

# ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA DIMINUIÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

*OMEGA-3 FATTY ACIDS REDUCING CARDIOVASCULAR RISK: AN INTEGRATIVE REVIEW*

DOI: <http://dx.doi.org/10.16891/2317-434X.v9.e1.a2021.pp936-947> Recebido em: 23.05.2020 | Aceito em: 30.07.2020

**Maria Stella Batista de Freitas Neta<sup>\*a</sup>, Maria Vitória Filgueira Martins<sup>a</sup>, João Pedro Moraes Rodrigues<sup>a</sup>, Lucas Farias Lopes<sup>a</sup>, Pedro Walisson Gomes Feitosa<sup>a</sup>, André de Oliveira Porto<sup>a</sup>**

**Universidade Federal do Cariri - UFCA<sup>a</sup>  
E-mail: maria.stella@aluno.ufca.edu.br**

## RESUMO

As doenças cardiovasculares são patologias crônicas não transmissíveis e constituem a mais importante causa de morte no mundo, por isso muitos estudos procuram substâncias com potenciais efeitos cardioprotetores, como o ômega-3. O estudo objetivou relacionar a utilização do ômega-3 com a diminuição do risco cardiovascular em seres humanos. Para isso, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, dos últimos cinco anos, no banco de dados eletrônico PubMed e na plataforma BVS, com as palavras-chave: "cardiovascular" AND "Ômega-3". Foram selecionados 14 artigos originais que abordaram esses ácidos-graxos poli-insaturados e a saúde cardiometabólica. Observou-se o potencial do ômega-3 em prevenir doenças cardiovasculares em não diabéticos. Foi apontada ausência de associação clara entre os níveis séricos particulares de ácidos graxos com o risco de doença coronariana. Outros benefícios metabólicos, como melhora do perfil lipídico em adultos, também foram descritos. Assim, alguns estudos apontam uma correlação entre consumo de ômega-3 e diminuição do risco cardiovascular, além de outros benefícios, entretanto ainda há incertezas que necessitam ser elucidadas, sendo essenciais novos estudos com essa finalidade

**Palavras-chave:** cardioproteção; ácidos graxos poli-insaturados; cardiometabólico.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are chronic non-communicable diseases and constitute the most important cause of death in the world, which is why many studies look for substances with potential cardioprotective effects, such as omega-3. This study aimed to relate the use of omega-3 with the reduction of cardiovascular risk in humans. For this, an integrative review of the last five years was carried out in the electronic database PubMed and in the VHL platform, with the keywords: "cardiovascular" AND "Omega-3". We selected 14 original articles that addressed these polyunsaturated fatty acids and cardiometabolic health. The potential of omega-3 in preventing cardiovascular diseases in non-diabetics was observed. There was an absence of a clear association between the particular serum levels of fatty acids and the risk of coronary heart disease. Other metabolic benefits, such as improved lipid profile in adults have also been described. Thus, some studies point to a correlation between consumption of omega-3 and decreased cardiovascular risk, in addition to other benefits, however there are still uncertainties that need to be clarified, and further studies with this purpose are essential.

**Keyword:** cardioprotection; polyunsaturated fatty acids; cardiometabolic.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são patologias crônicas não transmissíveis e constituem a mais importante causa de morte no mundo (PRÉCOMA et al., 2019), chegando a culminar em 31% dos óbitos em escala global (WHO, 2017). No Brasil, as estatísticas são igualmente alarmantes, uma vez que, segundo dados da Sociedade Brasileira de Cardiologia, os distúrbios cardiovasculares foram responsáveis por 131.435 óbitos no país no intervalo de janeiro a abril de 2020 (SBC, 2020).

Há condições que contribuem para a curva ascendente no número de acometidos por disfunções cardiovasculares, tais como: envelhecimento populacional, aumento da sobrevivência em doenças infectocontagiosas e, particularmente, falta de controle de fatores de risco sabidamente associados ao desenvolvimento e ao agravamento destas patologias (OPAS, 2017). Tais fatores de risco, que incluem hipertensão, tabagismo, diabetes, sedentarismo, estresse e hipercolesterolemia, são influenciadores diretos da redução de qualidade de vida e da ampliação de mortes prematuras (WHO, 2018).

A estratificação de risco cardiovascular classifica os indivíduos em níveis de muito alta, alta, intermediária ou baixa probabilidade de eventos cardiovasculares maiores, especialmente síndrome coronária aguda e acidente vascular encefálico (SBC, 2017). Nesse panorama, surgem estudos acerca da administração oral de ácidos graxos ômega-3 como ferramenta profilática e terapêutica capaz de modular o risco cardiovascular (ABDELHAMID et al., 2020; PEREZ-MARTINEZ et al., 2020)

Os ácidos graxos ômega-3 ( $\omega$ -3) compõem uma família de ácidos poli-insaturados, dos quais se destacam como fisiologicamente notáveis o ácido eicosapentaenoico (EPA; 20: 5n-3) e o ácido docosaexaenoico (DHA; 22: 6n-3). Quantidades consideráveis de EPA e de DHA podem ser encontradas em preparações farmacêuticas concentradas, em frutos do mar, em tecidos de mamíferos marinhos e em suplementos como óleos de peixe e óleo de fígado de bacalhau (INNES et al., 2020).

