

# Benefícios do ômega 3 na prevenção de doença cardiovascular: Revisão integrativa de literatura

## *Benefits of Omega 3 in Cardiovascular Disease Prevention: Integrative Literature Review*

Paulo Marcos do Nascimento<sup>1</sup> Heloisy Moreira Scalabrini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Santa Marta de Ensino e Pesquisa, Brasília, DF, Brasil

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Faculdade Alfredo Nasser (UNIFAN), Goiânia, GO, Brasil

Address for correspondence Paulo Marcos do Nascimento, Instituto Santa Marta de Ensino e Pesquisa, Brasília, DF, Brasil (e-mail: paulonascimento@hotmail.com).

Int J Nutrol 2020;13:95–101.

### Resumo

**Introdução** Os ácidos graxos poliinsaturados-3, ou ômega 3, como o ácido alfa-linolênico (ALA, na sigla em inglês), uma gordura encontrada em alimentos vegetais, o ácido eicosapentaenoico (EPA, na sigla em inglês) e o ácido docosahexaenoico (DHA, na sigla em inglês), ambos encontrados em peixes, vêm sendo considerados substâncias relevantes para a manutenção da saúde, de modo que a suplementação vem sendo aventada como relevante para redução de riscos cardiovasculares.

**Objetivo** Identificar e analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre a contribuição do ômega 3 na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.

**Materiais e Métodos** Revisão integrativa de literatura, com deferência a materiais publicados nas bases de dados da Scielo e PubMed, em que se considerou como critério de inclusão artigos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta; os critérios de exclusão foram editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática.

**Resultados** Com base nas evidências científicas mencionadas, os índices de ômega 3 no organismo são relevantes para identificar possível risco cardiovascular, de modo que pode, portanto, ser usado como objetivo para o tratamento quando de possível risco para estas manifestações. Esse fator de risco pode ser modificado pela ingestão de EPA e DHA. A dose padrão de 1 g/dia de EPA e DHA recomendada pelas sociedades cardíacas, no entanto, provavelmente está longe de ser ideal para todos, já que não apenas essa dose padrão, mas também dieta, histórico genético individual, índice de massa corporal, ingestão e descarte de calorias, e outros fatores, todos juntos, provavelmente determinam o nível de ácidos graxos ômega 3 de uma determinada pessoa. Sugere-se, portanto, que o índice de ômega-3 atue não apenas como fator de risco para as doenças cardiovasculares, mas que outros contextos aliados ao estilo de vida do paciente sejam considerados.

**Conclusão** A dieta ou suplementação desses nutrientes pode resultar em benefícios cardiovasculares e outros para a sociedade como um todo.

### Palavras-chave

- ▶ doenças cardiovasculares
- ▶ ômega 3
- ▶ suplementação

**Abstract**

**Introduction** Omega-3 polyunsaturated fatty acids such as alpha-linolenic acid (ALA), a fat found in plant foods, and eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), both found in fish, have been considered relevant substances for the maintenance of health, so that supplementation is being considered relevant for the reduction of cardiovascular risks.

**Objective** To identify and analyze the scientific evidence available in the literature on the contribution of omega 3 in the prevention and treatment of cardiovascular disease.

**Materials and Methods** Integrative literature review, with deference to materials published in the Scielo and PubMed databases, which considered as inclusion criteria articles published in the last 5 years, available in full, in English, Spanish, and Portuguese, which addressed the proposed theme; the exclusion criteria were editorials, letters to the editor, review studies, theses, dissertations, and duplicate articles that did not correspond to the theme.

**Results** Based on the aforementioned scientific evidence, the body's omega-3 indices are relevant to identify possible cardiovascular risk, so it can therefore be used as an objective for treatment when there is a possible risk for these manifestations. This risk factor can be modified by taking EPA and DHA. The standard 1 g/day dose of EPA and DHA recommended by cardiac societies is, however, probably far from ideal for everyone, as not only this standard dose but also diet, individual genetic history, body mass index, calorie intake and disposal, and other factors all together probably determine a person's level of omega-3 fatty acids. Therefore, it is suggested that the omega-3 index acts not only as a risk factor for cardiovascular disease, but that other contexts allied to the patient's lifestyle should be considered.

**Conclusion** Diet or supplementation of these nutrients may result in cardiovascular and other types of benefits to society as a whole.

