58.
58. Muro Urista C, Álvarez Fernández R, Riera Rodríguez F, Arana Cuenca A, Téllez Jurado A. Review: Production and functionality of active peptides from milk. *Food Sci Technol Int*. 2011;17(4):293–317.
59. Ahn WS, Park SJ, Lee SY. Production of Poly(3-Hydroxybutyrate) by Fed-Batch Culture of Recombinant *Escherichia coli* with a Highly Concentrated Whey Solution. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66(8):3624–7.
60. Madadlou A, Abbaspourrad A. Bioactive whey peptide particles: An emerging class of nutraceutical carriers. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(9):1468–77.
61. Corrochano AR, Buckin V, Kelly PM, Giblin L. Invited review: Whey proteins as antioxidants and promoters of cellular antioxidant pathways. *J Dairy Sci*. 2018;101(6):4747–61.
62. Bumrungpert A, Pavadhgul P, Nunthanawanich P, Sirikancharod A, Adulbhan A. Whey Protein Supplementation Improves Nutritional Status, Glutathione Levels, and

- Immune Function in Cancer Patients: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Med Food*. 2018;21(6):612–6.
63. Sousa GTD, Lira FS, Rosa JC, de Oliveira EP, Oyama LM, Santos RV, et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis*. 2012;11:67.
 64. Haraguchi FK, Abreu WC de, Paula H de. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Revista de Nutrição*. 2006;19(4):479–88.
 65. Hulmi JJ, Lockwood CM, Stout JR. Effect of protein/essential amino acids and resistance training on skeletal muscle hypertrophy: A case for whey protein. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:51.
 66. McAdam JS, McGinnis KD, Beck DT, Haun CT, Romero MA, Mumford PW, et al. Effect of Whey Protein Supplementation on Physical Performance and Body Composition in Army Initial Entry Training Soldiers. *Nutrients*. 2018;10(9).
 67. Chen W-C, Huang W-C, Chiu C-C, Chang Y-K, Huang C-C. Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(8):1517–24.
 68. Khan IT, Nadeem M, Imran M, Ullah R, Ajmal M, Jaspal MH. Antioxidant properties of Milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):41.
 69. Miralles B, Del Barrio R, Cueva C, Recio I, Amigo L. Dynamic gastric digestion of a commercial whey protein concentrate†. *J Sci Food Agric*. 2018;98(5):1873–9.
 70. Graf S, Egert S, Heer M. Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):569–80.
 71. Wirunsawanya K, Upala S, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Whey Protein Supplementation Improves Body Composition and Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(1):60–70.
 72. Rigamonti AE, Leoncini R, Casnici C, Marelli O, Col AD, Tamini S, et al. Whey Proteins Reduce Appetite, Stimulate Anorexigenic Gastrointestinal Peptides and Improve Glucometabolic Homeostasis in Young Obese Women. *Nutrients*. 2019;11(2).
 73. Lagrange V, Whitsett D, Burris C. Global market for dairy proteins. *J Food Sci*. 2015;80 Suppl 1:A16-22.
 74. Mitchell CJ, D'Souza RF, Fanning AC, Poppitt SD, Cameron-Smith D. Short communication: Muscle protein synthetic response to microparticulated whey protein in middle-aged men. *J Dairy Sci*. 2017;100(6):4230–4.

75. Koopman R, Crombach N, Gijzen AP, Walrand S, Fauquant J, Kies AK, et al. Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):106–15.
76. Brown MA, Stevenson EJ, Howatson G. Whey protein hydrolysate supplementation accelerates recovery from exercise-induced muscle damage in females. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018;43(4):324–30.
77. Hansen M, Bangsbo J, Jensen J, Bibby BM, Madsen K. Effect of whey protein hydrolysate on performance and recovery of top-class orienteering runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2015;25(2):97–109.
78. Lollo PCB, Amaya-Farfan J, Faria IC, Salgado JVV, Chacon-Mikahil MPT, Cruz AG, et al. Hydrolysed whey protein reduces muscle damage markers in Brazilian elite soccer players compared with whey protein and maltodextrin. A twelve-week in-championship intervention. *International Dairy Journal.* 2014;34(1):19–24.
79. Rahbek SK, Farup J, de Paoli F, Vissing K. No differential effects of divergent isocaloric supplements on signaling for muscle protein turnover during recovery from muscle-damaging eccentric exercise. *Amino Acids.* 2015;47(4):767–78.
80. Pasiakos SM, Lieberman HR, McLellan TM. Effects of protein supplements on muscle damage, soreness and recovery of muscle function and physical performance: a systematic review. *Sports Med.* 2014;44(5):655–70.
81. Luiking YC, Deutz NEP, Memelink RG, Verlaan S, Wolfe RR. Postprandial muscle protein synthesis is higher after a high whey protein, leucine-enriched supplement than after a dairy-like product in healthy older people: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2014;13:9.
82. Arciero PJ, Edmonds RC, Bunsawat K, Gentile CL, Ketcham C, Darin C, et al. Protein-Pacing from Food or Supplementation Improves Physical Performance in Overweight Men and Women: The PRISE 2 Study. *Nutrients.* 2016;8(5).
83. Niccoli S, Kolobov A, Bon T, Rafilovich S, Munro H, Tanner K, et al. Whey Protein Supplementation Improves Rehabilitation Outcomes in Hospitalized Geriatric Patients: A Double Blinded, Randomized Controlled Trial. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2017;36(4):149–65.
84. Baghdadi MB, Tajbakhsh S. Regulation and phylogeny of skeletal muscle regeneration. *Dev Biol.* 2018;433(2):200–9
85. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):86–90.
86. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, Jia G, Thomas DM. Assessing skeletal muscle mass: historical overview and state of the art. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(1):9–18.

87. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int.* 2015;96(3):183–95.
88. Paim JA, Lopes AL, Ferreira TR, Conceição MC de A. SÍNTESE PROTEICA MUSCULAR E INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA 3: ASPECTOS ATUAIS. *Revista Destaques Acadêmicos.* 2014;6(3).
89. Rogero MM, Tirapegui J. Current aspects of branched chain amino acid and exercise. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2008;44(4):563–75.
90. Kelleher AR, Kimball SR, Dennis MD, Schilder RJ, Jefferson LS. The mTORC1 signaling repressors REDD1/2 are rapidly induced and activation of p70S6K1 by leucine is defective in skeletal muscle of an immobilized rat hindlimb. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(2):E229-236.
91. Kimball SR, Jefferson LS. Control of Translation Initiation through Integration of Signals Generated by Hormones, Nutrients, and Exercise. *J Biol Chem.* 2010;285(38):29027–32.
92. Gonçalves LA. A suplementação de leucina com relação à massa muscular em humanos. *RBNE - Revista Brasileira de Nutrição Esportiva.* 2013;7(40).
93. Farnfield MM, Carey KA, Gran P, Trenerry MK, Cameron-Smith D. Whey Protein Ingestion Activates mTOR-dependent Signalling after Resistance Exercise in Young Men: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2009;1(2):263–75.
94. Smith GI, Yoshino J, Stromsdorfer KL, Klein SJ, Magkos F, Reeds DN, et al. Protein Ingestion Induces Muscle Insulin Resistance Independent of Leucine-Mediated mTOR Activation. *Diabetes.* 2015;64(5):1555–63.
95. Moshki M, Hashemizadeh H, Khajavi A, Minaee S, Vakilian F. Content Comparison of Health-Related Quality of Life Measures in Heart Failure Based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health: A Systematic Review Protocol. *J Tehran Heart Cent.* 2018;13(3):144–52.
96. Mentz RJ, Felker GM. Noncardiac comorbidities and acute heart failure patients. *Heart Fail Clin.* 2013;9(3):359–67, vii.
97. Metra M, Bugatti S, Bettari L, Carubelli V, Danesi R, Lazzarini V, et al. Can we improve the treatment of congestion in heart failure? *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(9):1369–79.
98. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev.* 2014;19(3):359–67.
99. MacIver J, Wentlandt K, Ross HJ. Measuring quality of life in advanced heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017;11(1):12–6.

100. Cavanagh CE. Quality of Life in Heart Failure: Screening Alone is Insufficient. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;
101. Sciatti E, Lombardi C, Ravera A, Vizzardi E, Bonadei I, Carubelli V, et al. Nutritional Deficiency in Patients with Heart Failure. *Nutrients*. 2016;8(7).
102. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Maugeri R, Guido D, et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):830–40.
103. Bo Y, Liu C, Ji Z, Yang R, An Q, Zhang X, et al. A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(1):159–64.
104. Salgado DR, Favory R, Backer DD. Microcirculatory assessment in daily clinical practice - not yet ready but not too far! *Einstein (São Paulo)*. 2010;8(1):107–16.
105. Struijker-Boudier HAJ, Rosei AE, Bruneval P, Camici PG, Christ F, Henrion D, et al. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007;28(23):2834–40.
106. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest*. 1997;99(8):1873–9.
107. Löffler AI, Bourque JM. Coronary Microvascular Dysfunction, Microvascular Angina, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(1):1.
108. Storch AS, Mattos JD de, Alves R, Galdino I dos S, Rocha HNM, Storch AS, et al. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30(3):262–73.
109. Villela NR, Kramer-Aguiar LG, Bottino DA, Wiernsperger N, Bouskela E. Metabolic disturbances linked to obesity: the role of impaired tissue perfusion. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):238–45.
110. Kizhakekuttu TJ, Gutterman DD, Phillips SA, Jurva JW, Arthur EIL, Das E, et al. Measuring FMD in the brachial artery: how important is QRS gating? *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(4):959–65.
111. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–5.
112. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(5):397–404.

113. Le Brocq M, Leslie SJ, Milliken P, Megson IL. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(9):1631–74.
114. Patel S, Celermajer DS. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. *Pharmacol Rep*. 2006;58 Suppl:3–7.
115. Gokce N. Clinical assessment of endothelial function: ready for prime time? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(4):348–50.
116. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370–2.
117. Henricson J, Tesselaar E, Persson K, Nilsson G, Sjöberg F. Assessment of microvascular function by study of the dose-response effects of iontophoretically applied drugs (acetylcholine and sodium nitroprusside)--methods and comparison with in vitro studies. *Microvasc Res*. 2007;73(2):143–9.
118. Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res*. 2010;80(3):505–11.
119. Souza EG, De Lorenzo A, Huguenin G, Oliveira GMM, Tibiriçá E. Impairment of systemic microvascular endothelial and smooth muscle function in individuals with early-onset coronary artery disease: studies with laser speckle contrast imaging. *Coron Artery Dis*. 2014;25(1):23–8.
120. Morris SJ, Shore AC. Skin blood flow responses to the iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside in man: possible mechanisms. *J Physiol*. 1996;496(Pt 2):531–42.
121. Balmain S, Padmanabhan N, Ferrell WR, Morton JJ, McMurray JJV. Differences in arterial compliance, microvascular function and venous capacitance between patients with heart failure and either preserved or reduced left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):865–71.
122. Goodman e Gilman: - 10. ed. / 2003 - Livros [Internet]. Disponível em: http://bibcentral.ufpa.br/arquivos/135000/138800/19_138809.htm
123. Tavares AC, Bocchi EA, Guimarães GV, Tavares AC, Bocchi EA, Guimarães GV. Detailing Peripheral Arterial Tonometry in Heart Failure. An Endothelial Function Evaluation. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30(4):354–8.
124. De Keulenaer GW, Segers VFM, Zannad F, Brutsaert DL. The future of pleiotropic therapy in heart failure. Lessons from the benefits of exercise training on endothelial function. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):603–14.
125. Lourenço AP, Leite-Moreira AF, Balligand J-L, Bauersachs J, Dawson D, de Boer RA, et al. An integrative translational approach to study heart failure with preserved

- ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):216–27.
126. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ, Van Craenenbroeck EM. Targeting Endothelial Function to Treat Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Promise of Exercise Training. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4865756.
 127. Gevaert AB, Beckers PJ, Van Craenenbroeck AH, Lemmens K, Van De Heyning CM, Heidebuchel H, et al. Endothelial dysfunction and cellular repair in heart failure with preserved ejection fraction: response to a single maximal exercise bout. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):125–7.
 128. Pal S, Ellis V. The Chronic Effects of Whey Proteins on Blood Pressure, Vascular Function, and Inflammatory Markers in Overweight Individuals. *Obesity.* 2010;18(7):1354–9.
 129. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário internacional de atividade física (ipaq): estudo de validade e reprodutibilidade no brasil. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saude,* v1. 2001;6(2):5–18.
 130. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2009;93(1):39–44.
 131. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, organizador. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. 8 p.
 132. TACO: Tabela Brasileira de Composição de alimentos: NEPA-UNICAMP; 2006.
 133. U.S. Department of Agriculture. Agricultural Research Service. 2013. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 26. Nutrient Data Laboratory Home Page 2013. Available from: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
 134. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1 supl.1):1-71
 135. World Health Organization, organizador. The European tobacco control report: 2007. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2007. 155 p.
 136. Pacheco M. Tabela de Equivalentes, Medidas Caseiras e Composição Química dos Alimentos Rio de Janeiro: Rubio; 2006. 654 p.
 137. Kim DS, Burt AA, Ranchalis JE, Jarvik LE, Eintracht JF, Furlong CE, et al. Effects of dietary components on high-density lipoprotein measures in a cohort of 1,566 participants. *Nutr Metab (Lond).* 2014;11.
 138. Institute of Medicine (US) Committee on Use of Dietary Reference Intakes in Nutrition Labeling. Dietary Reference Intakes: Guiding Principles for Nutrition

Labeling and Fortification Washington (DC): National Academies Press (US); 2003
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208881/>

139. Principles of Nutritional Assessment. Second Edition, This is a comprehensive text on the methods-dietary, anthropometric, laboratory and clinical-of assessing the nutritional status of populations and individuals in the hospital or the community. This Second Edition incorporates recent data from national nutritional surveys in the US and Europe; the flood of new information about iron, vitamin A and iodine; role of folate in preventing neural tube defects; use of HPLC techniques and enzyme assays; improvements in data handling; and many other developments. Oxford, New York: Oxford University Press; 2005. 928 p.
140. Organization WH. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization; 2000. 267 p.
141. Lohman TG, 1940-, Roche AF, 1921-, Martorell R, 1947-. Anthropometric standardization reference manual . Human Kinetics Books; 1988. Disponível em: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300646503>
142. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):332–8.
143. Ling CHY, Craen AJM de, Slagboom PE, Gunn DA, Stokkel MPM, Westendorp RGJ, et al. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clinical Nutrition.* 2011;30(5):610–5.
144. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(4):680–90.
145. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry.* 1972;18(6):499–502.
146. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, Bank AJ, Francis GS, McDonald KM, et al. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail.* 1995;1(3):201–6.
147. Rolyan SP, Court S. Hydraulic Hand Dynamometer Owner's Manual. :6.
148. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol.* 2000;89(1):81–8.
149. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–23.

150. Rousseau P, Mahé G, Haj-Yassin F, Durand S, Humeau A, Leftheriotis G, et al. Increasing the “region of interest” and “time of interest”, both reduce the variability of blood flow measurements using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2011;82(1):88–91.
151. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, Bello A, Köhler O, de Moraes R, et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2012;83(3):376–9.
152. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1218–23.
153. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539
154. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975.
155. de Boer RA, Naylor M, deFilippi CR, Enserro D, Bhambhani V, Kizer JR, et al. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):215–24.
156. Saitoh M, Dos Santos MR, Ebner N, Emami A, Konishi M, Ishida J, et al. Nutritional status and its effects on muscle wasting in patients with chronic heart failure: insights from Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(Suppl 7):497–504.
157. West DWD, Abou Sawan S, Mazzulla M, Williamson E, Moore DR. Whey Protein Supplementation Enhances Whole Body Protein Metabolism and Performance Recovery after Resistance Exercise: A Double-Blind Crossover Study. *Nutrients.* 2017;9(7).
158. Chale A, Cloutier GJ, Hau C, Phillips EM, Dallal GE, Fielding RA. Efficacy of whey protein supplementation on resistance exercise-induced changes in lean mass, muscle strength, and physical function in mobility-limited older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(6):682–90.
159. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(9):740–7.
160. Sugihara Junior P, Ribeiro AS, Nabuco HCG, Fernandes RR, Tomeleri CM, Cunha PM, et al. Effects of Whey Protein Supplementation Associated With Resistance Training on Muscular Strength, Hypertrophy, and Muscle Quality in Preconditioned Older Women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28(5):528–35.