Sabe-se que tais ácidos são capazes de reduzir a concentração plasmática de triglicerídeos, alterar a síntese de prostaglandinas, estimular a produção de óxido nítrico, reduzir o estresse oxidativo, modular a coagulação sanguínea e abrandar a vasoconstrição estimulada por catecolaminas (SANTOS et al., 2016).

Dessa forma, tendo em vista a alta capacidade de interferir em mecanismos associados à fisiopatologia de doenças cardiovasculares, a importância do ômega-3 para a prevenção e para o controle destas patologias torna-se notável.

Nesse contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura com o intuito de analisar a relação entre a utilização do  $\omega$ -3 e a diminuição do risco cardiovascular em seres humanos.

## METODOLOGIA

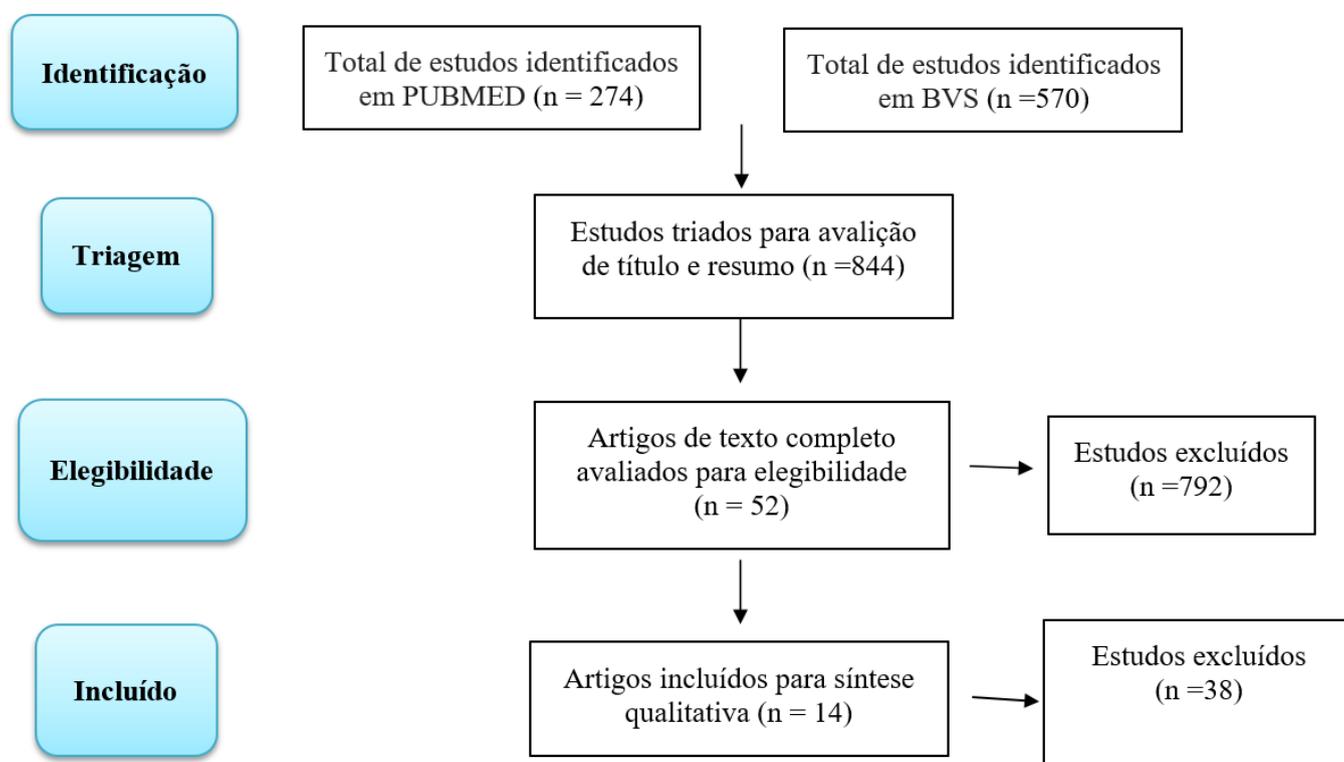
Foi realizada uma busca nas bases de dados eletrônicos da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PUBMED para selecionar estudos publicados sobre a diminuição do risco cardiovascular através de uma dieta funcional à base de ácidos graxos  $\omega$ -3. Dois revisores independentes e um terceiro foram consultados em casos de artigos de interesse conflitante. Aplicaram-se as palavras-chave "cardiovascular" e "Ômega-3", para realizar a busca dos artigos. No cruzamento das palavras, foi adotada a expressão booleana "AND" (inserção de duas ou mais palavras).