**Keywords**

- ▶ cardiovascular diseases
- ▶ omega 3
- ▶ supplementation

**Introdução**

O ômega 3 é um grupo de óleos graxos poliinsaturados ômega 3 de cadeia longa (n-3 PUFA, na sigla em inglês) com múltiplas ligações duplas. Os principais tipos de ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa incluem o ácido eicosapentaenoico (EPA, na sigla em inglês) e o ácido docosahexaenoico (DHA, na sigla em inglês), que são ambos adquiridos principalmente pelo consumo de frutos do mar. Pequenas quantidades de EPA e DHA também podem ser sintetizadas no corpo usando ácido alfa linolênico (ALA), um ácido graxo ômega 3 encontrado em plantas como linhaça, canola e nozes. O ácido docosapentaenoico (DPA, na sigla em inglês) é outro ácido graxo ômega 3 de cadeia longa e um metabólito do DHA que se pensa ser formado através das vias metabólicas internas, em vez da ingestão dietética.<sup>1,2</sup>

Os n-3 PUFA exercem propriedades anti-inflamatórias através de diferentes mecanismos. Alguns estudos em animais mostram que eles podem suprimir a produção de interleucina-2 e inibir a inflamação induzida por lipopolissacarídeos.<sup>3</sup>

Da mesma forma, os n-3 PUFA se ligam a receptores nucleares específicos e fatores de transcrição que regulam

a expressão gênica. A modulação rápida da transcrição pode impactar diretamente as vias inflamatórias. Além disso, suprimem os reagentes da fase aguda, modificam a produção de eicosanoides, levando, assim, à redução da inflamação. Foi hipotetizado que tais propriedades anti-inflamatórias podem reduzir a inflamação aterogênica vascular.<sup>4</sup>

Os n-3 PUFA também podem levar à melhora da função endotelial promovendo a liberação de óxido nítrico das células endoteliais, diminuir a pressão arterial sistólica e diastólica em repouso pela incorporação de EPA e DHA nos fosfolipídios da membrana e, portanto, aumentar a complacência arterial sistêmica.<sup>5</sup>

Também são considerados anti-trombóticos em doses muito altas, aumentando potencialmente o tempo de sangramento. Isso pode ser explicado pela capacidade dos ácidos graxos ômega-3 de inibir as plaquetas. Os EPA e DHA podem reduzir os níveis teciduais do ácido araquidônico e substituí-lo na membrana celular.<sup>6</sup>

Da mesma maneira, os n-3 PUFAs podem influenciar diretamente a frequência cardíaca, pois podem inibir os canais de sódio dependentes de voltagem dos miócitos e prolongar o período refratário relativo, bem como a capacidade de diminuir os níveis séricos de triglicerídeos, em parte

pela redução da síntese hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa e, em parte, aumentando a degradação de ácidos graxos e acelerando a liberação de triglicérides do plasma.<sup>7</sup>

Há uma significativa produção científica, estudos populacionais, que demonstra que o consumo de peixes, cozidos ou assados, está fortemente associado à redução da frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica e à menor incidência de doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca.<sup>1,3,8</sup>

Os n-3 PUFAs de cadeia longa desempenham papéis importantes na manutenção das funções neurológicas e cardiovasculares normais. Recomendações de várias autoridades sanitárias de todo o mundo sugerem que o consumo equivalente a pelo menos 1 a 2 refeições por semana contendo peixes oleosos, que fornece 250 a 500 mg/d de EPA + DHA,<sup>9</sup> está associado à redução do risco de morte coronariana e mortalidade total.<sup>10</sup> Além da dieta rica em ômega 3, menciona-se ainda a suplementação em forma de produtos comercializados que, da mesma forma que a suplementação dietética, pode contribuir de forma eminente para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.<sup>3</sup>

## Objetivo

Identificar e analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre a contribuição do ômega-3 na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.

## Materiais e Métodos

A presente pesquisa é uma revisão integrativa da literatura, cujas etapas são cinco, conforme segue: (1) identificação do problema de pesquisa e elaboração da pergunta norteadora; (2) busca dos estudos na literatura; (3) avaliação dos dados encontrados nos estudos selecionados; (4) análise de dados com síntese; e (6) apresentação da revisão integrativa.<sup>11</sup>

A pergunta norteadora do estudo foi: “A suplementação e uma dieta rica em ômega-3 têm a capacidade de contribuir para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares?”

A busca foi realizada no PubMed e Scielo no mês de janeiro de 2019. A PubMed é uma plataforma de livre acesso à base de dados MEDLINE de citações e resumos de artigos de investigação em Biomedicina gerenciada pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (*U.S. National Library of Medicine*). Scielo é um banco de dados bibliográfico, biblioteca digital e modelo cooperativo de publicação digital de periódicos científicos brasileiros de acesso aberto.

