

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Abordagens reducionistas e holísticas na pesquisa em nutrição

Gabrielle Carvalho Ferreira da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr Thomas Prates Ong

São Paulo

2019

SUMÁRIO

RESUMO.....	1
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Definições.....	2
1.2. Histórico.....	3
1.3. Declaração de Giessen	6
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
4. RESULTADOS.....	9
4.1. Reduccionismo em estudos epidemiológicos, em modelos animais e in vitro.....	10
4.2. Holismo aplicado ao desenho de estudos para compostos bioativos, alimentos e padrões alimentares	14
5. DISCUSSÃO.....	16
5.1. Propostas para além do reduccionismo	17
6. CONCLUSÕES	20
7. BIBLIOGRAFIA.....	22

RESUMO

SILVA, G.C.F. **Abordagens reducionistas e holísticas na pesquisa em nutrição**. 2019. 31 ff. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: nutrição; reducionismo; holismo; molecular.

INTRODUÇÃO: A história da pesquisa em nutrição demonstra uma tensão entre duas abordagens metodológicas, uma dita reducionista, e a outra, holística. A primeira tem predominado, mas seu legado é ambíguo: apesar de avanços fundamentais na compreensão de certos processos biofísicos ligados à alimentação, novos problemas assolam tanto países desenvolvidos como países subdesenvolvidos, para os quais o reducionismo oferece poucas soluções. Necessita-se, assim, de um novo enquadramento teórico, que convide à redefinição da relação entre alimentação e saúde e, com isso, a uma redefinição da própria disciplina de nutrição. A defesa de uma perspectiva holística sugere que essa redefinição deve passar tanto pela reconsideração de suas unidades analíticas fundamentais (não mais nutrientes isolados, mas o alimento como sistema complexo, por um lado, e, por outro, os padrões dietéticos de uma população como um todo), quanto pela ampliação das conexões multidisciplinares da pesquisa nessa área, uma vez que as dimensões sociais e também ambientais do problema se mostram fundamentais. **OBJETIVO:** Revisar literatura sobre abordagens reducionistas e holísticas em nutrição, apontando o interesse atual de deslocar o foco das primeiras para as últimas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Partiu-se de leituras iniciais em torno da ideia de “molecularização da ciência nutricional” para, estudando algumas referências desses estudos recentes, reconstituir as grandes linhas do debate em questão. **RESULTADOS:** Estudos mostram que algumas associações entre alimentos e doenças são mais estudadas que outras, sem justificativa sólida. Além disso, os parâmetros frequentemente usados podem não refletir o consumo real de populações. Por outro lado, estudos observacionais que não partem de uma associação específica podem trazer à luz associações não consideradas anteriormente. Estudos in vitro e com modelos animais apresentam outras características problemáticas, como o uso de doses supranutricionais e a exposição a nutrientes isolados, dando resultados que não podem ser extrapolados para recomendações nutricionais a nível de população. **CONCLUSÃO:** A ênfase sobre perspectivas reducionistas tem conduzido o público extra-acadêmico a conclusões equivocadas a respeito de relação entre alimento e saúde, bem como, no plano prático, a um uso indiscriminado de suplementos nutricionais, para além de sua função original. O holismo lida melhor com os efeitos cada vez mais evidentes da situação sócio-ambiental das populações. Ainda assim, não se trata de recusar os avanços já obtidos pelo reducionismo, mas de integrá-los num tipo de pesquisa mais complexo, mais completo e, sobretudo, melhor adaptado aos problemas contemporâneos.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definições

A definição de nutrição segundo a Organização Mundial da Saúde¹ é de "ingestão de alimentos, considerada em relação às necessidades alimentares do corpo". A definição do Cambridge Dictionary² é de "as substâncias que você ingere no seu corpo como alimento e a maneira como elas influenciam a sua saúde", e também "o processo de ingerir e consumir alimento, ou o seu estudo científico". Ambas as definições fazem referência à relação do alimento com o corpo que o ingere, ou seja à relação entre alimento e saúde. Esta relação pode ser estudada sob diversos ângulos e metodologias, seja observando mais a fundo os processos bioquímicos e moleculares que ocorrem na interação de um nutriente com um determinado processo metabólico, que, por sua vez, leva a determinado fenótipo, seja observando, a nível de população, que efeitos tem certo padrão de dieta sobre a saúde de determinado grupo.

Essas duas formas de pesquisa podem ser caracterizadas através de uma oposição entre a pesquisa reducionista (aqui identificada também como o "processo de molecularização da pesquisa") e a pesquisa holística (STRÖHLE; DÖRING, 2010). Cada um deles tem seus próprios procedimentos metodológicos: o reducionismo ou molecularização da nutrição define-se pelo foco das pesquisas em processos bioquímicos e/ou moleculares e na sua relação com fenótipos encontrados em um modelo fisiológico (animal ou humano), normalmente associando *um* nutriente a *um* efeito fisiológico (FARDET; ROCK, 2014); Zeisel define o reducionismo como "a abordagem científica que busca identificar as moléculas envolvidas em processos biológicos e examiná-las em sua forma purificada ou em sistemas mais simples" (ZEISEL et al., 2001). Nessa abordagem a dieta é reduzida a grupos de alimentos, alimentos isolados e constituintes destes; da mesma forma, a saúde é entendida somente como saúde física, ligada

¹ <https://www.who.int/topics/nutrition/en> Consultado em 27/9/2019

² <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/nutrition> Consultado em 27/9/2019

à noção de sistema múltiplos, seus constituintes e por fim à marcadores biológicos (HOFFMANN, 2003; ver abaixo, Figura 1).

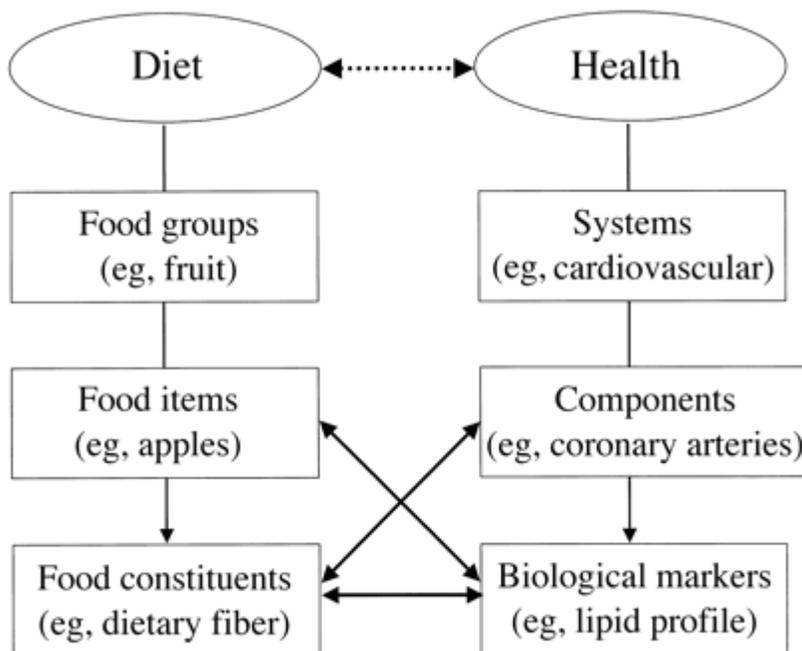


Figura 1 (Hoffmann, 2003, p. 515S)

A figura 1 ilustra como tem sido feita a pesquisa em nutrição ao longo do último século, com o foco na relação entre constituintes específicos da dieta e marcadores biológicos. Ou seja, a nutrição tem usado resultados destas relações específicas para a definição de recomendações nutricionais a nível de dieta e população. Já segundo uma perspectiva holística, porém, um alimento, enquanto sistema, não pode ser definido apenas pela enumeração dos nutrientes que o compõem, devendo sê-lo também através de uma abordagem que veja o todo como um conjunto de fatores que interagem entre si de modo complexo, na sua relação com o organismo (STRÖHLE, 2010).