Os critérios de inclusão de estudos foram: (1) estudos comparativos (2) estudos com mais de 10 participantes em sua amostra; (3) estudos com metodologia adequada ao objetivo proposto (4) artigos publicados em inglês. Além disso, artigos com vieses metodológicos e resultados conflitantes foram excluídos deste trabalho. Foram extraídos os dados relacionados à relação molecular do  $\omega$ -3 com o sistema cardiovascular, entendendo a forma de ação deste ácido graxo no sistema referido.

## RESULTADOS

Um total de 844 artigos foi evidenciado na estratégia de busca eletrônica. Após avaliação por resumo e título, 52 foram selecionados para análise de texto completo. Destes, 38 foram excluídos por não se relacionarem ao objetivo desta revisão. Dessa forma, 14 artigos foram incluídos para síntese qualitativa (Figura 1). Dos artigos da amostra final, 10 foram retirados da busca em BVS, sendo todos indexados na base de dados da MEDLINE. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas em Quadro 1. Esta revisão incluiu 14 estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019 (Quadro 1).

**Figura 1.** Fluxograma síntese da estratégia de busca por estudos



**Quadro 1.** Síntese dos principais aspectos abordados nos artigos.

Autor e ano	País	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
Medenwald et al., 2019	Alemanha	Fornecer evidências sobre a associação dos níveis de ácidos graxos (AG) e doença cardíaca coronariana (DCC)	O estudo CARDio-vascular Disease, Living and Aging in Halle é uma coorte observacional de idosos com um alto risco cardiovascular. Em um projeto de controle de caso combinado, as concentrações séricas de AG de 73 indivíduos com um evento de DCC fatal ou não fatal incidente foram comparadas com 146 controles pareados por sexo e idade.	Não houve diferenças significativas nos padrões de $\omega$ -3 entre casos e controles. Nenhum dos níveis de ácidos graxos foi associado ao aumento do risco de DCC.	Em populações com baixo nível de consumo de $\omega$ -3, os níveis séricos de ácidos graxos não estão associados ao risco de doença coronariana.
Maslova et al., 2018	Dinamarca	Investigar a relação da ingestão de peixes na gravidez com a saúde de filhos expostos ou não ao diabetes mellitus gestacional (DMG).	O estudo incluiu 1234 díades de mães e filhos (608 DMG e 626 díades de controle). O consumo materno de frutos do mar e $\omega$ -3 marinho foi quantificado por um questionário de frequência alimentar (QFA) aplicado na semana gestacional 25 e uma subamostra com dados das entrevistas nas semanas 12 e 30. Os filhos foram examinados clinicamente entre 9 e 16 anos, verificando-se seus perfis	Não foram encontradas, no que se refere à ingestão de $\omega$ -3, associações dos resultados metabólicos da prole no grupo exposto à DMG ou no grupo controle.	Não foram encontradas associações significativas entre a ingestão de frutos do mar com resultados metabólicos da prole.