A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de descritores em ciências da saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora. Para a busca no PubMed foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os recursos booleanos AND e OR para cruzar os descritores da seguinte forma: “X AND Y”, “X AND Z”.

Em relação à base de dados da PubMed, considerou-se os seguintes descritores: omega 3 AND *cardiovascular diseases* AND *hypertension* AND *eicosapentaenoic acid* AND *docosa-*

*hexaenoic acid* AND *alpha-linolenic acid* AND *docosapentaenoic acid* AND *cholesterol* AND *supplementation* AND *treatment* AND *prevention*.

Na base de dados da Scielo, os descritores foram: ômega 3 AND doenças cardiovasculares AND hipertensão AND ácido eicosapentaenoico AND ácido docosahexaenoico AND ácido alfa linolênico AND ácido docosapentaenoico AND colesterol AND suplementação AND tratamento AND prevenção.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática. A partir da estratégia de busca adotada neste estudo, e uma vez aplicados os critérios de inclusão e exclusão predefinidos, foram relacionados 13 artigos para compor a amostra.

## Associação do ômega 3 com o risco cardiovascular (deficiência e suplementação)

O potencial benefício para a saúde do óleo de peixe foi postulado pela primeira vez na década de 1970 por cientistas dinamarqueses em um estudo realizado na Groenlândia. Os cientistas descobriram que habitantes da Groenlândia que tinham uma dieta rica em ácidos graxos ômega 3 apresentavam níveis mais baixos de colesterol e triglicérides em comparação com a população de um país europeu. Os primeiros estudos científicos continuaram a apoiar a ideia de que os óleos de peixe têm um benefício cardiovascular. A popularidade do óleo de peixe foi reforçada em 2002, quando a *American Heart Association* (AHA) emitiu uma declaração científica concluindo que “os ácidos graxos ômega 3 foram demonstrados em ensaios epidemiológicos e clínicos para reduzir a incidência de doenças cardiovasculares”, apesar de conflitos de evidências; contudo, a única indicação aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para os ácidos graxos ômega 3 é reduzir os triglicérides em pacientes com hipertrigliceridemia.<sup>12</sup>

Estudo randomizado, controlado por placebo, com um planejamento fatorial 2 a 2, de vitamina D3 (na dose de 2.000 UI por dia) e ácidos graxos ômega 3 marinhos (na dose de 1 g por dia) na prevenção primária de doenças cardiovasculares e câncer entre homens com 50 anos ou mais e mulheres com 55 anos ou mais. Os desfechos primários foram os principais eventos cardiovasculares (um composto de infarto do miocárdio, derrame ou morte por causas cardiovasculares) e câncer invasivo de qualquer tipo. Os secundários incluíram componentes individuais do ponto final cardiovascular composto, o ponto final mais revascularização coronariana (composto expandido de eventos cardiovasculares), cânceres específicos do local, e morte por câncer. A segurança também foi avaliada. Um total de 25.871 participantes, incluindo 5.106 participantes negros, foram submetidos à randomização. Durante um acompanhamento médio de 5,3 anos, um evento cardiovascular importante ocorreu em 386 participantes no grupo n-3 e em 419 no grupo placebo (taxa de risco, 0,92; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,80–1,06;  $p = 0,24$ ). O câncer invasivo foi diagnosticado em 820

participantes no grupo n-3 e em 797 no grupo placebo (taxa de risco de 1,03; IC95%, 0,93–1,13;  $p = 0,56$ ). Nas análises dos principais pontos finais secundários, as taxas de risco foram as seguintes: para o ponto final composto expandido de eventos cardiovasculares, 0,93 (IC 95%, 0,82–1,04); para infarto do miocárdio total, 0,72 (IC 95%, 0,59–0,90); para acidente vascular cerebral total, 1,04 (IC 95%, 0,83–1,31); para morte por causas cardiovasculares, 0,96 (IC 95%, 0,76–1,21); e por morte por câncer (341 mortes por câncer), 0,97 (IC 95%, 0,79–1,20). Na análise da morte por qualquer causa (978 mortes no geral), a taxa de risco foi de 1,02 (IC 95%, 0,90–1,15). Não foram observados riscos excessivos de sangramento ou outros eventos adversos graves. A suplementação com ácidos graxos n-3 não resultou em menor incidência de eventos cardiovasculares ou câncer do que o placebo.<sup>13</sup>

