

NUTRIÇÃO FUNCIONAL: PRINCÍPIOS E APLICAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA

FUNCTIONAL NUTRITION: PRINCIPLES AND CLINICAL PRACTICE APPLICATION

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

Neiva Souza^{1,2*}; Ana Beatriz Baptistella^{1,2}; Valéria Paschoal^{1,2}; Andreia Naves^{1,2}; Nayara Massunaga³; Renata Carnauba^{1,2}; Gilberti Hubscher⁴

¹ Universidade Cruzeiro do Sul,
Rua Galvão Bueno, n.º 868,
01506 000 Liberdade, São Paulo, Brasil

² VP Centro de Nutrição Funcional,
Rua Carlos Petitt, n.º 287 Têrreo,
04110 000 Vila Mariana, São Paulo, Brasil

³ Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Setor de aterosclerose, lípidos e biologia vascular,
Rua Loeffgren, n.º 1350, 04040 001 Vila Clementino, São Paulo, Brasil

⁴ Universidade Federal de Santa Maria – UFSM Professor PhD Human Nutrition – Department of Food Science and Technology,
Av. Roraima, n.º 1000, 97105 900 Camobi, Santa Maria, Brasil

*Endereço para correspondência

Neiva Souza
Rua Carlos Petitt, n.º 287 Têrreo,
04110 000 Vila Mariana, São Paulo, Brasil
neiva.souza@vponline.com.br

Histórico do artigo:

Recebido a 21 de fevereiro de 2016
Aceite a 30 de dezembro de 2016

RESUMO

A importância da alimentação é descrita há vários séculos. A nutrição, pelo adequado suporte nutricional, pode restabelecer o equilíbrio entre os sistemas orgânicos ao reduzir os riscos de doenças. A nutrição funcional compreende a relação entre estes diferentes sistemas ao avaliar sinais e sintomas de acordo com a individualidade bioquímica do paciente. O objetivo deste trabalho foi descrever e discutir conceitos da nutrição funcional e apresentar resultados de 13 pacientes com intervenção nutricional por 30 dias baseada nestes conceitos, ressaltando sua aplicabilidade na prática clínica nutricional. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline (via PubMed) e Lilacs, em sites institucionais e em livros relacionados ao tema por meio dos termos de indexação. A nutrição funcional, ao incorporar a relação entre a fisiologia, fatores emocionais, cognitivos e estruturais, e considerar aspectos genotípicos e bioquímicos individuais, traz uma prática avançada em avaliação, diagnóstico, tratamento e monitoramento nutricional utilizando ferramentas práticas e personalizadas, com o objetivo de promover saúde como vitalidade positiva. Pela escassez de publicações sobre a nutrição funcional, mais ensaios clínicos e estudos populacionais são necessários para evidenciar resultados com esta abordagem em que todos os pacientes tiveram sua glicemia, colesterol total, LDL-colesterol e triglicédeos diminuídos em um curto período de tempo.

PALAVRAS-CHAVE

Alimento, Cortisol, Doenças crónicas e padrão dietético, Nutrição funcional, Nutriente, Saúde e nutrição, Sistemas biológicos, Stress psicológico

ABSTRACT

The importance of food is described for centuries. Nutrition, through proper nutritional support, can restore the balance between body systems, reducing the risk of diseases. Functional nutrition understands the relationship between these different systems, evaluating signs and symptoms according to the biochemical individuality of the patient. The objective of this review is describe and discuss concepts of functional nutrition, and shows the results of 13 patients with nutritional intervention for 30 days based in these concepts, highlighting the applicability in nutritionist's clinical practice. The literature search was conducted in Medline (via PubMed) and Lilacs, institutional sites and books related to the topic through index terms listed below. Functional nutrition incorporate the relationship between physiology, emotional factors, cognitive and structural considering genotype and biochemical individual aspects, brings an advanced practical assessment, diagnosis and nutritional treatment and monitoring, using practical and customized tools, in order to promote health and positive vitality. Considering of the scarcity of publications about functional nutrition, more clinical trials and population research are needed to evidence results with this approach, in which all patients had their blood glucose, cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides decreased in a short period of time.