Kamleh et al., 2018	Suécia	Determinar os perfis de metabólitos circulantes associados ao risco de eventos cardiovasculares, com ênfase no status do diabetes	metabólicos. A investigação foi baseada na coorte original IMPROVE, um estudo europeu de doenças cardiovasculares (DCV). Foi realizada a análise metabólica de 375 indivíduos (173 diabéticos e 172 controles) dessa coorte para o estudo caso-controle, além de análises de eicosanoides e endocanabinoides, que têm papéis conhecidos em DCV, bem como diabetes.	Análises metabólicas identificaram uma assinatura de ácidos graxos livres associados a menor risco de futuros eventos cardiovasculares em não diabéticos.	Foi identificada uma assinatura de ácido graxo livre que foi relacionada a menor risco de eventos cardiovasculares em não diabéticos.
Hosseini-Esfahani et al., 2017	Irã	Investigar os efeitos da interação do gene ZNT8 e seu polimorfismo rs13266634 com padrões alimentares e o risco de Síndrome Metabólica (SM).	Os sujeitos deste estudo de caso-controle aninhado foram selecionados dentre os participantes do Estudo sobre Teores de Lipídios e Glicose. Cada um dos casos (n = 817) foi combinado individualmente com um controle. A ingestão alimentar foi avaliada com o uso de um questionário de frequência alimentar. Os ZNT8 rs13266634 foram genotipados pela análise da reação em cadeia do sistema de mutação Tetra-refratária-polimerase.	A ingestão de $\omega$ -3 pode modular a associação de genes com a SM; portadores do genótipo CC se beneficiaram mais da ingestão de $\omega$ -3 do que portadores dos genótipos CT + TT; O genótipo CC com maior consumo de $\omega$ -3, apresentou menor risco de SM.	Comparado com os portadores do genótipo CT + TT, o consumo de $\omega$ -3 pelos portadores do genótipo CC reduziu o risco de desenvolver SM, triglicerídeos (TG) altos e HDL-C baixo.
Noumi et al., 2018	Japão	Investigar a associação entre os níveis séricos de resistina, a ingestão de nutrientes e o efeito do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) -420 (rs1862513).	A investigação foi a partir de uma coorte desenhada como um estudo epidemiológico. Foram realizadas análises nos níveis de resistina em 1981 indivíduos (714 homens e 1267 mulheres) entre 30 e 79 anos e foi aplicado um questionário de frequência alimentar (QFA) visando à análise de nutrientes e metabólitos. A ingestão de nutrientes categorizada em quartis (Q1 - Q4). O SNP-420 (rs1862513) foi previamente genotipado.	A resistina sérica tendeu a ser inversamente associada à ingestão de peixes e positivamente associada à ingestão de carne após ajuste para idade, sexo, IMC e consumo de energia.	Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFA n-3) podem ser úteis para prevenir o desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares, especialmente em indivíduos com alto risco genético.
García-López et al., 2016	México	Investigar os efeitos da suplementação de $\omega$ -3 sobre o perfil lipídico e os níveis de glicose em crianças obesas e com SM.	Foram realizadas suplementações em 39 crianças (20 meninos e 19 meninas) entre 11 e 12 anos de escolas no México com SM e excesso de peso. A suplementação foi feita com 2 cápsulas pós-prandiais (2,4g) com EPA e DHA durante um mês. Os perfis lipídicos em jejum e os níveis de glicose foram medidos antes e após a suplementação.	As crianças estudantes de ambos os sexos com excesso de peso suplementadas apresentaram melhor perfil lipídico, redução dos níveis de glicose em jejum e pressão arterial.	Os achados apoiam a suplementação de ácidos graxos $\omega$ -3 para melhorar o status metabólico de crianças com excesso de peso com SM.
Gammelmar k et al., 2016	Dinamarca	Investigar a associação do	Foi investigada a associação do consumo de peixe e a ingestão	Tanto para homens quanto para mulheres, a	Foi encontrada a associação inversa

		consumo de peixe e a ingestão dietética de ácidos graxos n-3 com infarto do miocárdio incidente (IM).	de ácidos graxos poli-insaturados marinhos com IM. Em uma coorte dinamarquesa, 57 053 indivíduos entre 50 e 64 anos foram inscritos, dos quais foram identificados todos os casos de IM incidente. O consumo alimentar de peixes foi avaliado por meio de QFA para ingestão total e individual de $\omega$ -3	alta ingestão de peixes gordurosos foi inversamente relacionada ao IM.	do alto consumo de peixe gorduroso e IM, indicando que o este consumo está inversamente associado ao IM.
Sun et al., 2016		Examinar a associação entre $\omega$ -3 plasmáticos e risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e explorar a mediação em potencial por fatores de risco de DCV.	Um estudo de caso-controle aninhado com 744 casos de IAM incidente e 744 controles correspondentes foi realizado no Estudo de Saúde Chinês de Cingapura para participantes com idades entre 47 e 83 anos. A regressão logística condicional foi usada para calcular os ORs multivariáveis para IAM com e sem ajuste para fatores de risco para doenças cardiovasculares,	Os PUFAs de cadeia longa do plasma foram associados a um menor risco de IAM. O ácido alfa-linolênico (ALA) plasmático foi associado a um menor risco de IAM.	Os PUFAs de cadeia longa do plasma estão associados a um menor risco de IAM. O ALA plasmático pode estar associado a um risco reduzido de IAM.
McEwen et al., 2015	Austrália	O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do ômega-3 em novos marcadores de coagulação global.	A geração de fibrina e trombina, medida pelo ensaio do potencial de hemostasia geral (OHP) e trombografia automatizada calibrada, respectivamente, foi determinada em 40 indivíduos saudáveis e 16 pacientes com DCV no início do estudo e após 4 semanas de 640 mg / dia de ômega-3 PUFA.	A geração de fibrina foi reduzida. Em indivíduos com DCV, o PUFA reduziu a OHP e aumentou o tempo de atraso na geração de trombina.	A suplementação com $\omega$ -3 reduziu o potencial trombótico em indivíduos saudáveis.
Rayganet al., 2019.	Irã	Comparar os efeitos da suplementação de linhaça e óleo de peixe no risco cardiovascular.	Participantes foram alocados aleatoriamente em três grupos de intervenção para receber 1.000 mg de ácidos graxos ômega-3 do óleo de peixe ou 1.000 mg de ácidos graxos ômega-3 do óleo de linhaça ou placebo (n = 30 cada grupo) duas vezes por dia durante 12 semanas.	Uma redução significativa nos níveis de insulina foi observada após a suplementação ômega-3 comparado com o placebo.	O efeito do óleo de linhaça tem semelhança ao óleo de peixe. As melhorias na insulina indicam possibilidade de redução de diabetes e DCV.
Ohira et al., 2018	Japão	Avaliar a associação da ingestão de peixes, com o risco de embolia pulmonar (EP).	O estudo prospectivo analisou o risco de mortalidade por EP em relação à ingestão de peixes em 90.791 homens e mulheres, entre 40 e 79 anos, residentes do Japão. As taxas de risco e intervalos de confiança de 95% para morte por EP foram estimados usando o modelo de riscos proporcionais de Cox.	Em comparação com os participantes dos 10% mais baixos da ingestão de ácidos graxos poli-insaturados $\omega$ -3, os dos outros grupos tiveram um risco menor de morte por EP.	A ingestão de peixe fresco está associada a um menor risco de morte por EP entre homens e mulheres japoneses.
Filipovic et al., 2018	Liechtenstein	Avaliar a hipótese de que o Índice Ômega-3 esteja	Foi realizado um estudo transversal com 2036 indivíduos, incluindo adultos saudáveis (excluídos doença	Comparados com indivíduos no quartil mais baixo do $\omega$ -3, os indivíduos com maior	Um índice $\omega$ -3 mais alto é associado a níveis mais baixos,