161. Colonetti T, Grande AJ, Milton K, Foster C, Alexandre MCM, Uggioni MLR, et al. Effects of whey protein supplement in the elderly submitted to resistance training: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(3):257–64.
162. Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: Protein Requirements and Optimal Intakes in Aging: Are We Ready to Recommend More Than the Recommended Daily Allowance? *Adv Nutr*. 2018;9(3):171–82.
163. Flaim C, Kob M, Di Pierro AM, Herrmann M, Lucchin L. Effects of a whey protein supplementation on oxidative stress, body composition and glucose metabolism among overweight people affected by diabetes mellitus or impaired fasting glucose: A pilot study. *J Nutr Biochem*. 2017;50:95–102.
164. Mobley CB, Haun CT, Roberson PA, Mumford PW, Romero MA, Kephart WC, et al. Effects of Whey, Soy or Leucine Supplementation with 12 Weeks of Resistance Training on Strength, Body Composition, and Skeletal Muscle and Adipose Tissue Histological Attributes in College-Aged Males. *Nutrients*. 2017;9(9).
165. Park Y, Park H-Y, Kim J, Hwang H, Jung Y, Kreider R, et al. Effects of whey protein supplementation prior to, and following, resistance exercise on body composition and training responses: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2019;23(2):34–44.
166. Evangelista LS, Heber D, Li Z, Bowerman S, Hamilton MA, Fonarow GC. Reduced body weight and adiposity with a high-protein diet improves functional status, lipid profiles, glycemic control, and quality of life in patients with heart failure: a feasibility study. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(3):207–15.
167. Pineda-Juárez JA, Sánchez-Ortiz NA, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Cervantes-Gaytán R, Keirns-Davis C, et al. Changes in body composition in heart failure patients after a resistance exercise program and branched chain amino acid supplementation. *Clin Nutr*. 2016;35(1):41–7.
168. Takata M, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Nakayama A, Fujiwara T, et al. An exploratory study on the efficacy and safety of a BCAA preparation used in combination with cardiac rehabilitation for patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):205.
169. Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, et al. Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation*. 2016;133(21):2038–49.
170. Uchino Y, Watanabe M, Takata M, Amiya E, Tsushima K, Adachi T, et al. Effect of Oral Branched-Chain Amino Acids on Serum Albumin Concentration in Heart Failure Patients with Hypoalbuminemia: Results of a Preliminary Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(4):327–32.
171. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2739–49. 172. Rao VN, Zhao D, Allison MA, Guallar E, Sharma K, Criqui MH, et

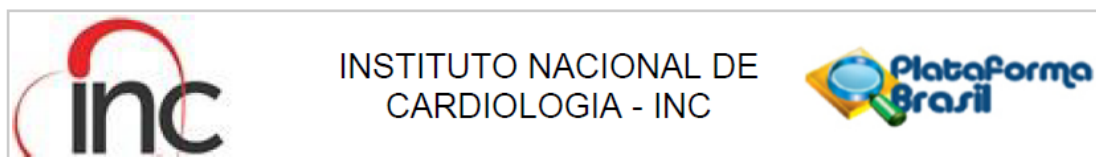
- al. Adiposity and Incident Heart Failure and its Subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Heart Fail.* 2018;6(12):999–1007.
173. Delmonico MJ, Harris TB, Lee J-S, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):769–74.
 174. Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Takahashi T, Yokoyama M, Kinoshita D, et al. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index is an important prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2015;26(2):118–22.
 175. Sengul Aycicek G, Sumer F, Canbaz B, Kara O, Ulger Z. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2015;26(8):e34.
 176. Springer J, Springer J-I, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):492–8.
 177. Liao Y, Peng Z, Chen L, Zhang Y, Cheng Q, Nüssler AK, et al. Prospective Views for Whey Protein and/or Resistance Training Against Age-related Sarcopenia. *Aging Dis.* 2019;10(1):157–73.
 178. McKeag NA, McKinley MC, Woodside JV, Harbinson MT, McKeown PP. The role of micronutrients in heart failure. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(6):870–86.
 179. Gorelik O, Almoznino-Sarafian D, Feder I, Wachsman O, Alon I, Litvinjuk V, et al. Dietary intake of various nutrients in older patients with congestive heart failure. *Cardiology.* 2003;99(4):177–81.
 180. Price RJG, Witham MD, McMurdo MET. Defining the nutritional status and dietary intake of older heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2007;6(3):178–83.
 181. Catapano G, Pedone C, Nunziata E, Zizzo A, Passantino A, Incalzi RA. Nutrient intake and serum cytokine pattern in elderly people with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(4):428–34.
 182. Lourenço BH, Vieira LP, Macedo A, Nakasato M, Marucci M de FN, Bocchi EA. Nutritional status and adequacy of energy and nutrient intakes among heart failure patients. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):541–8.
 183. Arcand J, Floras V, Ahmed M, Al-Hesayen A, Ivanov J, Allard JP, et al. Nutritional inadequacies in patients with stable heart failure. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(11):1909–13.
 184. Lemon SC, Olendzki B, Magner R, Li W, Culver AL, Ockene I, et al. The dietary quality of persons with heart failure in NHANES 1999-2006. *J Gen Intern Med.* 2010;25(2):135–40.

185. Eshak ES, Arafa AE. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(10):965–72.
186. Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutr Rev.* 2000;58(10):319–23.
187. Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, Barr A, Keith ME. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):354–61.
188. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1765–74.
189. McKeag NA, McKinley MC, Harbinson MT, McGinty A, Neville CE, Woodside JV, et al. Dietary Micronutrient Intake and Micronutrient Status in Patients With Chronic Stable Heart Failure: An Observational Study. *J Cardiovasc Nurs.* 2017;32(2):148–55.
190. Kraemer-Aguiar LG, Maranhão PA, Sicuro FL, Bouskela E. Microvascular dysfunction: a direct link among BMI, waist circumference and glucose homeostasis in young overweight/obese normoglycemic women? *Int J Obes (Lond).* 2010;34(1):111–7.
191. Rifai L, Pisano C, Hayden J, Sulo S, Silver MA. Impact of the DASH diet on endothelial function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(2):151–6.
192. Hirota T, Ohki K, Kawagishi R, Kajimoto Y, Mizuno S, Nakamura Y, et al. Casein hydrolysate containing the antihypertensive tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves vascular endothelial function independent of blood pressure-lowering effects: contribution of the inhibitory action of angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res.* 2007;30(6):489–96.
193. FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ. Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr.* 2004;134(4):980S–8S.
194. Erdmann K, Cheung BWY, Schröder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. *J Nutr Biochem.* 2008;19(10):643–54.
195. Sah BNP, Vasiljevic T, McKechnie S, Donkor ON. Antioxidative and antibacterial peptides derived from bovine milk proteins. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(5):726–40.
196. FitzGerald RJ, Meisel H. Lactokinins: whey protein-derived ACE inhibitory peptides. *Nahrung.* 1999;43(3):165–7.
197. Preli RB, Klein KP, Herrington DM. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. *Atherosclerosis.* 2002;162(1):1–15.