1.2. Histórico

Tudo indica, porém, que o reducionismo é atualmente a abordagem epistemológica dominante no estudo da nutrição. Isso talvez encontre explicação na história da disciplina. De fato, a primeira metade do séc. XX é conhecida como

"a era de ouro" da nutrição, pois nessa época todas as vitaminas que são conhecidas hoje haviam sido identificadas e o conceito predominante de uma boa nutrição envolvia somente evitar as deficiências nutricionais, de modo que o objetivo primário desta era extrair dos alimentos os fatores que pudessem contribuir para supri-las (MESSINA et al, 2001). Também nessa época, por exemplo, a Universidade de Oxford votou contra a criação de um departamento de nutrição, pois acreditava-se que os fatores componentes das dietas já haviam sido descobertos e os problemas essenciais da nutrição já haviam sido resolvidos (HEGSTED, 1994).

Nos anos 80 surgiu um grande interesse pelos compostos fitoquímicos, quando a Academia Nacional de Ciências dos EUA citou, em um relatório intitulado "Dieta e Câncer", de 1982, compostos como os carotenoides e alguns outros encontrados em vegetais crucíferos como tendo um efeito potencialmente protetivo contra o câncer. Essa importância dos fitoquímicos contribuiu para que o foco da nutrição no séc. XXI recaísse sobre a perspectiva reducionista em vez de sobre padrões dietéticos gerais e na sinergia dos alimentos.

Nos últimos anos, a ciência da nutrição tem crescido muito e se tornado um tema amplamente discutido dentro e fora do meio acadêmico. Ao mesmo tempo, porém, ela tem sido alvo da mesma tendência à molecularização que tem sido observada em quase todas as disciplinas biológicas (AFMAN; MULLER, 2006) e mesmo para epidemiologia (IOANNIDIS, 2007). Dos anos 2000 em diante, também vimos esforços institucionais e de publicações corroborando a perspectiva reducionista da nutrição. Além do número de publicações na área, outro indício que mostra essa tendência é, segundo Ströhle e Döring, o institucional. De fato, foram criadas posições para docência em nutrição molecular (ZEMPLENI; DANIEL, 2003), e também periódicos foram criados com foco nesse tema, como o *Molecular Nutrition & Food Research* (periódico acadêmico alemão que tem foco nos aspectos moleculares da nutrição e iniciou suas publicações em 1957 embora o seu formato vigente hoje tenha sido estabelecido em 2004). Adicionalmente, periódicos importantes criaram uma seção especial para a área, como no caso do

British Journal of Nutrition, no qual foi criada uma seção intitulada "Molecular Nutrition" (STRÖHLE; DÖRING, 2010).

Contudo, há muitas razões pelas quais a relação entre alimentação e saúde vai além do que indica uma fundação epistemologicamente reducionista. A principal é que dieta e saúde são sistemas complexos, constituídos de muitos componentes que não podem ser completamente reduzidos às suas partes constituintes e que possuem entre si interações não lineares, a dieta consistindo em uma mistura ou combinação de alimentos, constituídos de muitos compostos químicos que interagem de forma sinérgica e/ou antagônica.

É verdade que a abordagem reducionista revelou alguns mecanismos fundamentais envolvidos, por exemplo, em doenças derivadas da deficiência de algum nutriente. Os últimos 40 anos têm levado a descobertas de como nutrientes alimentares e outros bioativos afetam o metabolismo humano bem como os mecanismos que regem estes processos. Em países ocidentais, esta abordagem reducionista ajudou a aumentar a expectativa de vida (fenômeno aliado ao avanço na medicina e na farmacologia). Por outro lado, no entanto, a epidemia de obesidade e diabetes tem crescido a cada ano, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, bem como outras doenças crônicas ligadas às dietas, como diabetes tipo 2, osteoporose, alguns tipos de câncer e doenças cardiovasculares, levando a uma queda em anos de vida saudáveis. Assim, apesar da expectativa de vida estar aumentando, a expectativa de vida de anos saudáveis tem diminuído (FARDET; ROCK, 2014a).

Essa mudança no foco e, conseqüentemente, nos esforços institucionais e de método de pesquisa, levanta questões sobre certos aspectos importantes da disciplina de nutrição, tais como: qual seria, afinal, seu objetivo? O que ela busca e quais são seus limites? O que distingue a pesquisa a nível molecular da nutrição da pesquisa molecular em outras áreas? Por que o crescente conhecimento sobre mecanismos metabólicos não levou a melhorias na saúde pública? Há uma ligação entre a maneira como a pesquisa tem sido feita na nutrição preventiva, e a dificuldade em parar o crescimento dessas epidemias? É evidente que não se buscará aqui responder a todas essas questões\ trata-se apenas de indicar alguns

problemas que apontam para o interesse crescente da exploração de perspectivas holísticas.

O lado positivo do reducionismo foi ter salvado muitas de vidas com os avanços na farmacologia - descoberta de novas drogas - e na nutrição, como a descoberta de vitaminas que também salvaram milhares de vidas, como é o caso de doenças derivadas da deficiência em vitaminas, muito presentes em países subdesenvolvidos. Porém, o reducionismo tem seus limites no sentido que já indicamos, isto é, de que a soma das partes não pode explicar o todo, quando se trata das relações do homem com o alimento, pois, os alimentos e os organismos são ambos sistemas complexos que interagem antes, durante e depois do consumo dos nutrientes. Os resultados que vemos dessa interação podem ser descritos como "relações multicausais não lineares" (FARDET; ROCK, 2014a), e por isso não cabem nos modelos descritos pela abordagem reducionista. O risco de insistir sobre ela é o excesso de foco em pontos específicos enquanto se perde uma visão mais ampla do processo; nesse sentido, a nutrição tende a se fragmentar em mais e mais campos, produzindo profissionais cada vez mais especializados que não tem a prática do diálogo entre si.