		inversamente associado aos níveis de pressão arterial (PA) em jovens adultos saudáveis.	cardiovascular, diabetes ou IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> , com idades entre 25 e 41 anos. O índice $\omega$ -3 foi determinado no sangue total por cromatografia gasosa. A associação com a PA de 24 h foi avaliada usando modelos de regressão linear multivariáveis ajustados para possíveis fatores de confusão.	PA Sistólica (PAS) e PA Diastólica (PAD) foram 4 e 2 mmHg menores, respectivamente. Foi observada uma relação inversa do Índice Ômega-3 com PA de consultório.	significativos e clinicamente relevantes de PAS e PAD em jovens e saudáveis normotensos.
Bhatt et al., 2019	[S.I]	O estudo procurou determinar o efeito do etil icosapente em eventos isquêmicos totais (primeiro e subsequente eventos) da população.	REDUCE-IT randomizou 8.179 pacientes tratados com estatina e TG $\geq 135$ e <500 mg/dl (média 216 mg/dl) e LDL >40 e $\leq 100$ mg / dl (média 75 mg / dl) e histórico de aterosclerose (71% dos pacientes) ou diabetes (29% dos pacientes) com etil icosapente 4 g/dia ou placebo. Foram determinadas diferenças no total de eventos usando regressão binomial negativa.	O etil icosapente reduziu o total de eventos primários de comparado ao placebo. Também reduziu os totais para cada componente do desfecho primário, bem como o total de eventos extremos secundários.	Entre os pacientes tratados com estatina com TG elevados e DCV ou diabetes, demonstrou-se que o etil icosapente reduz eventos isquêmicos.
Miller et al., 2019	Estados Unidos	Examinar os efeitos do etil icosapente 4 g/dia em comparação com placebo em parâmetros aterogênicos.	O estudo foi realizado em 12 semanas e randomizou 702 pacientes tratados com estatina com risco cardiovascular aumentado com TG 200 a 499 mg/dl, com LDL controlado. Foram avaliados 246 pacientes com âncora com hsCRP basal $\geq 2,0$ mg/L randomizados para icosapente etil 4 g/dia (n = 126) ou placebo (n = 120).	O EPA aumentou com etil icosapente 4 g/dia + 637% no plasma e + 632% nos glóbulos vermelhos versus placebo (ambos p <0,0001).	Em pacientes tratados com estatina, o etil icosapente 4 g/dia reduziu significativamente o TG e outros parâmetros aterogênicos.

## DISCUSSÃO

### Ômega-3 e Doença Cardíaca Coronariana (DCC)

Sabe-se que a dieta é um importante fator de risco modificável intimamente relacionado à aterogênese e à consequente doença arterial coronariana (CATERINA et al., 2006; CLIFTON et al., 2017). No entanto, ainda são controversos os estudos quanto aos benefícios potenciais do consumo  $\omega$ -3 na prevenção da doença coronariana, e as diretrizes estão atualmente em revisão (GAMMELMARK et al., 2016). Apesar de a Sociedade Europeia de Cardiologia e de a Sociedade Americana do Coração indicarem o consumo de  $\omega$ -3 em um contexto de prevenção secundária, ainda existe incerteza no que tange à possibilidade de prevenção primária de doenças cardiovasculares (PEARSON et al., 2013; PIEPOLI et al., 2016; MOZAFFARIAN et al., 2011; ALEXANDER et al., 2017; ESRAK et al., 2014)