O mesmo resultado foi encontrado em uma amostra com 112.059 participantes em um estudo observacional que avaliou os efeitos do aumento da ingestão de ômega-3 à base de peixes e vegetais na mortalidade por todas as causas, e em doenças cardiovasculares (DCVs), adiposidade e lipídios. Foram consideradas como fontes de ômega-3 suplementações oral e dietética. A maioria dos estudos avaliou a suplementação de ômega 3 com cápsulas, mas alguns usaram alimentos enriquecidos de ALA, EPA e DHA. Os resultados sugeriram pouco ou nenhum efeito do aumento na mortalidade por todas as causas. Não houve evidências de que a suplementação de alimentos ricos em ômega 3 alterasse eventos adversos graves, adiposidade ou lipídios, embora tenha se observado a redução de triglicerídeos e a aumento de HDL. Assim, o aumento de EPA, DHA e ALA tem pouco ou nenhum efeito sobre a mortalidade ou a saúde cardiovascular.<sup>14</sup>

Apesar de numerosos estudos sobre os efeitos cardioprotetores dos ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 (PUFA n-3), há evidências limitadas dos efeitos mediados por PUFA -3, especialmente em sua dose mais alta, no risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e aterosclerose estabelecida. Por conta disso, um estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, com duplo centro investigou o efeito do tratamento diário com uma dose mais alta (2 g) de n-3 PUFAs na função plaquetária, parâmetros de coagulação, propriedades do coágulo de fibrina, marcadores de inflamação sistêmica e status metabólico em pacientes com doença vascular aterosclerótica e DM2 que recebem tratamento para tais. A geração de trombina (potencial trombogênico plasmático a partir de trombograma automatizado), propriedades do coágulo de fibrina (permeabilidade do coágulo de fibrina plasmática; tempo de lise), agregação de plaquetas (luz agregometria de transmissão com difosfato de adenosina e ácido araquidônico usados como agonistas), hemoglobina A1c (HbA1c), nível de insulina, perfis lipídicos, níveis de leptina e adiponectina, bem como marcadores de inflamação sistêmica (ou seja, hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1 e mieloperoxidase) foram determinados no início e 3 meses após o tratamento com 2 g/dia de n-3 PUFAs ( $n = 36$ ) ou placebo ( $n = 38$ ). Além disso, avaliamos os ácidos graxos séricos da fração fosfolípida por cromatografia em fase gasosa, tanto no início quanto

no final do estudo. A maioria dos pacientes foi tratada com terapia médica ideal e alcançou as metas de tratamento recomendadas. Apesar dos níveis séricos mais elevados de EPA (em 204%;  $p < 0,001$ ) e DHA (em 62%;  $p < 0,0001$ ) no grupo n-3 PUFA no final do tratamento, nenhuma alteração na agregação plaquetária, geração de trombina, propriedades do coágulo de fibrina ou marcadores de inflamação sistêmica. Não foram encontradas diferenças intergrupos nos níveis de insulina, HbA1c e lipídios no final do estudo. Não houve alteração na adiponectina e leptina no grupo intervencionista, porém a leptina aumentou no grupo controle ( $p = 0,01$ ); portanto, após o período de estudo, os níveis de leptina foram menores no grupo intervencionista ( $p = 0,01$ ). Além disso, a resolução D1 não diferiu entre os grupos intervencionista e controle. Em conclusão, o estudo demonstrou que em pacientes com DM2 de longa data e bem controlada e naqueles com doença aterosclerótica, o tratamento com uma dose alta de n-3 PUFAs (ou seja, 1 g/dia de EPA e 1 g/dia de DHA por 3 meses) não melhora o estado inflamatório, metabólico e de coagulação quando medido com os testes especificados.<sup>15</sup>

Esse resultado foi inverso aos encontrados nos estudos de Manson, Cook, Lee et al.<sup>13</sup> Abdelhamid, Brown, Brainard et al.<sup>14</sup> e Poreba, Mostowik, Siniarski et al.<sup>15</sup> Em outro estudo caso-controle em que o consumo de EPA, DPA e DHA foi associado a um risco 11% menor de doença arterial coronariana fatal (risco relativo [RR] 0,89; IC 95%, 0,84–0,95), foi constatado que a ingestão de n-3 PUFAs de derivados do mar estava associada à menor mortalidade total quando comparando ao consumo de alimentos constituintes de gorduras saturadas e trans. Diferentes tipos de gorduras alimentares têm associações divergentes com a mortalidade total e por causa específica. Esses achados apoiam as recomendações alimentares atuais para substituir a gordura saturada e a gordura trans por gorduras insaturadas.<sup>16</sup>