Uma tentativa de resposta para esses dados aparentemente contraditórios (relativos aos sucessos e insucessos do reducionismo) pode passar por uma crítica ao método de pesquisa em nutrição que se tem enfatizado nos últimos 40 anos. A partir da discussão desses dados, podem-se propor métodos de pesquisa que tragam resultados focados em melhorar as recomendações nutricionais. Uma pesquisa que substitua o reducionismo por uma abordagem mais holística vai levar a soluções mais eficientes e aplicáveis a nível global.

1.3. Declaração de Giessen

Nesse sentido, tentativas têm sido feitas nos últimos anos para mudar o paradigma de pesquisa em nutrição. A chamada declaração de Giessen pode ser considerada um marco inicial dessas iniciativas (The Giessen Declaration, 2005). Trata-se do resultado de um encontro realizado na Schloss Rauischholzhausen,

entre os dias 5-8 de Abril de 2005, organizado pelo Presidente da Universidade de Giessen, o Presidente da União Internacional das Ciências Nutricionais e pelo Presidente do Fórum de Políticas de Saúde Mundiais. A declaração veio dar apoio ao trabalho de muitos grupos de pesquisa que vinham trazendo uma visão mais holística, que reconhece a complexidade e interdependência dos processos envolvidos nos padrões alimentares. O objetivo da declaração, segundo seus autores, é redefinir a nutrição desvinculando-a das prioridades do séc. XIX, tais como a expansão industrial, e trazendo-a para as prioridades do séc. XXI que incluem a conservação e a preservação ambiental. Durante o séc. XIX, na própria Universidade de Giessen onde ocorreu a reunião para a declaração, o prof. Justus von Liebig foi um dos responsáveis pela separação dos temas de agricultura, alimento e ciências da nutrição. O cenário era muito diferente, o contexto era de crescimento econômico, industrial, tecnológico e se presumia que os recursos do planeta eram efetivamente ilimitados. O cenário nos dias de hoje está mudando, seja pela exaustão desse modo de vida, seja pela preocupação com as gerações futuras, e é importante que a nutrição atenda a essas novas necessidades, auxiliando no cultivo e preservação das fontes naturais, preocupando-se em criar um consumo sustentável que atenda a todas as populações, com foco na preservação ambiental e não mais no crescimento industrial.

Reconhecendo o trabalho já feito por esses grupos no mundo todo foram listados e separados por temas os problemas, desafios e resoluções para as ciências nutricionais no século XXI. Em primeiro lugar, pode-se ressaltar que o aspecto estritamente biológico da nutrição, apesar de se manter central, não deve ser o único, mas constituir uma das três dimensões da disciplina, em conjunto com a social e ambiental. Assim, a disciplina deve se preocupar de forma descritiva com a interação dos alimentos e nutrientes com os efeitos fisiológicos, metabólicos e genômicos, e com o efeito dessas interações na saúde. De forma preventiva, deve lidar com o controle nutricional, na prevenção de doenças e na promoção da saúde, em todos os níveis, seja de indivíduos ou para populações e, de animais e plantas. (FARDET; ROCK, 2014a), (STRÖHLE; DÖRING, 2010).

Em segundo lugar, a nutrição deve se debruçar sobre os sistemas de alimentação, o que envolve toda a cadeia de produção do alimento: como ele cresce, é processado, distribuído, vendido, preparado, cozinhado e consumido. A produção de alimentos tem continuamente mudado da produção tradicional para uma em maior escala, dependente da tecnologia, da química e também da biotecnologia. Esses novos padrões influenciam, por sua vez, os hábitos alimentares, as maneiras de viver e consumir, e também estruturas econômicas. Ou seja, influenciam profundamente a relação entre alimento e saúde e por isso, é importante que a nutrição incorpore as dimensões sociais e ambientais além da biológica.

Já entre os aspectos da crise ambiental, vale observar que índices atuais globais e locais mostram deterioração do solo, perda acelerada de espécies vegetais, água potável e esgotamento das fontes de energia mais utilizadas, que por sua vez levam a problemas climáticos e geográficos; alguns destes fatores estão intimamente ligados com os modos adotados de produção de alimento em larga escala. Assim, a nutrição tem um papel e responsabilidades importantes em trazer mudanças que façam melhorar este cenário. (ZEISEL et al., 2001)

Além disso, o cenário de insegurança alimentar e de fome, principalmente em grupos vulneráveis em países subdesenvolvidos não mudou significativamente nos últimos 20 anos, nem parece estar se beneficiando dos avanços tecnológicos envolvidos nos sistemas de alimentação. Deficiências nutricionais aumentam a vulnerabilidade a doenças infecciosas especialmente em crianças e mulheres, e apesar destas terem diminuído no mundo como um todo, ainda afetam intensamente grupos vulneráveis: doenças como HIV, diarreia e tuberculose são exemplos de doenças afetadas pelo status nutricional da população afetada. Em países desenvolvidos ou similares, por sua vez, ocorre uma epidemia de doenças crônicas como obesidade, diabete, doenças cardiovasculares, além de cânceres e doenças mentais, e todas elas se relacionam com a nutrição, ao mesmo tempo em que oneram de forma financeira e social estados e famílias.

A nutrição pode então ser redefinida, dessa perspectiva, como o estudo dos sistemas de alimentação em todas as suas etapas, seus nutrientes e constituintes

além do estudo da interação destes entre si e com os sistemas biológicos, sociais e ambientais. É seu papel contribuir para um futuro no qual as pessoas possam usufruir de saúde em um ambiente ecologicamente sustentável e seguro. Dessa forma, ela deve ser a base para criação de políticas públicas em nutrição e alimentação. Para tal, o trabalho mais urgente a ser feito no momento por profissionais da nutrição reside na articulação entre seus três domínios, o biológico, o social e o ambiental.

2. OBJETIVOS

Realizar revisão da literatura sobre abordagens reducionistas e holísticas na pesquisa em nutrição, com foco na definição da relação entre a nutrição e outras ciências, como as Farmacêuticas e Biomédicas; levantar os pontos positivos da abordagem multidisciplinar e elucidar outros caminhos possíveis para o estudo da nutrição sob uma abordagem holística.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho resulta da revisão bibliográfica de um setor específico da literatura sobre o chamado processo de molecularização da ciência nutricional, no caso, aquela que busca contextualizá-la historicamente e avaliar a necessidade e as vantagens da exploração da perspectiva holística nessa área. A bibliografia inicial foi selecionada a partir de uma busca na base de dados PubMed de textos ligados ao tema (usando palavras-chave como: 'nutritional Science', 'reductionisms', 'holism' e 'molecularization'). Em seguida, buscou-se complementar a leitura por meio de uma investigação de algumas das referências desses trabalhos, de modo a poder-se reconstituir o debate que lhes tinha dado origem. Isso permitiu, enfim, que, pela discussão crítica desse conjunto de textos, fosse elaborada a síntese que se apresenta abaixo.