KEYWORDS

Food, Cortisol, Chronic diseases and dietary pattern, Functional nutrition, Nutrient, Health and nutrition, Biological systems, Psychological stress

INTRODUÇÃO

A importância do alimento e sua relação com a saúde humana é descrita desde a antiguidade. No decorrer dos séculos, a ciência da medicina identificou diversas doenças associadas a deficiências nutricionais (1-4), dentre as quais as doenças crónicas não transmissíveis (DCNT) (5), que são agravadas por modificações no padrão dietético (6), redução da atividade física (7), stress e distúrbios emocionais (8,9), interferindo no funcionamento dos sistemas orgânicos

(5,6,10-16). Atualmente o cuidado no suporte nutricional, além de nutrir as células adequadamente, envolve o equilíbrio em fatores como stress, distúrbios emocionais, exposição a poluentes, pesticidas e substâncias sintéticas, fornecendo nutrientes e compostos bioativos envolvidos na modulação dos sistemas orgânicos de defesa e eliminação (19,20). Estes mecanismos manifestam-se por meio de sinais e sintomas, vieses importantes a serem observados na prática clínica. Nesse sentido, uma área de

conhecimento da ciência da nutrição, definida como nutrição funcional, busca compreender de maneira científica e integrativa a relação entre os diferentes sistemas do organismo. O cerne está na avaliação das causas, manifestadas por sinais e no âmbito da individualidade bioquímica, a qual objetiva restabelecer o equilíbrio fisiológico, estrutural e emocional.

OBJETIVOS

A presente revisão bibliográfica, de caráter narrativo, teve por objetivo descrever e discutir conceitos da nutrição funcional, compreendendo a importância e a aplicabilidade das interconexões metabólicas na prática clínica em nutrição para alcançar a saúde como vitalidade positiva com base na individualidade bioquímica e na integração entre os sistemas orgânicos, e apresentar dados de pacientes ambulatoriais com intervenção nutricional baseada nos princípios da nutrição funcional.

METODOLOGIA

Para contextualizar os conceitos e princípios da nutrição funcional foi realizada uma busca bibliográfica no período entre dezembro de 2015 e julho de 2016, através das bases de dados Medline (via PubMed) e Lilacs, dos sites institucionais da Organização Mundial da Saúde (OMS), do *Institute for Functional Medicine* (IFM) e do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional (IBNF) e em livros relacionados ao tema por meio dos termos de indexação: food, nutrient, health AND nutrition, functional nutrition, chronic diseases AND dietary pattern, biological systems, cortisol, psychological stress.

O estudo de caso teve delineamento exploratório-descritivo e incluiu 13 pacientes, homens e mulheres (18-54 anos) atendidos em ambulatório, mediante aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Cruzeiro do Sul n.º 168/2009. A metodologia envolveu aplicação de anamnese completa, aferição do peso (kg) e altura (m), utilizando balança eletrônica e estadiômetro, conforme os procedimentos descritos por Gordon, Chumlea e Roche (21); cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC; kg/m²) e classificação conforme critérios da OMS (22); mensuração das circunferências de abdômen (CA) com fita métrica, na região de maior circunferência (23). Os resultados dos exames laboratoriais de glicemia de jejum, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicérides (TG) foram precedentes à intervenção, os quais fizeram parte da rotina médica de cada paciente, e após 30 dias de intervenção nutricional foram provenientes de exames laboratoriais solicitados na consulta inicial. A intervenção ocorreu por 30 dias e, decorrido este período, os mesmos foram novamente avaliados. Os dados são expressos em média ± desvio padrão. Todos os resultados dos pacientes foram analisados por variância (ANOVA) de teste de tukey. Foram consideradas diferenças estatísticas quando $p < 0,05$.

Nutrição funcional: conceitos

A nutrição funcional é uma área de conhecimento da nutrição baseada na perspectiva da medicina funcional (24). O termo “funcional” aplica-se à manifestação de mudanças em processos fisiológicos básicos que refletem sintomas de duração, intensidade e frequência aumentadas, ou seja, não se resume apenas a doenças de origem conhecida, mas alterações precoces nas funções orgânicas que podem evoluir para doenças crônicas ao longo da vida (25). Os conceitos da nutrição funcional abrangem genética, intervenção clínica por meio da biologia em sistemas e a compreensão da influência de fatores ambientais e de estilo de vida no surgimento e progressão da doença (26).

Dessa forma, a nutrição funcional, como uma ciência integrativa fundamentada em evidências científicas, incorpora a interação entre

os sistemas orgânicos por meio da relação entre a fisiologia, fatores emocionais, cognitivos e aspectos estruturais, no ato de avaliar aspectos genotípicos e bioquímicos individuais. Na prática clínica, objetiva aplicar condutas personalizadas para equilibrar funcional e nutricionalmente o organismo e modular respostas frente ao genótipo e a diferentes fatores que predisponham desequilíbrios e doenças, promovendo a saúde como vitalidade positiva (27).