Os resultados acima descritos foram semelhantes aos do estudo de Wang, Li e Chiuve et al.,<sup>16</sup> no qual sugere-se que a dieta mediterrânea cetogênica com fitoextratos combinados com suplementação de ômega 3 pode ter efeitos positivos aumentados sobre fatores de risco cardiovascular e inflamação. Por conta disso, foram analisados 34 indivíduos do sexo masculino com sobrepeso, entre 25 e 65 anos, que eram saudáveis, em geral, além do excesso de peso. Os participantes seguiram um protocolo de dieta cetogênica por 4 semanas; com ou sem suplementação com ômega 3. Todos os indivíduos experimentaram uma perda significativa de peso corporal e gordura corporal e não houve diferenças significativas entre os tratamentos. Houve também reduções significativas nos níveis de colesterol total, LDL-c e glicose. Os níveis de triglicerídeos e insulina diminuíram mais em indivíduos do grupo suplementado com ômega 3 com uma diferença significativa. Todas as citocinas inflamatórias investigadas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) diminuíram significativamente nos indivíduos do grupo ômega 3, enquanto apenas o TNF- $\alpha$  mostrou uma diminuição significativa nos indivíduos dieta mediterrânea durante o período de estudo de 12 meses. Não foram observadas alterações significativas nas citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-1Ra), creatinina, ureia e ácido

úrico em ambos os grupos. A suplementação com ômega 3 melhorou os efeitos positivos de uma dieta mediterrânea cetogênica com fitoextratos em alguns fatores de risco cardiovascular/metabólico e estado inflamatório; portanto, o que se deduz é que as manifestações cardiovasculares podem ser mitigadas de forma relevante, e, conseqüentemente, os óbitos por conta delas.<sup>17</sup>

Em um estudo observacional com 2.500 participantes (idade média de 66 anos, 54% de mulheres), houve 350 mortes (58 por DCVs, 146 por câncer, 128 por outras causas conhecidas e 18 por causas desconhecidas). Houve 245 eventos de DCVs. Em análises ajustadas multivariáveis, um índice mais alto de ômega-3 foi associado a riscos significativamente mais baixos para mortalidade total ( $p = 0,02$ ), para mortalidade não relacionada a DCVs ou câncer ( $p = 0,009$ ) e para o total de eventos CVD ( $p = 0,008$ ). Os pacientes com índices de ômega 3 mais altos ( $> 6,8\%$ ) tiveram um risco 34% menor de morte por qualquer causa e 39% menor de DCVs quando comparados aos pacientes com índices mais baixos ( $< 4,2\%$ ). Essas associações foram geralmente mais fortes para o DHA do que para o EPA. Quando o colesterol total foi comparado com o índice de ômega-3 nos mesmos modelos, o último estava significativamente relacionado a esses resultados, mas o primeiro não, embora tempo de acompanhamento relativamente curto e avaliação de exposição única, inferiu-se que um índice mais alto de ômega 3 foi associado à redução do risco de DCVs e mortalidade por todas as causas.<sup>18</sup>

Ainda complementando os resultados positivos dos ácidos graxos poliinsaturados (DPA e DHA) na redução dos riscos cardiovasculares, foi avaliado o efeito de EPA e de DHA em doses farmacológicas adicionadas ao tratamento com estatina no volume da placa arterial coronariana. Em uma amostra de 285 indivíduos com doença arterial coronariana estável em estatinas, estes foram randomizados para éster etílico ômega 3 (1,86 g de EPA e 1,5 g de DHA diariamente) ou nenhum ômega 3 (controle) por 30 meses. A idade média (desvio padrão [DP]) dos participantes foi de 63,0 (7,7) anos e o colesterol médio de lipoproteína de baixa densidade  $\leq 80$  mg/dL. O volume de placa não calcificada não foi diferente entre os grupos ( $p = 0,14$ ) quando estratificados por idade na análise de intenção de tratar, os indivíduos mais jovens com ômega-3 apresentaram progressão significativamente menor do *endpoint* primário, placa não calcificada ( $p = 0,013$ ) e placa fibrosa, calcificada e total. Na análise do subtipo de placa, os controles tiveram progressão significativa da placa fibrosa em comparação com nenhuma alteração no grupo éster etílico de ômega-3. Entre aqueles submetidos a tratamento com estatinas de baixa intensidade, os indivíduos com éster de etila ômega 3 apresentaram atenuação da progressão da placa fibrosa em comparação aos controles. Por outro lado, aqueles submetidos a tratamento com estatinas de alta intensidade não tiveram diferença na alteração da placa nos dois grupos de tratamento. O EPA e DHA forneceram benefícios adicionais às estatinas na prevenção da progressão da placa coronariana fibrosa.<sup>19</sup>