4. RESULTADOS

Dentro da bibliografia consultada, Fardet e Rock (2014b) são os que melhor sintetizam alguns aspectos centrais do problema que é discutido aqui. Dentre as categorias de caso por ele estudadas, duas permitem ilustrar algumas das questões que importa levantar.

4.1. Reduccionismo em estudos epidemiológicos, em modelos animais e in vitro

Estudos epidemiológicos podem ser de natureza observacional ou experimental. Estudos observacionais determinam a distribuição de doenças a partir de características dos indivíduos estudados, utilizando dados primários (coletados para o desenvolvimento do estudo) ou secundários (dados pré-existentes; COSTA; BARRETO, 2003). Em nutrição, esse tipo de estudo avalia a associação entre o consumo de alimentos/nutrientes e o risco de doenças crônicas. Segundo a análise sistemática de Fardet e Boirie (2014), algumas associações são mais estudadas que outras, como a relação entre carne vermelha e câncer colorretal, a de refrigerantes e diabetes tipo 2/obesidade, de laticínios e doença óssea, e de peixe e doenças cardiovasculares. Além disso, o parâmetro usado nestes estudos é de "alto consumo" ou "nenhum consumo", o que pode não refletir o consumo real de populações e, no caso de relações positivas identificadas, há o risco dos grupos de alimentos que abrangem os nutrientes serem estigmatizados, levando a um mal entendimento da correlação em si, também havendo nestes cenários muita especulação midiática envolvida (PURCINO, 2014; SCRINIS, 2013).

Outra revisão sistemática baseada nos resultados de estudos de coorte que avaliaram a relação entre associações nutricionais (nutriente, alimento, padrões alimentares) e risco de doenças cardíacas (MENTE et al., 2009) verificou relações positivas e negativas, sendo a dieta mediterrânea a que proporcionou melhores resultados. Essa dieta, por sua vez, inclui uma ingestão variada de frutas, legumes, cereais integrais, peixes, azeites e conhecidamente baixas quantidades de carne vermelha, ou seja, assim como outras dietas, envolve uma complexa composição nutricional, de modo que é difícil atribuir sua propriedade protetiva a

um ou alguns elementos isolados. O conjunto dos componentes da dieta, aliados a muitas vias de atuação possíveis, é que fornece o resultado, sendo este um bom exemplo do conceito de sinergismo dos alimentos (JACOBS et al., 2011).

Por outro lado, estudos observacionais que não partem de uma associação específica podem trazer à luz associações não consideradas anteriormente, como em (CHEN et al., 2013) e (WENGREEN et al., 2013), que identificaram uma associação entre o efeito protetivo de legumes em pessoas com declínio cognitivo, associação pela qual não havia um interesse prévio mas que se mostrou importante à luz dos resultados.

Outro ponto importante sobre estudos intervencionais é a aparente contradição nos resultados de alguns estudos que analisam as mesmas correlações, como no caso da relação entre laticínios e osteoporose: há estudos que mostram efeitos protetivos dessa dieta, estudos que não verificam correlação e estudos que veem efeitos negativos (FARDET; BOIRIE, op. cit.). Essas contradições podem ser parcialmente explicadas, segundo os autores, pelo excesso de reducionismo que não considera outros fatores importantes na população estudada, como polimorfismos genéticos e outros fatores desconhecidos. Estudos epidemiológicos experimentais ou intervencionais são aqueles nos quais há uma intervenção do pesquisador, seguida de observação do seu efeito sobre o desfecho (NEDEL; SILVEIRA, 2016).

O uso do reducionismo em estudos intervencionais também pode levar a resultados paradoxais, como em alguns estudos envolvendo antioxidantes e fitoesteróis. Antioxidantes são conhecidos por proteger as células dos danos causados pelos radicais livres, contribuindo para a redução do stress oxidativo³. O potencial antioxidante de alguns compostos como vitamina E e C, polifenóis e carotenóides já foi identificado em estudos *in vivo* e *in vitro*, porém, em estudos intervencionais em humanos utilizando uma abordagem reducionista, os resultados foram contraditórios. Os estudos CARET e ATBC (estudo do B-caroteno) usaram doses supranutricionais em humanos, partindo do princípio de

³ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/antioxidant> Consultado em 26/9/2019

que doses maiores iriam gerar melhores efeitos na saúde, mas apresentaram aumento da mortalidade por câncer de pulmão (OMENN et al., 1996 e ALBANES et al., 1996). Outros estudos que utilizaram altas doses de vitamina E, mostraram aumento do risco de câncer de próstata em homens saudáveis (KLEIN, 2011) ou do risco de insuficiência cardíaca (LONN, 2005).

Da mesma forma, outro estudo mostrou que usuários de suplementos de vitamina C parecem ter um risco diminuído de doença coronária cardíaca (OSGANIAN, 2003); um outro ainda mostrou que usuários do suplemento SUVIMAX tiveram uma diminuição significativa no risco geral de câncer em homens (HERCBERG et al., 2004). Segundo Fardet e Rock (2014b), resultados como os apresentados acima mostram que apesar do composto ter atividade antioxidante comprovada, o seu uso em altas doses não leva a resultados de modo equivalente. Por fim, duas revisões sistemáticas concluíram que estudos controlados e randomizados não conseguiram confirmar os benefícios da vitamina C e E para prevenção do risco cardiovascular (RICCIONI et al; 2012), e que os dados encontrados não suportam o uso de suplementos antioxidantes para prevenção, devendo este ser tratado como um produto medicinal antes de ser comercializado (BJELAKOVIC, et al; 2012). Segundo o autor, uma das explicações para esses resultados aparentemente contraditórios, é que eles utilizam como base resultados de outros estudos feitos com os compostos isolados. Os antioxidantes se tornam pró-oxidativos após terem seu efeito antioxidante (ex: vitamina E produz um radical tocoferol, que precisa de uma vitamina C para ser regenerado, seguido por uma glutathione); dessa forma, os antioxidantes em atividade parecem agir de forma diferente, podendo ser sua ação complementar ou mesmo sinérgica em comparação ao composto isolado.

Fitoesteróis são compostos de origem natural e têm a capacidade de competir durante a absorção com o colesterol proveniente da dieta, resultando em níveis sanguíneos de colesterol mais baixos⁴. Por conta dessa propriedade, eles são adicionados a alguns alimentos como margarina, para diminuir as

⁴ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/phytosterol> Consultado em 26/9/2019.

concentrações plasmáticas de colesterol (RAS et al., 2013). No caso dos fitoesteróis ocorre, novamente, o uso de suplementação com doses supranutricionais e/ou farmacológicas e, por curtos períodos de duração, em estudos intervencionais. Jacobs (JACOBS et al., 2007) mostra como é difícil extrapolar os dados obtidos para uso em recomendações nutricionais ou na nutrição preventiva. Além disso, como mostra o mesmo autor em outra publicação (JACOBS, 2011), os estudos intervencionais são desenhados com uma abordagem farmacológica, e não nutricional (exemplo: crossover duplo cego, randomizado e controlado por placebo). Outra questão metodológica que merece atenção é que, em estudos nutricionais, é comum ter dois grupos, um teste e um controle e, observar os efeitos que diferem entre os dois (FARDET; ROCK, op. cit.). Além disso é mais comum estes estudos utilizarem participantes em "situações de risco" do que indivíduos saudáveis, para que seja aumentada a chance do resultado ser significativo.