Princípios da nutrição funcional

As condutas da nutrição funcional são norteadas pelos seguintes princípios básicos (24,27):

1. Individualidade bioquímica: princípio base para a terapia nutricional funcional, caracterizado por um conjunto de fatores genéticos, fisiológicos e bioquímicos individuais que orquestra o funcionamento do organismo e as necessidades nutricionais, as quais interagem com fatores ambientais (incluindo hábitos alimentares, toxinas, poluentes, stress mental e atividade física). Assim, cada indivíduo apresenta uma necessidade ou deficiência nutricional específica, que podem ser determinadas pela avaliação de sinais e sintomas que o mesmo apresenta ou pelo meio ambiente ao qual está exposto;
2. Tratamento centrado no paciente: o foco do tratamento nutricional funcional é centrado no paciente e não na doença, uma vez que é considerada a inter-relação entre os sistemas orgânicos e a influência sofrida por fatores ambientais, socioeconômicos, emocionais, culturais, alimentares, bem como antecedentes individuais e familiares, utilização de medicamentos e prática de atividade física, indicando a individualidade dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Neste ponto, utiliza-se, conjuntamente, o sistema ATMs (*Antecedents, Triggers, and Mediators* – Antecedentes, Gatilhos e Mediadores) para a identificação dos desequilíbrios nutricionais e funcionais e subsequente obtenção do diagnóstico nutricional. Nesse sistema, os antecedentes incluem o histórico de vida e familiar (genético) do paciente; os gatilhos envolvem fatores que podem ser originários de stress físico, mental e oxidativo, traumas, radiação, lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) e micro-organismos; os mediadores são componentes que podem estar associados a disfunções do organismo, nominados como mediadores químicos (hormonas, neurotransmissores, citocinas, radicais livres), subatômicas (íons), cognitivos ou emocionais (crença em relação à doença, sentimento de medo, ansiedade), sociais e culturais (relações interpessoais profissionais e familiares);
3. Equilíbrio nutricional e biodisponibilidade de nutrientes: a absorção e a ação dos nutrientes em âmbito celular são dependentes não apenas da adequação da ingestão, mas também da razão de equilíbrio entre estes componentes – os quais agem em sinergismo dentro do organismo, da origem do alimento e sua forma de conservação e preparo, da forma química em suplementações, e, por fim, da condição absorptiva e/ou patológica e da necessidade nutricional individual;
4. Saúde como vitalidade positiva: segundo a OMS, saúde se refere ao perfeito estado de bem-estar físico, mental e social (28). O indivíduo deve ser avaliado como um organismo completo e tratado com o objetivo de modular os desequilíbrios existentes para restabelecer a relação positiva entre os sistemas, atingindo a saúde de forma plena, ou seja, com vitalidade positiva;
5. Inter-relações pela teia de interconexões metabólicas: as interconexões metabólicas caracterizam um modo que permite elencar as inter-relações entre todos os processos bioquímicos do organismo e entre o sistema ATMs, permitindo a identificação dos desequilíbrios metabólicos associados às condições clínicas apresentadas pelo paciente, favorecendo o desmembramento das bases funcionais destes distúrbios para o tratamento de suas causas.

Interconexões metabólicas

Para a compreensão da interconexão entre os diferentes sistemas orgânicos e de seu impacto sobre determinadas condições clínicas, a nutrição funcional utiliza uma configuração gráfica em forma de teia que representa as interconexões metabólicas, sendo uma ferramenta desenvolvida pelo IFM que esquematiza as complexas inter-relações entre estes sistemas, facilitando a caracterização dos desequilíbrios clínicos de forma a ampliar a visão sobre o paciente. Neste processo são identificados diversos fatores bioquímicos, neurológicos, emocionais, mentais, hormonais, imunológicos e físicos e como modificações nestes pontos podem influenciar direta ou indiretamente a interação entre os sistemas, refletindo ou não em distúrbios orgânicos. Ainda, considera-se o sistema ATMs, o padrão de sono e relaxamento, a prática de atividade física, aspetos nutricionais e de hidratação, stress e resiliência, bem como relacionamento e convívio (Figura 1) (25,27,28).

Assim, pode-se inferir que a utilização prática desta ferramenta amplia o diagnóstico nutricional do indivíduo, uma vez que permite a identificação dos principais pontos que direcionarão as condutas nutricionais dentro de um contexto que compreende a interconexão entre os sistemas orgânicos e suas vias metabólicas, considerando a condição clínica e a individualidade bioquímica do paciente para o restabelecimento do equilíbrio destes sistemas com a correção das possíveis deficiências nutricionais.