*Triglicérides* (TG) elevados são um importante contribuinte para o risco cardiovascular devido aos seus efeitos

diretos na formação da placa. Dados de pesquisas clínicas e básicas indicam que a EPA tem um papel benéfico como complemento da terapia com estatinas, retardando o desenvolvimento e a progressão da doença aterosclerótica.<sup>19</sup>

Um ensaio clínico duplo-cego foi realizado em uma amostra de 33 indivíduos tabagistas com idade entre 30 e 60 anos para avaliar o efeito da suplementação com ômega 3 nas subfrações das lipoproteínas de alta densidade. A amostra foi suplementada com ômega-3 ( $n = 17$ ) ou placebo (ácidos graxos ômega 6,  $n = 16$ ) por 2 meses. Após a intervenção, o grupo ômega-3 modificou positivamente o perfil lipídico e as subfrações das lipoproteínas de alta densidade dos tabagistas. Nos modelos de regressão linear testados, o percentual de DHA plasmático apresentou associações negativas com o percentual das lipoproteínas de alta densidade-pequena. A suplementação com ômega 3 está associada a uma alteração favorável na distribuição das subfrações das lipoproteínas de alta densidade, aumentando as lipoproteínas de alta densidade-grande e diminuindo as lipoproteínas de alta densidade-pequena. Isso reforça a importância do ômega 3 na saúde cardiovascular de indivíduos tabagistas.<sup>20</sup>

Em outro estudo de intervenção em uma amostra de 33 pacientes com doença cardíaca coronariana, com idade de  $61,0 \pm 5,8$  (média  $\pm$  DP), com o objetivo foi avaliar o efeito da ingestão de peixes gordurosos e magros nas subclasses de lipoproteínas em um estudo de intervenção. Os indivíduos foram aleatoriamente designados para uma dieta de peixe gordo ( $n = 11$ ), magro ( $n = 12$ ) ou controle ( $n = 10$ ) por 8 semanas. Dietas de peixe incluem pelo menos 4 refeições de peixe por semana. Os indivíduos do grupo controle consomem carne magra, carne de porco e frango. As subclasses de lipoproteínas e seus componentes lipídicos foram determinados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear. As concentrações de ácidos graxos ômega 3 e DHA aumentaram no grupo da dieta de peixes gordurosos. As concentrações de colesterol, ésteres de colesterol e lipídios totais em lipoproteínas de alta densidade (HDLs) muito grandes aumentaram no grupo da dieta de peixes gordurosos. O tamanho médio das partículas de HDL aumentou no grupo da dieta de peixes gordurosos. A dieta de peixes não afetou a lipoproteína de densidade muito baixa ou o tamanho de lipoproteína de baixa densidade. A ingestão de peixes gordurosos pelo menos 4 vezes por semana aumenta o tamanho das partículas de HDL, o que pode ter efeito benéfico em pacientes com doença cardíaca coronária.<sup>21</sup>

A suplementação com n-3 PUFAs de cadeia longa (n-3 LCPUFAs, na sigla em inglês) durante a infância pode reduzir o risco cardiovascular do adulto. Para demonstrar tal condição, foi avaliado o efeito da suplementação com n-3 PUFAs na infância sobre o crescimento, a composição corporal e os fatores de risco cardiometabólico aos 5 anos de idade. Os bebês foram divididos aleatoriamente em um suplemento diário de n-3 PUFAs ou azeite (controle) desde o nascimento até os 6 meses de idade ( $n = 420$ ). As medidas incluíram peso, comprimento, adipocinas do cordão umbilical no nascimento e antropometria, dobras cutâneas, pressão arterial, frequência cardíaca, adipocinas do sangue em jejum e bioquímica aos 5 anos. Os bebês que receberam n-3 PUFAs

apresentaram menor circunferência da cintura aos 5 anos (coeficiente: 1,1 cm; intervalo de confiança de 95%: 0,01--2,14), que permaneceu significativo após os ajustes dos fatores de confusão (coeficiente: 0,8 cm; 95% IC: 0,19--1,30). Meninos de 5 anos que receberam suplementação com n-3 PUFA's quando bebês tiveram uma redução de 21% nas concentrações de insulina (razão: 0,79; IC95%: 0,66--0,94) e uma redução de 22% na resistência à insulina (razão: 0,78; 95% IC: 0,64--0,95) em comparação com o grupo controle. Não houve outras diferenças no crescimento e nos fatores de risco cardiometabólico entre os grupos para toda a coorte ao nascimento, 2,5 ou 5 anos. A suplementação com n-3 LCPUFA's na infância revelou uma redução na circunferência da cintura em 5 anos, fator predisponente para risco cardiovascular na fase adulta. Meninos do grupo n-3 PUFA's mostraram concentrações reduzidas de insulina e resistência à insulina em 5 anos, o que pode ter resultados benéficos para a saúde posterior, especificamente em relação ao DM, contribuidor para doenças cardiovasculares. O acompanhamento a longo prazo da coorte é necessário para determinar se essas diferenças são mantidas na adolescência.<sup>22</sup>