198. Uchida K, Tanaka M, Kondo H, Ishihara A, Fujino H. L-arginine supplementation attenuates capillary regression without increasing integrated succinate dehydrogenase activity and VEGF expression in skeletal muscle during hindlimb unloading. *Gen Physiol Biophys*. 2016;35(4):425–32.
199. Ballard KD, Kupchak BR, Volk BM, Mah E, Shkreta A, Liptak C, et al. Acute effects of ingestion of a novel whey-derived extract on vascular endothelial function in overweight, middle-aged men and women. *Br J Nutr*. 2013;109(5):882–93.
200. Moraes R de, Van Bavel D, Moraes BS de, Tibiriçá E. Effects of dietary creatine supplementation on systemic microvascular density and reactivity in healthy young adults. *Nutr J*. 2014;13(1):115.
201. Rice H, Say R, Betihavas V. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2018;101(3):363–74.
202. Colín Ramírez E, Castillo Martínez L, Orea Tejada A, Rebollar González V, Narváez David R, Asensio Lafuente E. Effects of a nutritional intervention on body composition, clinical status, and quality of life in patients with heart failure. *Nutrition*. 2004;20(10):890–5.

ANEXOS

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM WHEY PROTEIN NA PRESERVAÇÃO DE MASSA E FORÇA MUSCULAR, NA QUALIDADE DE VIDA E EM PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pesquisador: Elisa Maia dos Santos

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 56502316.1.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.967.678

Apresentação do Projeto:

Solicitação de inclusão de dados do prontuário dos pacientes para confirmação de critérios de inclusão.

Objetivo da Pesquisa:

Ver parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver parecer anterior.

Recomendações:

Ver parecer anterior.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os dados coletados do prontuário do paciente permitirá a confirmação dos critérios de inclusão.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

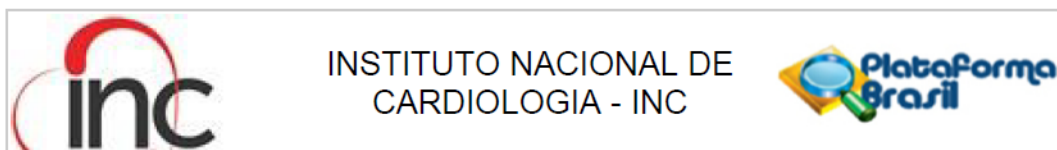
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

Fax: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com

Anexo A

Continuação do Parecer: 1.967.678

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_828214_E1.pdf	23/12/2016 00:28:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_estudo_whey_alterado.pdf	23/12/2016 00:28:04	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Outros	carta_resposta_adendo.pdf	23/12/2016 00:27:15	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Outros	adendo_CEP_projeto_Whey.pdf	27/11/2016 22:24:27	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Outros	Dosagem_cortisol_testosterona_estresse_oxidativo_CEP.docx	27/11/2016 21:52:10	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Outros	avaliacao_geriatrica_ampla_CEP.docx	27/11/2016 21:51:06	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Outros	carta_resposta_CEP.pdf	20/07/2016 21:05:42	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Outros	PROTOCOLO_TESTE_CAMINHADA.docx	20/07/2016 14:14:30	Elisa Maia dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_estudo_whey_190716.docx	20/07/2016 14:05:50	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_INC_Whey_CEP.docx	29/05/2016 19:46:38	Elisa Maia dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_whey.pdf	16/05/2016 23:21:23	Elisa Maia dos Santos	Aceito

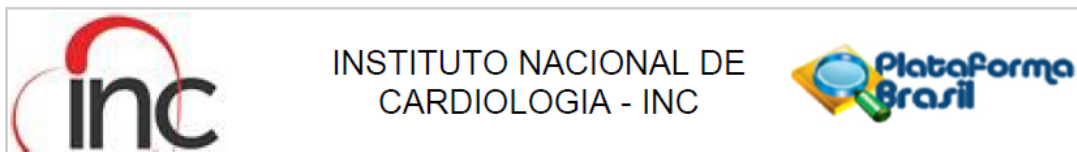
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **Fax:** (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com

Anexo A

Continuação do Parecer: 1.967.678

RIO DE JANEIRO, 16 de Março de 2017

Assinado por:
Yolanda Maria Cyranka
(Coordenador)

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **Fax:** (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com

ANEXO B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa **Efeito da suplementação com *whey protein* na preservação de massa e força muscular, na qualidade de vida e em parâmetros inflamatórios em pacientes idosos com insuficiência cardíaca.**

Esta pesquisa estudará o efeito da suplementação de proteína associada a uma dieta equilibrada, calculada por nutricionista, na manutenção da musculatura, melhora da qualidade de vida e dos exames bioquímicos.