No caso de estudos *in vitro* e com modelos animais a crítica é também de natureza metodológica. Os modelos animais são muito importantes para elucidação de mecanismos referentes a compostos isolados e podem também funcionar como base para estudos intervencionais em humanos. No entanto, a extrapolação dos dados encontrados nesses estudos para recomendações nutricionais em humanos parece não ser embasada de maneira satisfatória, as principais críticas segundo Fardet e Rock (op. cit) é que a mastigação dos animais (no geral roedores) é diferente da dos humanos, o que pode interferir na absorção e no metabolismo do alimento. Além disso, como citado acima, é comum nestes estudos o uso de doses supranutricionais, o que se distancia do que seria o consumo regular no dia a dia deste nutriente. Por fim, é testado somente o nutriente, e conforme já dito, essa abordagem reducionista exclui as interações que o nutriente em avaliação teria com os outros presentes na matriz alimentar.

Para estudos *in vitro*, o problema da extrapolação dos dados obtidos é semelhante. A exposição de uma cultura de célula a um composto desconsidera as interações que podem acontecer entre os compostos, já que células humanas em nenhuma situação fisiológica são expostas somente a um composto isolado,

mas na verdade a uma mistura heterogênea de substâncias. Como no estudo intervencional de J. Talvas (TALVAS et al., 2010), no qual foi comparado o efeito do licopeno isolado, de tomates vermelhos ou amarelos contendo licopeno e, de um grupo placebo, foi mostrado que a indução de genes procarcinogênicos era menor no soro enriquecido com a dieta do que com o licopeno isolado.

4.2. Holismo aplicado ao desenho de estudos para compostos bioativos, alimentos e padrões alimentares

O holismo aplicado a estudos de compostos nutricionais evidencia principalmente o conceito de sinergismo destes compostos na matriz alimentar (BLASA et al., 2011). No caso do potencial antioxidante de alguns compostos bioativos; R.K. Price e Fardet demonstram o potencial antioxidante, descoberto in vitro, de cereais enriquecidos com aleurona; no entanto, o resultado era inconclusivo quanto a extrapolação desse benefício para humanos (PRICE et al., 2012; FARDET et al., 2008). Ainda sobre os antioxidantes um outro problema levantado é a dosagem. H. Babich e J.D. Lambert mostraram, em estudos do potencial do polifenol, que compostos bioativos com potencial antioxidante se tornavam pró-oxidativos em doses maiores (supranutricionais; BABICH et al., 2011; LAMBERT et al., 2010). O estudo de Parker (PARKER et al., 2010) utilizou a técnica ORAC (resonância paramagnética eletrônica e capacidade de absorbância do radical de oxigênio) para investigar o potencial pró e anti-oxidante de vários compostos (por exemplo: ácido ascórbico, cafeico e p-cumarínico, urato, quercetina), além de sua capacidade de agir de forma sinérgica; os resultados mostraram que para diversos compostos o potencial antioxidante era maior quando estes estavam em certas combinações específicas. Ainda nessa linha, um estudo de Trombino avaliou o potencial antioxidante do ácido ferúlico (ácido fenólico presente em cereais integrais) em membranas microssomais do fígado de ratos ou em células intactas (NIH-3T3 fibroblastos), sozinho ou em combinação com b-caroteno, alfa-tocoferol e ácido ascórbico (TROMBINO et al., 2004). A conclusão dos autores foi que houve interações sinérgicas na ação antioxidante, o

que sugere que estes compostos podem cooperar entre si na proteção destas células expostas aos radicais livres.

O holismo aplicado aos alimentos também pode trazer contribuições importantes na forma como lidamos com eles. Primeiramente, o alimento não pode ser considerado como o conjunto de nutrientes e compostos fitoquímicos identificados por métodos analíticos. Devem ser vistos, antes, como matrizes alimentares com certas propriedades intrínsecas como interação entre componentes, estrutura física particular (tamanho de partícula, compatibilidade) e outras propriedades físico-químicas (capacidade de se ligar à água, porosidade); além disso, ainda que possuam composições semelhantes, os processos tecnológicos de cultivo, produção e armazenamento determinarão outras de suas propriedades nutricionalmente relevantes (CARNEIRO, 2003). O holismo preza pelas interações entre os compostos presentes na matriz alimentar. Assim, espera-se que diferentes combinações ou a falta delas entre os alimentos promova efeitos que podem ser aditivos, sinérgicos ou antagonistas. O estudo de Thompson (THOMPSON et al., 2006) atestou que a diversidade botânica é uma característica importante na determinação da atividade biológica de uma dieta rica em frutas e verduras, afirmando que é mais benéfico uma dieta com pequenas quantidades de uma maior variedade de compostos fitoquímicos do que o contrário. Outro estudo promovido por S. Wang (WANG et al., 2010) mostrou que combinações de frutas e legumes entre grupos alimentares diferentes apresentou maior efeito sinérgico do que na mesma interação dentro de um mesmo grupo alimentar.

Segundo Fardet e Rock (2014), desde 2000 estudos observacionais têm aumentado o foco em padrões alimentares em vez de focar em compostos isolados ou alimentos para o estudo da associação entre alimentação e risco de doenças. Além disso, alguns índices de abordagem holística têm sido criados com objetivo de caracterizar padrões alimentares positivos, como o Healthy Eating Index 2005 (YE et al., 2005), o Mediterranean Diet Score (TSIVGOULIS et al., 2013), o Recommended Food Score (YANG et al., 2013), o DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diet Score (WENGREEN et al., 2013), o

Alternative Healthy Eating Index and the A Priori Diet Quality Score (MURSU et al., 2013), e o American Heart Association Diet and Lifestyle Score (BHUPATHIRAJU et al., 2006).

Na pesquisa em humanos, as novas tecnologias de alto desempenho podem auxiliar em muito a abordagem holística da nutrição, ao facilitar estudos da resposta metabólica como um todo. São estas a genômica, a transcritômica, proteômica e metabolômica. O estudo metabolômico de A. Fardet (FARDET et al., 2007) avaliou o impacto do uso de catequina na metabolômica urinária de ratos alimentados com dieta rica em gorduras. Foram identificados cerca de 1000 variáveis afetadas pela dieta rica em lipídeos. Esse resultado mostra que, por meio destas novas técnicas, espera-se uma maior caracterização metabólica e menos restrição a um número de vias metabólicas conhecidas. O uso dessas tecnologias pode auxiliar a uma visão mais holística, ao caracterizar efeitos metabólicos a partir de padrões alimentares. Estes dados podem contribuir para o desenvolvimento de recomendações alimentares que se aproximam mais das necessidades fisiológicas.