Para Sun et al. (2015), pode haver diferenças significativas entre as fontes alimentares, a quantidade de

ingestão e as respostas fisiológicas entre orientais e ocidentais. Em seu estudo híbrido de caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva, cujo objetivo foi estabelecer correlações entre níveis plasmáticos de AG e ocorrência de evento coronariano agudo, foram utilizados QFA para calcular a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (EPA e DHA) e de cadeia intermediária (ALA), que, posteriormente, seriam mensurados no plasma. Foi constatada associação significativa entre alto ALA plasmático e redução da pressão arterial sistêmica e da concentração de LDL, no entanto, não foi observada uma tendência clara para a associação entre ALA plasmático e risco de IAM, sugerindo que a baixa ingestão pode aumentar o risco, mas que não há relação bem estabelecida entre alta ingestão e diminuição do risco. Em relação a EPA e DHA, sua circulação plasmática elevada foi associada a menor incidência de IAM, indicando que o maior consumo de peixes gordurosos pode contribuir para redução na incidência de evento coronariano agudo nessa etnia. Os achados que corroboram a capacidade dos ácidos graxos

de diminuição da PA sistêmica também foram comprovados por Filipovic et al. (2018). Nesse contexto, o estudo transversal investigou as características basais de uma coorte que incluiu adultos saudáveis, com idades entre 25 e 41 anos. O índice de  $\omega$ -3 desses indivíduos foi mensurado no sangue total e foi observada associação entre alto índice de  $\omega$ -3 e níveis estatisticamente significativos e clinicamente relevantes de redução da PA sistólica e diastólica.

Os estudos de Bhatt et al. (2019) corroboram com os de Gammelmark et al. (2016) em relação aos resultados favoráveis à ingestão de PUFAs n-3, porém com um achado mais específico: a suplementação com etil icosapente, um derivado do EPA, é capaz de atenuar o risco de eventos isquêmicos totais em pacientes dislipidêmicos e em uso de estatinas em decorrência da sua propriedade de reduzir os níveis de TG e de lipoproteínas sem aumentar o LDL, quando comparado ao placebo, além de propriedades anti-inflamatórias e estabilizadoras de placa, sem diferenças entre os sexos, tal como demonstrado no trabalho de Sun et al. (2016). Seu trabalho foi baseado em um estudo em que foram randomizados  $\geq 45$  anos com doença cardiovascular estabelecida ou  $\geq 50$  anos com fatores de risco cardiovascular combinados para ingerir etil icosapente 4 g/dia ou placebo. Os indivíduos foram acompanhados por cerca de 4,9 anos e observou-se que as taxas totais de eventos de desfechos cardiovasculares primários foram reduzidas de 89 para 61 por 1.000 pacientes-ano na comparação entre placebo e etil icosapente (RR: 0,70; IC 95%;  $p < 0,0001$ ), adicionada à redução de risco relativo de 30% nos eventos isquêmicos totais.

Nos estudos de Gammelmark et al. (2016) foram encontradas diferenças entre os sexos: a tendência à associação inversa com o infarto do miocárdio (IM) foi mais forte em mulheres. O trabalho baseou-se em uma coorte, dos quais foram identificados 3089 casos de infarto incidente ao longo de 17 anos de seguimento. Foi avaliada a ingestão de peixes utilizando QFA, permitindo diferenciar o consumo de peixes gordurosos e magros - dependendo do conteúdo de PUFA n-3, abaixo ou acima de 1g/100g, respectivamente - e, adicionalmente, calcular a ingestão de PUFA n-3. Para os homens, a ingestão de peixes gordurosos foi inversamente associada ao infarto nos quatro quintis mais altos em comparação ao menor, mas a associação foi atenuada pelo ajuste dos fatores de risco tradicionais para síndrome coronariana aguda. Para as mulheres, foi encontrada uma associação inversa entre o quintil mais alto de consumo de peixes gordurosos e o IM, que permaneceu estatisticamente significativo após o ajuste dos fatores de risco tradicionais (HR 0,88; IC95% 0,63;0,96), não sendo observadas associações consistentes entre o consumo de peixe magro e o IM, nem

para homens, nem para mulheres.

Em população diferente, no estudo de Medenwald et al. (2019), um caso-controle aninhado à coorte prospectiva, foram observados resultados particularmente diferentes em relação aos demais citados nesta revisão. Foram selecionados 73 casos de doença coronariana com IAM não fatal ou com um evento cardiovascular fatal e os pareou com 176 controles, sendo, em seguida, realizada mensuração dos níveis séricos de  $\omega$ -3. Nenhum dos níveis de ácidos graxos foram associados ao risco aumentado de DCC no modelo após o ajuste para fatores de risco. Vale ressaltar que os participantes da subamostra da coorte não são atendidos em ácidos graxos insaturados em relação às recomendações alimentares atuais. Assim, chegou-se à conclusão de que não foi encontrada associação clara de níveis séricos particulares de ácidos graxos com o risco de DCC, especulando-se que os efeitos cardioprotetores do  $\omega$ -3 só podem ser observados com alta ingestão.