Ferramentas da nutrição funcional e tratamento nutricional

Além da aplicação da teia das interconexões metabólicas e de uma anamnese com abordagem de funcionamento orgânico associada a fatores endógenos e exógenos, a nutrição funcional ainda utiliza ferramentas específicas para a avaliação da ingestão alimentar (recordatório alimentar), da disbiose (desequilíbrio da microbiota intestinal), do processo de destoxificação, de hipersensibilidades alimentares, do equilíbrio ácido-base e de infecção fúngica (27), complementadas pela investigação genética (doenças e polimorfismos) e de exames laboratoriais para corroborar os sinais e sintomas

(29,30) apresentados. Estes dados direcionarão um plano alimentar individualizado e equilibrado em macronutrientes, micronutrientes e compostos bioativos indispensáveis para recuperação plena do paciente com vitalidade positiva (31).

O plano alimentar do paciente ainda engloba a aplicação de um programa denominado “6Rs” (Remover, Recolocar, Reinocular, Reparar, Reequilibrar e Reavaliar) (32), uma conduta focalizada na modulação dos desequilíbrios do trato gastrointestinal (TGI), diretamente relacionados com várias doenças sistêmicas (33). Este programa sumariza interconexões bioquímicas e fisiológicas associadas ao TGI, direcionando (32): a remoção de patógenos, alérgenos alimentares, xenobióticos, poluentes e fatores estressantes; o suporte para recolocar ácido clorídrico, enzimas digestivas, fatores intrínsecos e fibras, e para reinocular probióticos e prebióticos; a reparação da mucosa gastrointestinal com dieta não irritativa e hipoalérgica e com nutrientes envolvidos na restauração da função celular; o reequilíbrio de hábitos saudáveis, com suporte para restaurar a homeostase do paciente; e, por fim, a reavaliação dos objetivos traçados e alcançados e das condutas nutricionais, garantindo a manutenção de saúde plena.

Quando necessário, são prescritas suplementações nutricionais para complementar o plano alimentar, respeitando as necessidades individuais do paciente, a biodisponibilidade e interação entre os nutrientes (34), a legislação vigente e os princípios da *Dietary Reference Intake* (DRI) (35).

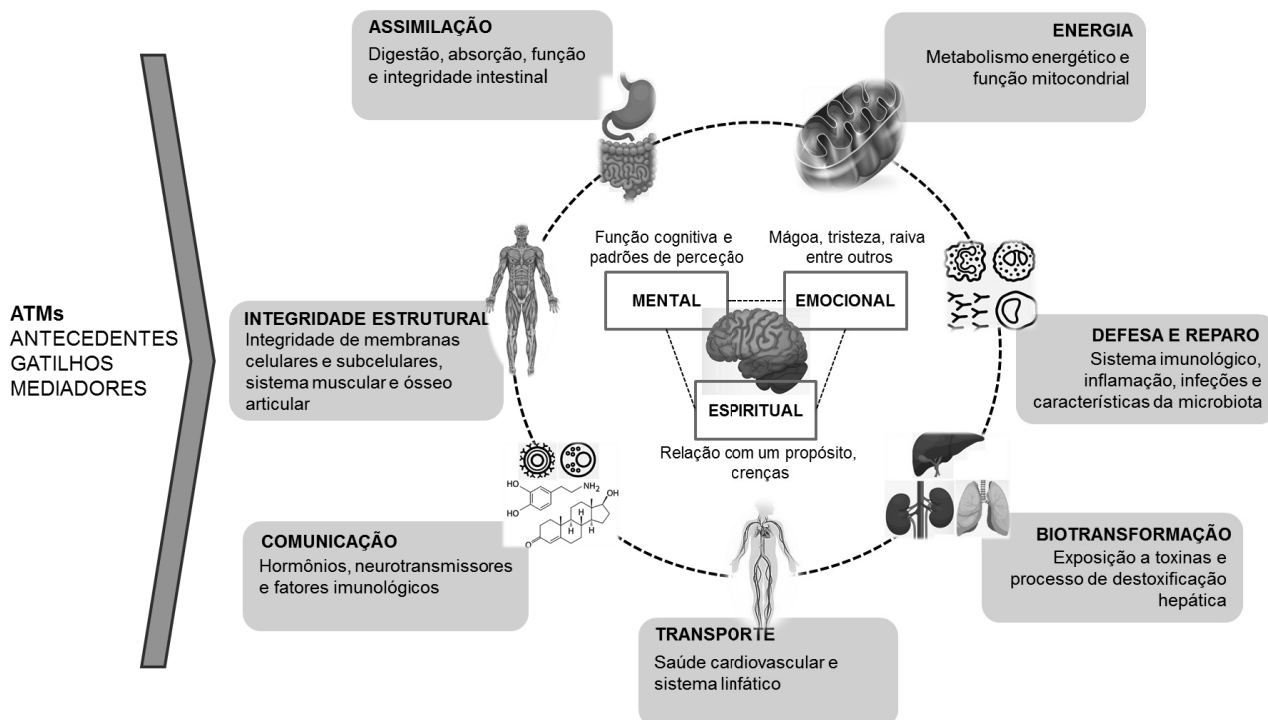
Estudo de caso: intervenção nutricional baseada nos princípios da nutrição funcional