5. DISCUSSÃO

Algumas questões podem ser pontuadas sobre os métodos de pesquisa abordados acima, com um foco em novas propostas. No caso da preferência por certas relações que são estudadas, é importante ressaltar que nenhum nutriente é intrinsecamente deletério ou benéfico a saúde e muitos dos alimentos, se ingeridos com moderação, não causam problemas: o consumo de carne não é deletério se feito com moderação, da mesma forma que a ingestão excessiva de fibras pode prejudicar o sistema digestivo. O estudo dessas relações se beneficiaria de estudos que não partam de uma correlação pressuposta. Estudos observacionais têm sido bem-sucedidos ao trazer correlações menos pautadas nos modelos reducionistas consolidados, como ao relacionar não apenas padrões dietéticos mas também estilos de vida com a prevalência de determinadas doenças crônicas (MANIOS et al., 2010 e YE et al., 2013). Estudos como estes são mais satisfatórios do que aqueles que privilegiam a associação de apenas um

grupo de alimentos, porque evitam a estigmatização daquele grupo; em vez disso, eles focam em um "padrão dietético" que inclui todos os grupos de alimentos, porém em proporções diferentes (número de porções por dia ou semana).

Quanto ao uso de indivíduos "sob risco" em vez de indivíduos saudáveis nos estudos em nutrição, Fardet e Rock (op.ct) sugerem a preferência por indivíduos saudáveis, pois a partir daí seria possível avaliar as variáveis fisiológicas que não se alteram após uma intervenção nutricional. Estudar os efeitos comuns que ocorrem independentemente da intervenção nutricional e do histórico genético do participante, buscando bases gerais em vez de generalizar a partir de um resultado encontrado em um pequeno grupo, atende aos interesses da nutrição preventiva e da busca por melhores recomendações nutricionais para a população. Segundo Jacobs e Tapsell, "a nutrição preventiva não é farmacologia, assim como compostos alimentares não são medicamentos" (2007), indicando a necessidade de um novo consenso quanto ao desenho de estudos intervencionais sobre alimentos em humanos.

Já no que diz respeito às considerações dos modelos *in vitro* e em animais para a nutrição, seria importante aproximar o cenário experimental de um cenário fisiológico. Isso poderia ser feito expondo essas culturas de células a um coquetel de compostos (assemelhando-se ao alimento ingerido ou aos metabólitos produzidos em sua ingestão), abordagem que já tem sido utilizada, por exemplo, em (Aronson WJ et al., 2010), onde foi avaliado o impacto de dietas na proliferação de células cancerígenas da próstata.

5.1. Propostas para além do reducionismo

A abordagem reducionista prioriza o estudo de partes da dieta, ao invés do todo, ou componentes isolados de alimentos, em vez, por exemplo, de hábitos alimentares. No entanto, ainda há muito a se descobrir na relação entre dieta e saúde. As limitações do método reducionista, além do reconhecimento de que o todo é maior do que a soma de suas partes, traz ao conhecimento outras abordagens epistemológicas, como o holismo, e novos métodos de pesquisa

como a transdisciplinaridade. (HOFFMANN, 2010) Muitas questões são postas hoje sobre as complexas interações que ocorrem para determinar um fenótipo, assim como as ciências básicas veem que é necessário entender metabolismo e regulação metabólica para entender como eventos moleculares se traduzem propriamente em "vida".

Muitas perguntas importantes têm resposta nessa abordagem integracionista, por exemplo: como explicar um fenótipo uma vez que se tenha o genótipo? Quais são os efeitos no metabolismo ao se deletar ou modificar a expressão de um gene? Como planejar um fármaco que module metabolismo? Como comportamento modifica o fenótipo? É necessário entender como a nutrição modula a homeostase a partir dos mecanismos bioquímicos e mecanismos genéticos. A partir dessa abordagem, compreendemos que a expressão genética é regulada por interações com os nutrientes no nível dos tecidos, e estes tecidos são modulados pelas interações dos órgãos. A abordagem que busca integrar as moléculas ao metabolismo é só uma primeira etapa do processo, que eventualmente deve evoluir para integrar metabolismo e comportamento.

Uma outra alternativa que vem a ser adicionada às novas abordagens é a transdisciplinar. Monodisciplinaridade refere-se à pesquisa restrita a um campo de uma disciplina, na qual os pesquisadores compartilham os mesmos objetos de estudo e os mesmos paradigmas, utilizando metodologias parecidas (JUDGE, 1991; SALTER; HEARN, 1996). Esta é ainda a situação quando algumas disciplinas colaboram em programas de pesquisa, porém sem integração de conceitos, epistemologias ou metodologias, sendo que a integração das disciplinas ocorre somente no cruzamento de resultados. Já a interdisciplinaridade também envolve a colaboração de disciplinas, porém os conceitos, metodologias e epistemologias são divididos e integrados, resultando em enriquecimento para as disciplinas envolvidas; neste caso níveis diferentes de integração podem ocorrer (GIBBONS et al., 1994; SALTER; HEARN, 1996).

Porém a transdisciplinaridade vem da crescente necessidade de trazer aplicabilidade à pesquisa acadêmica e a demanda por novas formas holísticas de conhecimento. As principais características da pesquisa transdisciplinar são:

abordagem holística e integral, foco sobre o nível das populações, reconhecimento de contextos complexos de múltiplos agentes (científicos e sociais), integração de conhecimento a partir de fontes científicas e não científicas (ver abaixo), contínua avaliação da qualidade dos critérios de pesquisa como a consistência, adequação empírica, aplicabilidade e adequação ao contexto. Flinterman (2001) define o conceito de transdisciplinaridade como uma forma específica de interdisciplinaridade, na qual os limites entre diferentes disciplinas científicas é transcendido e o conhecimento e perspectivas de disciplinas científicas e também não científicas é integrado. Porém, isso não significa que o conhecimento em questão não é científico, sendo na verdade, um dos maiores desafios da transdisciplinaridade é como um conhecimento "não científico" pode ser validado e integrado em um resultado científico. Este conhecimento pode ser entendido como o conhecimento tradicional, característicos de grupos étnicos, religiosos ou de raízes culturais fortes. Como a nutrição é uma disciplina com interface social muito grande, estes conhecimentos de fora da academia precisam ser levados em conta ainda mais do que em outras disciplinas.