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Elisa M. dos Santos, Andrea R. de Lorenzo e Annie S B Moreira

ENDEREÇO: Rua das Laranjeiras, 374 – Laranjeiras- Rio de Janeiro, 22240-006

TELEFONE: (21) 3037-2431

Comitê de Ética em Pesquisa INC:(21) 3037-2307; Contato por e-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com

COMO É O ESTUDO:

O estudo terá duração de 12 semanas. No início do estudo, o(a) senhor (a) passará por um sorteio, no qual poderá entrar em um dos dois grupos do estudo. O senhor(a) será atendido por um nutricionista. Serão 4 consultas onde serão medidos seu peso, altura, a circunferência da sua cintura e a composição do seu corpo (exame feito no consultório em uma balança), e também serão feitas perguntas sobre o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta além de perguntas sobre seu dia a dia. O Sr(a) receberá dieta calculada especialmente para o senhor com o objetivo de manter uma vida saudável, seguindo as recomendações para o tratamento da insuficiência cardíaca. Os exercícios físicos serão orientados por professores de educação física treinados. Serão realizados alguns testes para medir sua capacidade de fazer exercícios, tais como caminhadas nos corredores do hospital, força para segurar objetos e o senhor(a) estará sempre acompanhado por um profissional treinado para atendê-lo. O Sr(a) terá à sua disposição telefones para contato com os pesquisadores para esclarecimento de dúvidas a qualquer momento.

Serão feitos exames de sangue no início e no final da pesquisa, além de exame que avalia imagens do coração (eco cardiograma). Todos os exames serão realizados no INC e não lhe trarão custos. Os exames serão coletados de preferência no dia das consultas com o nutricionista.

CUSTO: O (a) senhor (a) não terá nenhum custo por participar da pesquisa, incluindo gastos com transporte e alimentação.

RISCO: Por tratar-se de um estudo com suplemento alimentar e exercício, havendo necessidade os mesmos poderão ser suspensos.

BENEFÍCIOS: o senhor poderá ter redução da circunferência da cintura, adequação do seu peso corporal e preservação de massa muscular.

Sua participação é totalmente voluntária e o (a) senhor (a) pode desistir e retirar seu consentimento à qualquer momento durante o decorrer da pesquisa, sem que isso prejudique seu atendimento no hospital. Seus dados são secretos e sigilosos de acordo com as leis brasileiras. Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados em revistas científicas, mas a sua identidade será preservada. A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá esclarecer dúvidas.

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo e aceito participar voluntariamente desse estudo. Ainda, declaro que recebi todos os esclarecimentos necessários para compreender o estudo e que o termo foi assinado em duas vias (pesquisador e voluntário) de igual conteúdo.

Data: _____ Nome do Paciente: _____

Assinatura do Paciente (ou representante legal)

Data: _____ Pesquisador: Elisa Maia dos Santos

Assinatura do Pesquisador

ANEXO C

Nome do Entrevistador: _____

Data: ___/___/___.

I-DADOS PESSOAIS:

Nome completo: _____ Prontuário: _____ Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Tel. Fixo: _____

Cel: _____ Telefone(recados): _____

E-mail: _____

Estado civil: (1) Solteiro(a) (2) Casado(a) (3) Divorciado(a) (4) Viúvo(a)

Escolaridade:

(1) Não frequentou escola (2) 1º Grau incompleto (3) 1º Grau completo (4) 2º Grau incompleto (5) 2º Grau completo (6) Superior incompleto (7) Superior completo (8)- Pós-graduação

Trabalha: (1) sim (0) não Profissão: _____ Turno/horário de trabalho: _____

Aposentado: (1) sim (0) não Renda familiar: _____ Quantas pessoas casa: _____ N° sal _____

II-HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL e CARDIOVASCULARESIAM(1) sim(0) não n ___ Quando? **1-** 0 - 6 meses **2-** 6- 12meses (1ano) **3-** >12 m - 10a **4-** >10a

DLP(1) sim(0) não HAS(1) sim(0) não DM(1) sim(0)não Tipo(1) tipo 1 (2) tipo 2

Angina (1) sim (0) não AVE (1) sim(0) não Dç Vascular Periférica (1) sim (0) não Dç carotídea (1) sim (0) não Revascularização miocárdio (1) sim (0) não Angioplastia (1) sim (0) não

Troca valvar: (1) sim(0) não Qual? _____ Quando? _____

Outra cirurgia cardíaca: (1) sim (0) não Qual? _____ Quando? _____

Dados clínicos consulta clínica (Data: ___/___/___)

PAS: _____ PAD: _____ FC: _____

Edema MMII: (1) sim(0) não _____ Medicado para IC: (1) sim (0) não

Observações:

Insuficiência Cardíaca: (1) sim (0) não **NYHA:** classe I (1) classe II (2) classe III (3) classe IV (4)**Etiologia:**(1) isquêmica (2) valvar (3) alcoólica (4) idiopática (5)

Outras: _____

Ecocardiograma: (1) sim (0) não Data do exame: ___/___/___ Disfunção (1) sim (0) nãoFE _____ **Observações:** _____**III - MEDICAÇÕES ATUAIS:**

Medicações	Dose	Horários	Usa há mais de 3 meses?

IV- HISTÓRIA SOCIAL E ALIMENTAR

Horário que costuma acordar: _____ horário que costuma dormir: _____ ronca (1) sim (0) não

Tempo de televisão é excessiva (>3 horas/dia durante 5 dias/ semana) (1) sim (0) não

Tabagismo: (1) Fuma (0) Não fuma (2) Ex-fumante / Por quanto tempo fuma/fumou? _____ Cigarros/dia? _____ Com que idade começou a fumar? _____ Com que idade parou de fumar? _____

Bebida alcoólica (1) sim (0) não (2) Ex- álcool

Tipo de bebida > frequência? (1) cerveja (2) vinho (3) Vodka (4) Cachaça (5) destilados

Quantidade de consumo por vez? _____

Frequência (1) nunca ou <1x/mês (2) 1 a 3x/mês (3) 1x/semana (4) 2 a 4x/semana (5) 1x/dia (6) >1x/dia

V - AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA e BIOQUÍMICA

	T0	T4	T8	T12
DATAS				
Peso (Kg)				
Estatuta (m)				
Quadril (cm)				
Cintura (cm)				
Pescoço (cm)				
Panturrilha (cm)				
Circunferência braço (cm)				
DCT (mm)				
DCSE (mm)				
DC Panturrilha (mm)				
PAS (mmHg)				
PAD (mmHg)				
FPP direito				
FPP esquerdo				

VET proposto: _____

Exame Bioquímico	Data:	Data:	Exame Bioquímico	Data:	Data:
Glicose			PTT		

Uréia			Proteína C reativa		
Creatinina			Fibrinogênio		
Colesterol total			Cortisol salivar		
LDL- colesterol			Ácido úrico		
HDL-colesterol			Hemoglobina		
Triglicerídeos			Hematócrito		
Sódio			Plaquetas		
Potássio			TAP		
TGO					
TGP					
Insulina					

ANEXO D**AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE FÍSICA – IPAQ**

Nome: _____ DATA: _____

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes!