Os pacientes foram acompanhados por 30 dias, sendo submetidos a um tratamento nutricional baseado nos princípios e conceitos da nutrição funcional anteriormente referidos. Os parâmetros bioquímicos de glicemia, CT, LDL-colesterol, HDL-colesterol, TG e antropométricos de peso, IMC, circunferência abdominal foram mensurados antes e após o tratamento nutricional (Tabela 1).

O tratamento nutricional dos pacientes, baseado nos princípios e conceitos da nutrição funcional citados anteriormente, entre os quais

Figura 1

Sistemas orgânicos e interconexões metabólicas



a intervenção individualizada no contexto da sua história de vida, o meio onde vive, hábitos alimentares, presença de sinais e sintomas e necessidades nutricionais individuais (Figura 2), promoveu a diminuição da glicemia, CT, LDL-colesterol ($p \leq 0.05$) e de TG ($p < 0.01$) (Tabela 1). Quanto às medidas de peso, CA e cálculo de IMC, mensurados antes e após intervenção nutricional, não mostraram diferença estatística, mesmo com dados diminuídos, o que requer maior tempo de acompanhamento para estas variáveis (Tabela 1).

Marques et al. (36) em seu estudo de intervenção terapêutica aberto, com duração de 90 dias ($n=14$), corroboram alguns dos princípios da nutrição funcional ao mostrarem redução significativa de peso, IMC e medidas corporais (soma das dobras cutâneas, circunferências

Tabela 1

Varição de parâmetros bioquímicos antes e após o tratamento nutricional baseado nos princípios da nutrição funcional

PARÂMETRO	MÉDIA ± DP		p
	Pré	Pós	
Glicose (mg/dL)	114,8±28,9	100,3±17,5	0,05
Colesterol total (mg/dL)	204,0±32,1	179,8±29,3	0,05
LDL-c (mg/dL)	126,0±16,8	114,3±32,6	0,05
HDL-c (mg/dL)	55,0±12,9	51,9±13,9	0,06
Triacilglicerol (mg/dL)	187,3±30,6	110,0±42,1	0,01
Peso (kg)	79,6±15,7	77,0±15,3	0,07
IMC (kg/m ²)	29,6±3,8	28,9±3,7	0,09
CA (cm)	101,8±12,8	99,3±6,8	0,06

Diferença estatística $p \leq 0,05$
CA: Circunferência abdominal
IMC: Índice de massa corporal

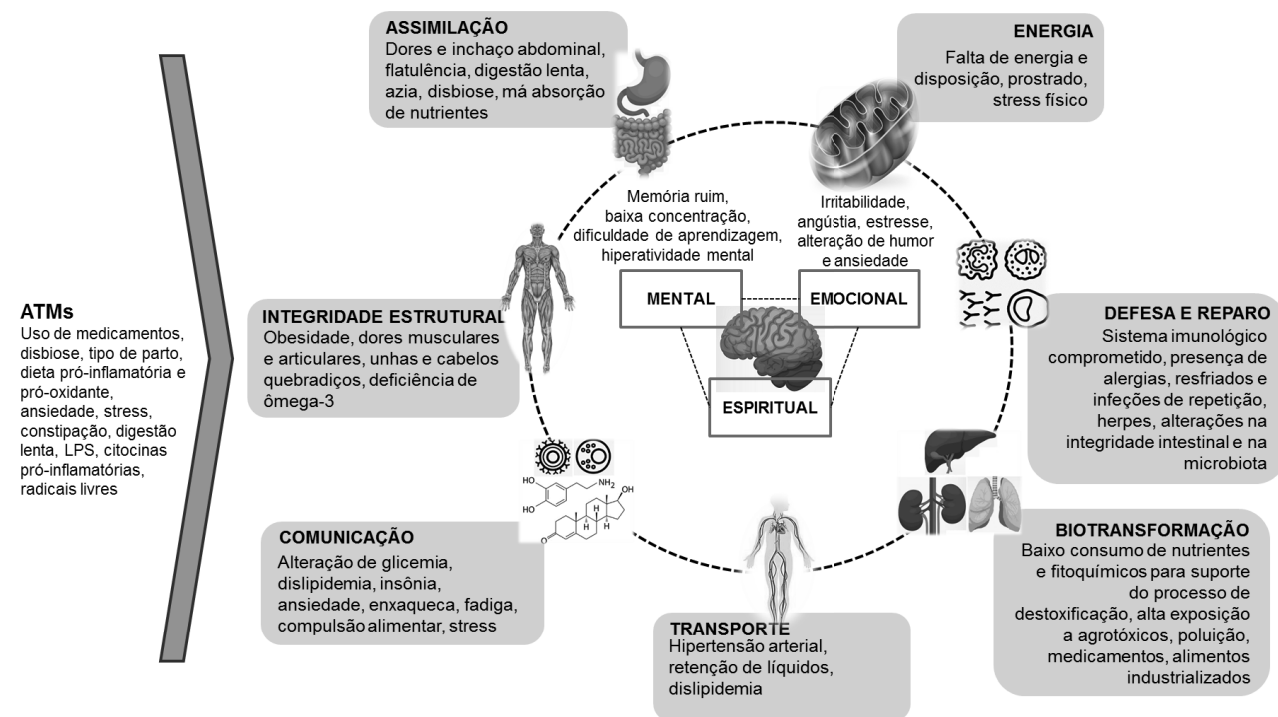
de cintura e abdômen, percentual de massa magra e gordura) com o seguimento de um padrão dietético baseado na manutenção do equilíbrio nutricional com a ingestão de alimentos frescos (predomínio de grãos integrais, proteínas animais e vegetais, verduras, legumes, frutas vermelhas e oleaginosas) juntamente com a redução no consumo de alimentos industrializados, com baixo teor de açúcar, doces, gorduras trans e saturadas, exclusão da ingestão de álcool.

ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES

O acometimento de pacientes com algum tipo de DCNT está associado a outros desequilíbrios como aumento da inflamação, alterações metabólicas, respostas autoimunes desordenadas, déficit energético e deficiências nutricionais, os quais podem estar relacionados a hábitos alimentares e estado nutricional. Neste sentido, é evidente que uma das principais causas para a maioria das DCNT se enquadra no estilo de vida do indivíduo, especialmente em relação às escolhas alimentares (37-39). Dentro desta perspectiva e considerando a teia das interconexões metabólicas, destaca-se o ponto central do indivíduo, no qual os aspetos mentais, emocionais e espirituais podem influenciar de maneira substancial o equilíbrio funcional de todos os sistemas orgânicos. Diferentes autores reportam um aumento na sobrecarga emocional e stress nos dias atuais (40, 41), condição que implica na desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e altera os níveis de cortisol (42, 43). A elevação crónica dos níveis desta hormona, por sua vez, poderá refletir em desequilíbrios sistêmicos. O sistema de defesa e reparo pode impactar negativamente sobre o microbioma intestinal humano e sistema imunológico, como consequência alterar respostas inflamatórias por meio do aumento de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-6 e TNF-alfa) (44), e interferir no sistema de energia por

Figura 2

Interconexões metabólicas dos principais sinais e sintomas relatados pelos pacientes incluídos no estudo de caso



A figura ilustra as interconexões metabólicas dos sinais e sintomas, com intervenção nutricional prescrita individualmente a cada paciente em estudo. Os princípios da nutrição foram reequilibrar os sistemas e restabelecer o funcionamento integrado e gerar saúde do indivíduo. Neste sentido, foram modificados padrões alimentares que estivessem contribuindo para o surgimento ou agravamento destes desequilíbrios, por meio do programa 6Rs e de um plano alimentar completo com a inclusão de diferentes alimentos preferencialmente naturais, de origem vegetal ou animal, com propriedades nutricionais e funcionais importantes para a modulação dos principais sinais e sintomas. Respeitando a individualidade dos antecedentes, gatilhos, mediadores, sinais e sintomas dos pacientes e as recomendações dietéticas vigentes, foram prescritas, quando necessárias, suplementações nutricionais de prebióticos e probióticos, para o restabelecimento das funções intestinais, vitaminas e minerais, para os sinais e sintomas associados principalmente aos pontos de integridade estrutural, energia, detoxificação e comunicação, e ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3, para os pontos de comunicação, integridade estrutural, defesa e reparo. A toda esta integralidade nominamos de nutrição funcional.