É interessante pontuar possíveis causas para estudos recentes apresentarem uma menor tendência de associação entre consumo de ômega-3 e risco cardiovascular. Segundo Gammelmark et al. (2016), variações em metodologia, populações e intervenções podem explicar algumas das diferenças. Notavelmente, muitos dos ensaios recentes foram conduzidos em populações com terapia agressiva de base com drogas anti-hipertensivas, antiagregantes plaquetárias e lipídicas, diminuindo assim o potencial cardioprotetor do PUFA n-3. Além disso, o efeito do  $\omega$ -3 foi observado principalmente para doença cardiovascular coronariana fatal, enquanto os ensaios mais recentes se concentraram em desfechos não-fatais.

### *Ômega-3 e Diabetes*

Tendo em vista que o diabetes é uma doença crônica que leva a maior propensão ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, é de suma importância analisar a sua associação com consumo de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa n-3 (PUFA ômega-3). A priori, García-Lopez et al. (2016) indicam que a suplementação de  $\omega$ -3 promove uma redução nos níveis sanguíneos de glicose, diminuição da pressão arterial (PA) e melhora nos perfis lipídicos de crianças com Síndrome Metabólica (SM). Nos resultados encontrados, a suplementação reduziria futuros eventos cardiovasculares e diabetes devido o fato de se ter encontrado melhorias nos níveis lipídicos das crianças envolvidas no estudo.

Noumi et al. (2018) vão de encontro com essa possibilidade de prevenção nas conclusões de seu estudo ao evidenciar a ocorrência de uma associação inversa

entre os níveis séricos de  $\omega$ -3 e resistina, substância secretada por leucócitos e que está associada à resistência à insulina. No seu estudo, após a análise dos dados alimentares e do genótipo dos participantes, os resultados mostraram que os níveis de resistina e ácidos graxos n-3 eram de correspondência inversa e que essa interação era maior no genótipo que continha o polimorfismo na região promotora do gene da resistina humana, apresentando genótipo guanina/guanina. Dessa maneira, a ingestão de  $\omega$ -3 poderia ser útil na prevenção de Diabetes tipo 2 (DM2) e de consequente DCV devido à redução da sensibilidade à insulina. Diante disso, é importante notar que os dois artigos, mesmo tratando do tema em perspectivas diferentes, chegaram a resultados que indicam um potencial dos ácidos graxos de cadeia longa na prevenção de diabetes e DCV.

Entretanto, Kamleh et al. (2018) fazem uma ressalva ao verificar que uma maior quantidade de níveis séricos de ácidos graxos PUFA n-3 estão relacionados a proteção contra futuros eventos cardiovasculares apenas em não diabéticos. Nessa investigação de análises metabólicas, encontrou-se o resultado de que não havia associação entre os níveis de ácidos graxos poli-insaturados e a redução de futuros eventos cardiovasculares em diabéticos, apenas nos que não possuíam a comorbidade. Assim, indivíduos já diabéticos não contariam com melhorias na possibilidade de futuras alterações cardiovasculares mesmo com melhores níveis de ácidos graxos. Além disso, Maslova et al. (2018), ao realizarem um estudo na Dinamarca envolvendo grávidas com Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e os efeitos do consumo de ômega-3 durante a gestação, não observaram resultados significativos ao analisar os níveis de  $\omega$ -3 em gestantes com DMG, apesar de verificar que grávidas que não consumiram alimentos com esse ácidos graxos tiveram filhos com perfil metabólico mais pobre. Apenas as mães que relataram não consumir frutos do mar tiveram filhos com perfis metabólicos um pouco inferiores. Nas mães que relataram consumir, os diferentes níveis e consumo não repercutiram em uma associação significativa com o perfil dos filhos. Dessa forma, os resultados não encontraram grande associação entre o total de frutos do mar e o  $\omega$ -3 com parâmetros metabólicos da prole em ambos os grupos.

Já o estudo de Raygan et al. (2019), realizando a suplementação de  $\omega$ -3 a partir de óleo de peixe e de óleo de linhaça, constatou que, em diabéticos com doença cardíaca coronária (DCC), havia uma redução nos níveis de insulina sérica, o que reduziria a propensão ao acontecimento de novos fatores de risco e de problemas cardiovasculares. Após a intervenção, uma redução significativa na insulina sérica foi observada nos grupos suplementados comparados ao placebo. Esses estudos

sugerem a possibilidade da atuação benéfica da suplementação e dos maiores níveis circulantes de ácidos graxos poli-insaturados circulantes como redutores de possíveis eventos relacionados a diabetes e DCV.