O colesterol é um lipídeo neutro abundante presente na membrana plasmática das células de mamíferos em quantidades que variam de 30 a 50% do total de lipídios da membrana. Ele tem um papel fundamental nas membranas, modulando a estrutura e dinâmica das bicamadas lipídicas. Também está envolvido nas vias de sinalização celular e atua como precursor de vários hormônios, ácidos biliares e vitamina D. A aterosclerose é caracterizada pelo acúmulo excessivo de colesterol e danos oxidativos nas células endoteliais, células musculares lisas e, eventualmente, macrófagos na parede celular arterial. O dano oxidativo e o acúmulo excessivo de colesterol induzem a formação de distintos domínios cristalinos imiscíveis de colesterol nas membranas celulares.<sup>23</sup> Devido à sua potente atividade antioxidante e lipofili- cidade, o EPA inibiu significativamente a formação de domínio cristalino do colesterol induzido por glicose nas vesículas lipídicas.<sup>24</sup>

## Discussão

Os ácidos ômega-3, como o EPA e o DHA, em princípio, possuem uma série de ações biológicas que melhoram a saúde cardio-metabólica. Os ácidos graxos ômega-3 exibem notáveis ações antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-trombóticas e anti-arritmogênicas que reduzem o risco de doenças cardiovasculares,<sup>12</sup> além de melhorar os níveis de triglicerídeos, única condição aprovada pela FDA<sup>12</sup>, metabolismo da glicose e função endotelial, principalmente quando usado como complemento da terapia com estatinas.<sup>19</sup>

Porém, os resultados dos estudos ainda são controversos quanto a essa perspectiva. Alguns estudos não demonstraram resultados animadores quanto à suplementação com 1 g por dia de EPA, que não resultou em menor incidência de eventos cardiovasculares<sup>13</sup>, bem como alimentos enriquecidos de ALA, EPA e DHA não tiveram efeitos na saúde cardiovascular em uma amostra de 112.059 pacientes.<sup>14</sup> O tratamento diário com uma dose mais alta (2 g) para manejo

de doença vascular aterosclerótica não resultou em benefícios.<sup>15</sup>

No entanto, na contramão desses resultados, outros estudos considerados e analisados demonstraram uma realidade inversa: A ingestão de EPA, DPA e DHA foi associada a um risco 11% menor de doença arterial<sup>16</sup>; fatores de risco cardiovascular/metabólico e estado inflamatório foram reduzidos quando associados com dieta mediterrânea e alimentos ricos em ômega 3; níveis de ômega 3 mais elevados estão associados à redução do risco de DCV e mortalidade por todas as causas<sup>18</sup>; suplementação com 1,86 g de EPA e 1,5 g de DHA diariamente associada ao tratamento com estatina contribui na prevenção da progressão da placa coronariana fibrosa em pacientes com doença arterial coronariana estável<sup>19</sup>; da mesma maneira, essa terapia contribui para a alteração do perfil lipídico e das subfrações das lipoproteínas de alta densidade em pacientes tabagistas, otimizando a saúde cardiovascular destes pacientes<sup>20</sup>; dietas à base de peixe (4 refeições de peixe por semana) têm o potencial de aumentar o tamanho das partículas de HDL, resultando em benefícios em pacientes com doença cardíaca coronária, quando comparada a uma dieta rica em outros tipos de carne.<sup>21</sup>

A suplementação com n-3 PUFA's na primeira infância tende a mitigar manifestações no futuro que podem implicar em DM, como circunferência abdominal, concentrações de insulina e resistência à insulina, fatores eminentemente contribuidores para doenças cardiovasculares.<sup>22</sup>; a suplementação com EPA contribui para a redução do colesterol, e, conseqüentemente, a redução de doenças como a aterosclerose.<sup>24</sup>

Com base nas evidências científicas mencionadas, os índices de ômega 3 no organismo, apesar dos conflitos identificados pela literatura, são relevantes para identificar possível risco cardiovascular, de modo que pode, portanto, ser usado como objetivo para o tratamento quando de possível risco para estas manifestações.