Por fim, um enfoque importante que deve ser dado de modo a mudar os paradigmas da pesquisa em nutrição se refere à sinergia dos alimentos. Os alimentos são o resultado complexo de um processo evolutivo não aleatório (JACOBS, 2011) e, por isso, não podem ser vistos apenas como o conjunto de nutrientes e outras substâncias bioativas, mas como um sistema integrado. Além disso, essa perspectiva traz consigo a necessidade de políticas em saúde que a abracem, pois, a nível de população e recomendações nutricionais, a comida (e sua combinação em padrões alimentares) é a instância principal, e não os nutrientes isolados. As seguintes recomendações são dadas por Messina (2001), para que o foco dos estudos seja na sinergia dos alimentos e nas recomendações nutricionais:

- Além do estudo de nutrientes em sistemas simples, avaliar também como estes componentes interagem uns com os outros;
- Comparar o efeito dos compostos isolados com a matriz da qual ele foi extraído e também com o alimento;

- Novas tecnologias no campo da genética devem ser utilizadas para estudar o impacto de compostos isolados, e em interação com matrizes celulares e moleculares mais complexas, objetivando entender melhor as bases das interações dos compostos em processos biológicos;
- Aumento de investimento em estudos intervencionais que envolvam múltiplas mudanças dietéticas;
- Inclusão na análise de alimentos e de padrões dietéticos em relação ao risco de doenças, por parte dos estudos epidemiológicos;
- Os pesquisadores e profissionais das sociedades de nutrição devem focar a sua comunicação com a mídia na natureza complexa das dietas e na importância da sinergia dos alimentos e dos padrões alimentares, assim como em seus treinamentos para jornalistas e comunicadores em geral.

6. CONCLUSÕES

Como previamente discutido, a abordagem reducionista tem levado a equívocos conceituais importantes que têm implicação direta sobre como é feita a pesquisa em nutrição, sobre a direção em que são feitos os esforços e sobre as recomendações nutricionais que surgem dos resultados. Essa abordagem levou o público em geral a associar um alimento a um único nutriente (ex: carne é proteína; laticínio é cálcio; frutas/vegetais são fibras/vitaminas/minerais) e essa associação simplista levou à classificação de alguns alimentos ou grupos como deletérios, levando a controvérsia e debates sobre estes. Além disso, essa abordagem contribuiu para a maior comercialização de suplementos alimentares, nutracêuticos, dentre outros produtos, mesmo que ainda não seja claro o impacto a longo prazo de sua ingestão: para além da falta de dados que apoiem essa previsão, seu uso não se restringe à sua indicação primeira, que é atender a indivíduos com dietas desbalanceadas ou desprovidas de algum composto (fibras, minerais, vitaminas), e estende a todo o público.

Adicionalmente, o desenho dos estudos sobre nutrição preventiva, ao utilizar uma abordagem farmacológica, levou à ideia de que os alimentos têm um papel em curar ou corrigir doenças crônicas, quando na verdade a sua

contribuição é preventiva e na manutenção da saúde. A abordagem molecular foi muito bem sucedida ao ser utilizada para o tratamento de deficiências nutricionais, que acometiam principalmente países subdesenvolvidos, como por exemplo a suplementação com proteínas, minerais (ferro e zinco) e vitaminas (Vitamina A, folatos e vitamina D), mas ela deve ser somente uma primeira etapa das pesquisas, norteando quais vias e compostos devem ser estudados, para que, quando o objetivo se tornar a obtenção de recomendações nutricionais para a população, utilizar-se mais o holismo como metodologia.

O holismo reconhece as complexas interações que existem entre os fenômenos; para essa perspectiva, é importante o lugar que homem ocupa no mundo, em um sentido social. Assim, busca-se reconhecer a integração entre problemas nos níveis do organismo (saúde, expectativa de vida), econômico e social (acessibilidade dos alimentos), e ambiental (respeito pelas outras pessoas, animais e a natureza como um todo). Essa última dimensão, em especial, traz as implicações que a abordagem holística tem para a sustentabilidade e sua preocupação com a preservação da biodiversidade interespecies. O foco que a abordagem reducionista dá a certos compostos presentes nos alimentos tem levado ao aumento da produção de variedades que possuem estes compostos em maior quantidade, em detrimento das variações que possuem menos, mas é mais fácil alcançar uma dieta balanceada ingerindo uma grande variedade de alimentos, do que ingerir uma pequena variedade e complementá-la com suplementação nutricional, pois nesta são perdidos os processos que decorrem da ingestão do alimento como um todo (sinergismo, interações desconhecidas, nutrientes não descritos que também contribuem, dentre outros). Em suma, conforme Ströhle e Döring (2010), uma alternativa ao reducionismo não é um anti-reducionismo, mas sim um reducionismo moderado, aliado a outras alternativas de pesquisa disponíveis.

Por fim, Peltó e Freake (2003) fornecem orientações emergentes para nutrição com foco em uma abordagem integradora e social, como o foco em estudos que associem determinantes sociais a padrões alimentares; o uso de modelos integrados para determinantes sociais; desenvolvimento de modelos

integrados das interações sociais e biológicas; um foco nos benefícios obtidos por meio das recomendações nutricionais; o estudo da formação das políticas de nutrição; a maior participação de grupos não acadêmicos nos processos de pesquisa. Essas orientações trazem a necessidade de grupos de pesquisa multidisciplinares que entendam as abordagens, as técnicas, conceitos e vocabulários utilizados nestes novos modelos de pesquisa.

7. BIBLIOGRAFIA

AFMAN, L.; MULLER, M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. **Journal of the American Dietetic Association**, vol. 106, pp. 569–576, 2006.

ALBANES, D. et al. A-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: effects of base-line characteristics and study compliance. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 88, pp. 1560–70, 1996.

ARONSON, W.J. et al. Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. **Journal of Urology**, vol. 183, pp. 345–50, 2010.

BABICH, H. et al. Research strategies in the study of the pro-oxidant nature of polyphenol nutraceuticals. **Journal of Toxicology**, vol. 2011, pp. 1-12, 2011.

BHUPATHIRAJU, S.S. et al. Adherence to the 2006 American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations for cardiovascular disease risk reduction is associated with bone health in older Puerto Ricans. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 98, pp. 1309-16, 2013.

BJELAKOVIC, G. et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, vol. 3, 2012.

BLASA, M. et al. The cellular antioxidant activity in red blood cells (CAA-RBC): a new approach to bioavailability and synergy of phytochemicals and botanical extracts. **Food Chemistry**, vol.125, pp. 685–91, 2011.

CARNEIRO, H. **Comida e sociedade: uma história da alimentação**. São Paulo: Elsevier Editora, 2003.

CHEN X.; HUANG Y.; CHENG, H.G. Lower intake of vegetables and legumes associated with cognitive decline among illiterate elderly Chinese: a 3-year cohort study. **Journal of Nutritional Health Aging**, vol. 16, pp. 549–52, 2012.

FARDET, A.; BOIRIE, Y. Associations between food and beverage groups and major diet-related chronic diseases: an exhaustive review of meta/pooled analyses and systematic reviews. **Nutrition Reviews**, vol. 72 (12), pp. 741-62, 2014.

FARDET, A.; ROCK, E. Toward a new philosophy of preventive nutrition: from a reductionist to a holistic paradigm to improve nutritional recommendations. **Advances in Nutrition**, Vol. 5 (4), pp.430-46, 2014a.

FARDET, A.; ROCK, E. The search for a new paradigm to study micronutrient and phytochemical bioavailability: from reductionism to holism. **Medical Hypotheses**, vol. 82, pp. 181–6, 2014b.