Para responder as questões lembre-se que:

→ atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.

→ atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

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

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

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

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

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no

jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas _____ minutos

ANEXO E

Questionário de Qualidade de vida – MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria... Por quê?		
As respostas para cada pergunta devem variar entre 0 e 5, sendo 0 para NÃO, 1 para MUITO POUCO, 2 para POUCO, 3 para REGULAR, 4 para MUITO e 5 para DEMAIS	Tempo 0 Data:	Tempo 12 Data:
1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas		
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia		
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil		
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil		
5. Tornando suas saídas de casa difícil		
6. Tornando difícil dormir bem a noite		
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil		
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil		
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil		
10. Tornando sua atividade sexual difícil		
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta		
12. Causando falta de ar		
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia		
14. Obrigando você a ficar hospitalizado		
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos		
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações		
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos		
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida		
19. Fazendo você se preocupar		
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas		
21. Fazendo você sentir-se deprimido		
ESCORE TOTAL		

ANEXO F**Recordatório alimentar de 24h****DATA:** __/__/____

<u>refeição,</u> <u>horário</u>	<u>alimento, quantidade</u>	<u>observação</u>

ANEXO G



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
PROJETO WHEY



PLANO ALIMENTAR _____ Kcal/ _____ Proteína

Café da Manhã -

- Grupo do Leite _____ porções
- Grupo dos Cereais _____ porções
- Grupo dos Queijos _____ porções
- Grupo das Gorduras _____ porções
- Grupo das Frutas _____ porções
- Grupo do Açúcar _____ porções

Sugestões de Cardápio

Lanche da Manhã -

- Grupo das Frutas _____ porções
- Grupo das Oleaginosas _____ porções
- Grupo dos Cereais _____ porções

Sugestões de Cardápio

Almoço -

- Grupo das Verduras _____ porções
- Grupo do Arroz _____ porções
- Grupo do Feijão _____ porções
- Grupo da Carne _____ porções
- Grupo dos Legumes _____ porções
- Grupo das Frutas _____ porções
- Grupo das Gorduras _____ porções

Sugestões de Cardápio

Lanche da Tarde -

- Grupo do Leite _____ porções
- Grupo dos Cereais _____ porções
- Grupo dos Queijos _____ porções
- Grupo das Gorduras _____ porções
- Grupo das Frutas _____ porções
- Grupo do Açúcar _____ porções

Sugestões de Cardápio

Jantar -

- Grupo das Verduras _____ porções
- Grupo do Arroz _____ porções
- Grupo do Feijão _____ porções
- Grupo da Carne _____ porções
- Grupo dos Legumes _____ porções
- Grupo das Frutas _____ porções
- Grupo das Gorduras _____ porções

Sugestões de Cardápio

Ceia -

- Grupo do Leite _____ porções
- Grupo dos cereais _____ porções
- Grupo das Frutas _____ porções

Sugestões de Cardápio

Volume total de líquido por dia: _____ mL

Orientações:

Diluir todo o conteúdo da embalagem do suplemento em água e misturar bastante até dissolver. Consumir nos horários programados.

ANEXO H



LISTA DE SUBSTITUIÇÃO DE ALIMENTOS



GRUPO DAS FRUTAS	MEDIDA CASEIRA
Abacate	1 colher de sopa cheia
Abacaxi	1 fatia média
Amora/Acerola	15 unidades
Ameixa fresca	1 unidade média
Banana	1 unidade média
Caqui	1 unidade pequena
Caju/ Carambola	2 unidades
Fruta do conde	¼ unidade média
Goiaba	1 unidade média
Jaca	5 bagos
Laranja	1 unidade pequena
Maçã	1 unidade pequena
Mamão	1 fatia pequena
Manga espada	1 unidade pequena
Melancia	1 fatia média
Melão	1 fatia grande
Morango	10 unidades médias
Pêra	1 unidade média
Pêssego	2 unidades médias
Pitanga/Jaboticava	15 unidades
Romã	¼ unidade
Tangerina	1 unidade pequena
Uva	15 unidades pequenas
Ameixa seca	5 unidades
Uva passa sem semente	1 colher de sopa
Água de Coco/ Sucos naturais/ Sucos vegetais	1 copo cheio (tipo requeijão)
GRUPO DO LEITE	MEDIDA CASEIRA
Leite desnatado em pó	2 colheres sopa cheias
Leite desnatado	1 copo (tipo requeijão)
logurte natural desnatado	1 unidade
GRUPO DO QUEIJO	MEDIDA CASEIRA
Queijo minas frescal	1 fatia pequena
Ricota	1 fatia média
Queijo cottage caseiro	2 colheres de sopa rasa