afetar vias bioquímicas envolvidas no metabolismo energético, defesa antioxidante e função mitocondrial, pontos relevantes na obesidade e síndrome metabólica (45). No sistema de assimilação, o stress e/ou sobrecarga emocional podem predispor distúrbios gástricos e intestinais com alteração de microbioma (46,47), ao prejudicar diretamente a digestão, absorção, disponibilidade de nutrientes e compostos ativos, aumentando os riscos de deficiências nutricionais; além disso, favorece a passagem de moléculas mal digeridas para o intestino e circulação sanguínea, impactando em reações imunológicas que podem prejudicar o sistema de integridade estrutural de ossos, articulações e músculos (27). Esta condição também pode comprometer o funcionamento hepático (47), interferindo no sistema de biotransformação e eliminação de xenobióticos, metais pesados, carcinógenos e toxinas, o que fragiliza as funções dos demais sistemas e acarreta maior susceptibilidade a doenças hepáticas, cancro, obesidade entre outras (48). O cortisol em níveis elevados, devido a sua capacidade de afetar diferentes vias bioquímicas, pode relacionar-se com o sistema de transporte por representar um risco cardiovascular (10) e, ainda, com o sistema de comunicação, desregulando a transmissão e a responsividade de componentes imunológicos, hormonais e neurotransmissores impactando sobre o controlo da mente e emoções (49, 50), formando um ciclo vicioso. Os resultados do estudo de caso apontaram que pacientes abordados desta forma alcançaram resultados de melhora com a intervenção de curto período de tempo. Portanto, fica evidente a importância de se considerar na avaliação e diagnóstico nutricional os aspetos inerentes à biologia de sistemas e à individualidade genética e bioquímica, pois permitem identificar os caminhos moleculares que levam à saúde ou à doença, direcionando o tratamento nutricional funcional, descrito anteriormente, para a obtenção da saúde como vitalidade positiva. Ao considerar a escassez de publicações sobre a nutrição funcional, mais ensaios clínicos e estudos populacionais precisam ser conduzidos para a confirmação dos resultados apresentados com esta abordagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weinstein, M.; Babyn, P.; Zlotkin, S. An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. *Pediatrics*. 2001; 108:3.
- Dignass, A.U.; Gasche, C.; Bettenworth, D. et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(3):211-22.
- Brock, J.F.; Hansen, J.D.; Howe, E.E. et al. Kwashiorkor and protein malnutrition; a dietary therapeutic trial. *Lancet*. 1955; 269(6886):355-60.
- Allgrove, J.; Shaw, N.J. A Practical Approach to Vitamin D Deficiency and Rickets. *Endocr Dev*. 2015; 28:119-33.
- World Health Organization. WHO Commission on Social Determinants of Health. Globalization, Food and Nutrition Transitions. WHO, 2007. Disponível em: http://www.who.int/social_determinants/resources/gkn_hawkes.pdf. Acesso em: 23/01/2016.
- World Health Organization. European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020. WHO, 2014. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/253727/64wd14e_FoodNutAP_140426.pdf. Acesso em: 23/01/2016.
- Ng, S.W.; Popkin, B.M. Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. *Obes Rev*. 2012; 13(8): 659-80.
- Kalia, M. Assessing the economic impact of stress-the modern day hidden epidemic. *Metabolism*. 2002; 51(6 Suppl 1): 49-53.
- Scott, K.A, Melhorn SJ, Sakai RR. Effects of Chronic Social Stress on Obesity. *Curr Obes Rep*. 2012; 1(1):16-25.
- Septoe, A.; Kivimäki, M. Stress and cardiovascular disease *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9: 360–370.
- Winning, A.; Glymour, M.M.; McCormick, M.C. et al. Psychological Distress Across the Life Course and Cardiometabolic Risk: Findings From the 1958 British Birth Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(14):1577-86.
- Casati, L.; Sendra, R.; Sibilia, V.; Celotti, F. Endocrine disruptors: the new players able to affect the epigenome. *Front Cell Dev Biol*. 2015; 3:37.
- Kabir, E.R.; Rahman, M.S.; Rahman, I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015; 40(1):241-58.
- Jin, J.; Yu, M.; Hu, C. et al. Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e110850.
- Jaishankar, M.; Tseten, T.; Anbalagan, N. et al. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*. 2014; 7(2):60-72.
- Lerner, A.; Matthias, T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(6):479-89.
- World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of communicable diseases 2013-2020. 2013. WHO. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 24/01/2016.
- Remely, M.; Stefanska, B.; Lovrecic, L. et al. Nutriepigenomics: the role of nutrition in epigenetic control of human diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(4):328-33.
- Parletta, N.; Milte, C.M.; Meyer, B.J. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(5):725-43.
- Kau, A.L.; Ahern, P.P.; Griffin, N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011; 474(7351): 327-36.
- Gordon, C.C.; Chumlea, W.C.; Roche, A.F. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman, T.G.; Roche, A.F.; Martorell, R. (eds.). *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, Illinois, Human Kinetics Books. 1988; 3-8.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 1998. Geneva: WHO.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2011. Brasília: Ministério da Saúde.
- Bland, J.S.; Liska, D.; Lukaczer, D. et al. *Clinical nutrition: a functional approach*. 2nd ed. Gig Harbor, WA: The Institute for Functional Medicine, 2004.
- Jones, D.S. *Textbook of Functional Medicine*. Gig Harbor, WA: The Institute for Functional Medicine, 2006.
- Institute for Functional Medicine. *The Functional Medicine Matrix in Practice*. 2016. Disponível em: <https://www.functionalmedicine.org/functiona-medicine-in-practice/matrixmodel>. Acesso em: 26/01/2016.
- Paschoal, V.; Naves, A.; da Fonseca, A.B.B.L. *Nutrição clínica funcional: dos princípios à prática clínica*. São Paulo: VP Editora, 2014.
- World Health Organization. Constitution of WHO. WHO, 1946. Disponível em: <http://www.who.int/about/mission/en>. Acesso em: 01/02/2016.
- Nakatani, K.; Mochiki, I. *Genomic Tests: From Basic Research to Clinical Practice*. Rinsho Byori. 2015; 63(3):377-83.
- Wahner-Roedler, D.L.; Chaliki, S.S.; Bauer, B.A. et al. Who makes the diagnosis? The role of clinical skills and diagnostic test results. *J Eval Clin Pract*. 2007; 13(3):321-5.
- Zhao, J. Nutraceuticals, Nutritional Therapy, Phytonutrients, and Phytotherapy for Improvement of Human Health: A Perspective on Plant Biotechnology Application. *Recent Pat Biotechnol*. 2007; 1(1):75-97.
- Institute for Functional Medicine (IFM). 2016. Disponível em: <https://www.functionalmedicine.org>. Acesso em: 26/01/2016.
- Flint, H.J.; Scott, K.P.; Louis, P. et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(10):577-89.
- Holst, B.; Williamson, G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Curr Opin Biotechnol*. 2008; 19(2):73-82.
- Paschoal, V.; Naves, A.; da Fonseca, A.B.B.L. *Nutrição clínica funcional: suplementação nutricional*. São Paulo: VP Editora, 2013.
- Marques, N.C.; Sternberg, F.; Bagatin, E. et al. Does A Controlled Diet Improve