FARDET, A.; ROCK, E.; RÉMÉSY, C. Is the in vitro antioxidant potential of whole-grain cereals and cereal products well reflected in vivo? **Journal of Cereal Science**, vol. 48, pp. 258–76, 2008.

FARDET, A., et al. A liquid chromatography-quadrupole time-of-flight (LC-QTOF)-based metabolomic approach reveals new metabolic effects of catechin in rats fed high-fat diets. **Journal of Proteome Research**, vol. 7, pp. 2388–98, 2008.

FLINTERMAN, F. et al. Transdisciplinarity: the new challenge for biomedical research. **Bulletin of Science, Technology and Society**, Vol. 21 (4), 253-66, 2001.

GIBBONS, M. et al. The new production of knowledge|the dynamics of science and research in contemporary societies. London: Sage, 1994.

The Giessen Declaration. **Public Health Nutrition**, vol. 8 (6A), pp. 783-6, 2005.

HEGSTED, D.M. A look back at lessons learned and not learned. **Journal of Nutrition**, vol. 124, pp. 1867-1870, 1994.

HERCBERG, S. et al. The SU.VI.MAX study—a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. **Archives of Internal Medicine**, vol. 164, pp. 2335–42, 2004.

HOFFMANN, I. Transcending reductionism in nutrition research. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 78 (3), pp. 514S-516S, 2003.

IOANNIDIS, J. P. Genetic and molecular epidemiology. **Journal of Epidemiology and Community Health**, vol. 61, pp. 757–758, 2007.

JACOBS, D.R.; TAPSELL, L.C. Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. **Nutrition Reviews**, vol. 65, pp. 439–50, 2007.

JACOBS, D.R.; TAPSELL, L.C.; TEMPLE, N. Food synergy: the key to balancing the nutrition research effort. **Public Health Review**, vol. 33, pp. 507–29, 2011.

JUDGE, A. Metaphors as transdisciplinary vehicles of the future. Paper presented at the Conference on Science and Tradition, Paris, France, 1991. Disponível em www.uia.org/uiadocs/transveh.htm

KLEIN, E.A. et al. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). **Journal of the American Medical Association**, vol. 306, pp. 1549–56, 2011.

LAMBERT, J.D.; ELIAS, R.J. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, vol. 501, pp. 65–72, 2010.

LONN, E. et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, vol. 293 (11), pp. 1338-47, 2005.

MANIOS, Y. et al. Development of a lifestyle-diet quality index for primary schoolchildren and its relation to insulin resistance: the Healthy Lifestyle-Diet Index. **European Journal of Clinical Nutrition**, vol. 64, pp. 1399–406, 2010.

MENTE, A. et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. **Archives of Internal Medicine**, vol. 169, pp. 659-69, 2009.

MESSINA, M. et al. Reductionism and the narrowing nutrition perspective: time for reevaluation and emphasis on food synergy. **Journal of the American Dietetic Association**, 101 (12), pp. 1416-19, 2001.

MURSU, J. et al. Diet quality indexes and mortality in postmenopausal women: the IOWA Women's Health Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 98, pp. 444-53, 2013.

NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F.. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. Vol. 28 (3), pp. 256-60, 2016.

OMENN, G.S. et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, vol. 334, pp. 1150–5, 1996.

OSGANIAN, S.K. et al. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. **Journal of the American College of Cardiology**, vol. 42, pp. 246–52, 2003.

PARKER, T.L. et al. Evaluation of synergistic antioxidant potential of complex mixtures using oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and electron paramagnetic resonance (EPR). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 58, pp. 209–17, 2010.

PELTO, G.H.; FREAKE, H.C. Social research in an integrated science of nutrition: future directions. **The Journal of Nutrition**, vol. 133 (4), pp. 1231-4, 2003.

PRICE, R.K. et al. Total phenolics and antioxidant potential in plasma and urine of humans after consumption of wheat bran. **Cereal Chemistry**, Vol. 85, pp. 152–7, 2008.

PRICE, R.K. et al. Evaluation of the effect of wheat aleurone-rich foods on markers of antioxidant status, inflammation and endothelial function in apparently healthy men and women. **British Journal of Nutrition**, vol. 08, 1644–51, 2012.

RAS, R.T. et al. Consumption of plant sterol-enriched foods and effects on plasma plant sterol concentrations—a meta-analysis of randomized controlled studies. **Atherosclerosis Journal**, vol. 230, pp. 336–46, 2013.

RICCIONI, G. et al. Carotenoids and Vitamins C and E in the prevention of cardiovascular disease. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, vol. 82, pp. 15–26, 2012.

SALTER, L.; HEARN, A. **Outside the lines: Issues in interdisciplinary research**. Montréal: McGill-Queen's University Press, 1996.

SCHREIER, P.; HUMPF, H.-U. Food and nutrition: focus on the molecular level. **Molecular Nutrition and Food Research**, vol. 48, 239–241, 2004.

SCRINIS G. **Nutritionism: the science and politics of dietary advice**. New York: Columbia University Press, 2013.

STRÖHLE, A.; DÖRING, F. Molecularization in nutritional science a view from philosophy of science. **Molecular Nutrition and Food Research**, vol. 54 (10), 1385-404, 2010.

TALVAS, J. et al. Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostatic cells. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 91, pp. 1716–24, 2010.

THOMPSON, H.J. et al. Dietary botanical diversity affects the reduction of oxidative biomarkers in women due to high vegetable and fruit intake. **Journal of Nutrition**, vol. 136, pp. 2207–12, 2006.

TROMBINO, S. et al. Antioxidant effect of ferulic acid in isolated membranes and intact cells: Synergistic interactions with α -tocopherol, β -carotene, and ascorbic acid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 52, pp. 2411–20, 2004.

TSIVGOULIS, G. et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. **Neurology**, vol. 80, pp. 1684-92, 2013.

ZEISEL, S. H. et al. Nutrition: a reservoir for integrative science. **Journal of Nutrition**, vol. 131 (4), pp. 1319-1321, 2001.

ZEMPLINI, J.; DANIEL, H.; BROZYNA, E. A. **Molecular Nutrition**. Oxfordshire: CABI Publishing, 2003.

WANG, S. et al. Synergistic, additive, and antagonistic effects of food mixtures on total antioxidant capacities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 59, pp. 960–8, 2011.

WEENGREEN, H. et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension– and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 98, pp. 1263–71, 2013.

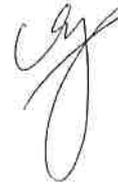
YANG, Y. et al. Diet quality scores and cognitive function in older adults. **Annals of Nutrition and Metabolism**, vol. 63, pp. 589-90, 2013.

YE X. et al. Mediterranean diet, healthy eating index 2005, and cognitive function in middle-aged and older Puerto Rican adults. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, vol. 113, pp. 276–81, 2013.

Gabielle

27/09/2019

Data e assinatura do aluno(a)



27/09/2019

Data e assinatura do orientador(a)