GRUPO DOS CEREAIS	MEDIDA CASEIRA
Pão Francês com miolo	1 unidade
Aveia em flocos	2 colheres de sopa cheias
Biscoito maisena	5 unidades
Creme de arroz em pó	4 colheres de sopa cheias
Amido de Milho	2 colheres de sopa cheias
Pão de Forma Integral	2 fatias
Torrada de pão francês	8 unidades grandes
Granola sem açúcar	2 colheres de sopa cheias
GRUPO DAS OLEAGINOSAS	MEDIDA CASEIRA
Castanha do Pará	4 unidades
Castanha de Cajú	6 unidades
Nozes	3 unidades
Amendoim	1 colher de sopa
GRUPO DO AÇÚCAR	MEDIDA CASEIRA
Açúcar branco	1 colher de chá cheia
Açúcar mascavo	1 colher de chá cheia
GRUPO DOS LEGUMES	MEDIDA CASEIRA
Abóbora / Abobrinha cozida	4 c. sopa cheia
Alho poró	4 c. sopa cheia
Berinjela	4 c. sopa cheia
Beterraba crua/cozida	4 c. sopa cheia
Brócolis/ Couve-Flor cozida	4 c. sopa cheia picada
Cebola	4 c. sopa cheia
Cenoura crua/cozida	4 c. sopa cheia
Chuchu cozido	4 c. sopa cheia
Jiló/Quiabo cozido	4 c. sopa cheia
Maxixe	4 c. sopa cheia
Pepino	4 c. sopa cheia picado
Pimentão	4 c. sopa cheia
Tomate cru	1 fatia média
Vagem cozida	4 c. sopa cheia
GRUPO DAS GORDURAS	MEDIDA CASEIRA
Manteiga	1 colher chá rasa
Azeite de oliva extra virgem	1 colher chá rasa

GRUPO DAS VERDURAS	MEDIDA CASEIRA
Acelga/Agrião	1 pires
Alface/ Rúcula/ Aipo	1 pires
Bertalha/ Chicória crua	1 pires
Couve/ espinafre cozido	1 pires
Repolho cozido/cru	1 pires
GRUPO DO FEIJAO	MEDIDA CASEIRA
Feijão Preto /Carioca	1 concha média cheia
Feijão Branco	1 concha média cheia
Grão de Bico	3 colheres de sopa
Ervilha Cozida	3 colheres de sopa cheias
Lentilha	1 concha média rasa
GRUPO DO ARROZ	MEDIDA CASEIRA
Aipim (mandioca) cozido	1 c. sopa cheia picada
Arroz integral cozido	1 c. sopa cheia
Batata doce /inglesa cozida	1 c. sopa cheia picada
Inhame cozido ou cará	1 c. sopa cheia picada
Macarrão	1 c. sopa/1 garfada
Farinha de mandioca	1 c. sopa
Polenta (angu)	1 c. sopa cheia
Milho (espiga)	1 unidade
GRUPO DAS CARNES	MEDIDA CASEIRA
Bife grelhado (coxão mole, patinho, alcatra)	1 unidade média
Carne assada (largo, coxão mole e coxão duro)	2 fatias médias
Carne cozida (músculo)	1 pedaço grande
Carne moída/ ensopada (patinho)	4 colheres de sopa
Sobrecoxa/ Coxa frango sem pele assada/ ensopado	2 unidades média
Filé frango grelhado	1 unidade média
Peito de frango desfiado	3 colheres de sopa
Peito frango assado/ensopado	1/2 unidade pequena
Peixe ensopado/assado (sardinha, merluza, bafejo, cação)	1 posta pequena
Ovo	2 unidades

ANEXO H

PRODUÇÃO CIENTÍFICA:

1. Artigo publicado

dos Santos *et al. Trials* (2018) 19:431
<https://doi.org/10.1186/s13063-018-2811-4>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access



Whey protein supplementation for the preservation of mass and muscular strength of patients with heart failure: study protocol for a randomized controlled trial

Elisa Maia dos Santos^{1,7*}, Roger de Moraes², Eduardo Vera Tibiriça³, Grazielle Vilas Bôas Huguenin^{4,5}, Annie Seixas Belo Moreira^{6,7} and Andrea Rocha De Lorenzo^{1,7}

2. Trabalhos apresentados em Congressos

- **dos Santos, Elisa M.;** de Souza, Juliana M.; Tibiriça, Eduardo V.; Huguenin, Grazielle V.B; Moreira, Annie S.B.; De Lorenzo, Andrea R. Efeitos da suplementação com *whey protein* na composição corporal de pacientes com insuficiência cardíaca. In: XIX Jornada SOCERJ de Nutrição em Cardiologia, 2019, Rio de Janeiro. Congresso SOCERJ, 2019. v. 36. Premiado com 2º lugar na sessão Tema Livre Oral.
- de Souza, Juliana M.; **dos Santos, Elisa M.;** Tibiriça, Eduardo V.; Huguenin, Grazielle V.B; Moreira, Annie S.B.; De Lorenzo, Andrea R. Avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar de pacientes com insuficiência cardíaca: um estudo transversal. In: XIX Jornada SOCERJ de Nutrição em Cardiologia, 2019, Rio de Janeiro. Congresso SOCERJ, 2019. v. 36.
- **dos Santos, Elisa M.;** de Souza, Juliana M.; Tibiriça, Eduardo V.; Huguenin, Grazielle V.B; Moreira, Annie S.B.; De Lorenzo, Andrea R. Associação entre excesso de peso e qualidade de vida em pacientes com IC HYHA I e II

participantes de um ensaio clínico randomizado. In: 39º Simpósio do Instituto Nacional de Cardiologia, 2018.

- **dos Santos, Elisa M.**; Silva, Mariana F.G; Huguenin, Grazielle V.B; Moreira, Annie S.B.; De Lorenzo, Andrea R. Características antropométricas, força e comorbidades de pacientes com insuficiência cardíaca em reabilitação cardíaca. In: XXII Congresso Brasileiro de Nutrição Parenteral e Enteral, Salvador, 2017.

3. Trabalhos científicos aceitos para apresentação no 74º Congresso Brasileiro de Cardiologia - 2019.

- Impacto da suplementação com *whey protein* na qualidade de vida e força muscular de pacientes com insuficiência cardíaca.
- Benefício da suplementação com *whey protein* na função endotelial microvascular de pacientes com insuficiência cardíaca.