- Cellulite? *International Journal of Nutrition*. 2016; 2 (Issue 1):25-37.
37. Organização Mundial da Saúde. *Dieta, Nutrição e Prevenção de Doenças Crônicas. Relatório de um Conjunto OMS / FAO Consulta de Especialistas*. Genebra: Organização Mundial de Saúde, 2003.
38. García-Calzón, S.; Zalba, G.; Ruiz-Canela, M. et al. Dietary inflammatory index and telomere length in subjects with a high cardiovascular disease risk from the PREDIMED-NAVARRA study: cross-sectional and longitudinal analyses over 5 y. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(4):897-904.
39. Béliveau, R.; Gingras, D. Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician*. 2007; 53(11): 1905–1911.
40. Brenner, S.L.; Jones, J.P.; Rutanen-Whaley, R.H. et al. Evolutionary Mismatch and Chronic Psychological Stress. *Journal of Evolutionary Medicine*. 2015; 3.
41. Jackson, M. The stress of life: a modern complaint? *Lancet*. 2014; 383(9914): 300-1.
42. Radley, J.J.; Sawchenko, P.E. Evidence for involvement of a limbic paraventricular hypothalamic inhibitory network in hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptations to repeated stress. *J Comp Neurol*. 2015; 523(18):2769-87.
43. Herman, J.P. Neural control of chronic stress adaptation. *Front Behav Neurosci*. 2013; 7:61.
44. Gémes, K.; Ahnve, S.; Janszky, I. Inflammation a possible link between economical stress and coronary heart disease. *European Journal of Epidemiology*. 2008; 23(2):95–103.
45. Almadi, T.; Cathers, I.; Chow, C.M. Associations among work-related stress, cortisol, inflammation, and metabolic syndrome. *Psychophysiology*. 2013; 50(9):821–830.
46. Levenstein, S.; Rosenstock, S.; Jacobsen, R.K.; Jorgensen, T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(3):498-506.e1.
47. Konturek, P.C.; Brzozowski, T.; Konturek, S.J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 62(6):591-9.
48. Konstandi, M.; Johnson, E.O.; Lang, M.A. Consequences of psychophysiological stress on cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 45:149-67.
49. Priyadarshini, S.; Aich, P. Effects of Psychological Stress on Innate Immunity and Metabolism in Humans: A Systematic Analysis. *Effects of psychological stress on innate immunity and metabolism in humans: a systematic analysis*. *PLoS One*. 2012; 7(9):e43232.
50. Mora, F.; Segovia, G.; Del Arco, A. et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res*. 2012; 1476:71-85.