## Conclusão

Acredita-se que o índice de ômega 3 seja um fator de risco altamente discriminativo para as doenças cardiovasculares. Esse fator de risco pode ser modificado pela ingestão de EPA e DHA. A dose padrão de 1 g/dia de EPA e DHA recomendada pelas sociedades cardíacas, no entanto, provavelmente está longe de ser ideal para todos, já que não apenas essa dose padrão, mas também dieta, histórico genético individual, índice de massa corporal, ingestão e descarte de calorias e outros fatores, todos juntos, determinam o nível de ácidos graxos ômega 3 de uma determinada pessoa. Sugere-se, portanto, que o índice de ômega 3 atue não apenas como fator de risco para as doenças cardiovasculares, mas que outros contextos aliados ao estilo de vida do paciente sejam considerados.

Os conflitos de resultados que foram identificados neste trabalho podem ser justificados por distinções das metodologias utilizadas nos estudos, dosagem e tempo de intervenção, visto que a maior parte dos estudos mostraram

associação inversa entre os níveis de ômega 3 e riscos cardiovasculares, de modo que a dieta ou suplementação destes nutrientes pode resultar em benefícios cardiovasculares e outros para a sociedade como um todo.

#### Conflito de interesses

Os autores afirmam não haver conflito de interesses.

#### Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a oportunidade e a sabedoria de ter escolhido uma aérea tão gratificante. Agradeço aos meus pais pelo incentivo e, principalmente, a toda a equipe do curso de nutrição pelo excelente conteúdo ministrado, pelos conhecimentos repassados e pela a inspiração de sempre poder ajudar as pessoas a conseguir uma qualidade melhor de vida.

#### Referências

- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(20):2047–2067
- Weylandt KH, Chiu CY, Gomolka B, Waechter SF, Wiedenmann B. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvin and protectin formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012;97(3-4):73–82
- Mohebi-Nejad A, Bikdeli B. Omega-3 supplements and cardiovascular diseases. *Tanaffos* 2014;13(01):6–14
- Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2010;21(09):781–792
- Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;79(3-5):109–115
- Cohen MG, Rossi JS, Garbarino J, et al. Insights into the inhibition of platelet activation by omega-3 polyunsaturated fatty acids: beyond aspirin and clopidogrel. *Thromb Res* 2011;128(04):335–340
- Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;6(01):5–18
- Mozaffarian D, Prineas RJ, Stein PK, Siscovick DS. Dietary fish and n-3 fatty acid intake and cardiac electrocardiographic parameters in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(03):478–484
- Kris-Etherton PM, Fleming JA. Emerging nutrition science on fatty acids and cardiovascular disease: nutritionists' perspectives. *Adv Nutr* 2015;6(03):326S–337S
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296(15):1885–1899
- Hopia H, Latvala E, Liimatainen L. Reviewing the methodology of an integrative review. *Scand J Caring Sci* 2016;30(04):662–669
- Balk EM, Lichtenstein AH. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Summary of the 2016 Agency of Healthcare Research and Quality Evidence Review. *Nutrients* 2017;9(08):865–870
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380(01):23–32
- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2018;•••:CD003177
- Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, et al. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(01):50
- Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176(08):1134–1145
- Paoli A, Moro T, Bosco G, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3) supplementation on some cardiovascular risk factors with a ketogenic Mediterranean diet. *Mar Drugs* 2015;13(02):996–1009
- Harris WS, Tintle NL, Etherton MR, Vasan RS. Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Clin Lipidol* 2018;12(03):718–727.e6
- Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaq H, Saleh M, Bistriani BR, Welty FK. Effect of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Added to Statin Therapy on Coronary Artery Plaque in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12):67–75
- Damasceno NRT. Impacto da suplementação com ácidos graxos ômega-3 nas subfrações da lipoproteína de alta densidade de indivíduos tabagistas. *Rev Nutr* 2016;29(04):x
- Erkkilä AT, Schwab US, Lehto S, et al. Effect of fatty and lean fish intake on lipoprotein subclasses in subjects with coronary heart disease: a controlled trial. *J Clin Lipidol* 2014;8(01):126–133
- See VHL, Mori TA, Prescott SL, Beilin LJ, Burrows S, Huang RC. Cardiometabolic Risk Factors at 5 Years After Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Infancy. *Pediatrics* 2018;142(01):e20162623
- Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2017;24(05):443–451
- Mason RP, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits glucose-induced membrane cholesterol crystalline domain formation through a potent antioxidant mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2015;1848(02):502–509