### *Ômega-3 e perfil lipídico*

Foi proposto que os ácidos graxos  $\omega$ -3 desempenham papéis importantes na saúde, pois demonstraram reduzir o peso corporal e a deposição de gordura em modelos animais e em estudos clínicos em humanos (GARCÍA-LÓPEZ et al., 2016). O EPA, por exemplo, reduz TG e lipoproteínas ricas em TG com ou sem terapia com estatinas (MILLER M. et al., 2019). Esses estudos, embora em populações diferentes e com a dose ajustada para a idade, comprovam os potenciais benéficos da suplementação de  $\omega$ -3 no perfil lipídico e na saúde cardiovascular.

García-López et al.(2016) realizaram um estudo, já citado anteriormente, que avaliou os perfis lipídicos e os níveis de glicose para determinar o colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), triglicerídeos (TG), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e concentrações de glicose no sangue. Os resultados evidenciaram uma melhora nos perfis lipídicos e nos níveis de glicose (GLU), evidenciando reduções estatisticamente significativas de 13,4% e 16,6% nos níveis de TG, aumentos de 8,5% e 8,2% no HDL-C e reduções de 1,0% e 8,6% nos níveis de LDL-C em meninos e meninas, respectivamente.

Em uma população diferente, Miller et al.(2019) obtiveram que em pacientes com PCRas  $\geq 2,0$  mg/L no início, e comparado com placebo, icosapente etil 4g/dia reduziu significativamente o desfecho primário do TG em jejum em 19,9%, bem como do não HDL-C, colesterol total, HDL-C, colesterol de lipoproteínas de densidade muito baixa, triglicerídeos de densidade muito baixa e RLP-C quando comparados ao placebo (valores de p que variam de 0,0125 a  $<0,0001$ ), sem aumentar o LDL-C ( $p = 0,11162$ ). Concluiu-se, assim, que etil icosapent 4g/dia reduz significativamente TG e outros parâmetros aterogênicos e inflamatórios sem aumentar o LDL-C versus placebo.

### *Suplementação de ômega-3 e sua relação com Síndrome metabólica*

O transportador de zinco 8 (ZNT8), um membro da família ZNT, expresso principalmente nas células beta das ilhotas pancreáticas, é responsável pelo transporte de zinco do citoplasma para os grânulos secretores de insulina e subsequente cristalização de insulina. Assim,

entendendo o papel do zinco no desenvolvimento de doenças metabólicas, como diabetes e síndrome metabólica (SM), um polimorfismo comum no gene ZNT8 (SL30A8 rs13266634), uma variante C a T (arginina triptofano em proteínas codificadas), atraiu a atenção de vários estudos de associação ampla do genoma (GWAS). Em alguns desses estudos, esse SNP (alelo C) foi associado a um maior risco de diabetes tipo II (T2D), a SM ou seus componentes. (HOSSEINI-ESFAHANI F. et al., 2017).

No estudo, García López et al. (2016), que fizeram suplementação de  $\omega$ -3 em escolares, como já citado anteriormente, evidenciaram reduções significativas no colesterol total, nos níveis de TG e de LDL-C, além de aumentos no HDL-C. Ademais, a suplementação a longo prazo pode permitir a detecção de outros efeitos benéficos que contribuem para reduzir a incidência de SM em crianças.

Em consonância, o caso-controle de HosseiniEsfahani et al. (2017) evidenciou que entre os nutrientes examinados, apenas a ingestão de  $\omega$ -3 poderia modular a associação de grupos genotípicos de rs13266634 com a SM. Portadores do genótipo CC que consumiram mais ácidos graxos  $\omega$ -3 tiveram um risco menor de desenvolver a SM, enquanto nenhuma relação foi observada nos portadores dos genótipos CT + TT. Também foi observada interação significativa entre os ácidos graxos  $\omega$ -3 e rs13266634 e em relação ao risco de TG alto (interação  $P = 0,001$ ) e HDL-C baixo (interação  $P = 0,03$ ). Os ORs para obesidade também diminuíram significativamente com o aumento do consumo de peixe pelos portadores do genótipo CC. Notoriamente, os estudos confluem ao analisarem os benefícios do  $\omega$ -3 para o perfil lipídico e para os níveis de GLU.

### *Ômega-3 e sua relação com a Coagulação*

A hipercoagulabilidade desempenha um papel fundamental na progressão das doenças cardiovasculares (DCV). Uma variedade de marcadores pró-coagulantes foi identificada em DCV, incluindo níveis plasmáticos elevados de fibrinogênio, fator de coagulação VIII (FVIII), fator de von Willebrand (VWF), geração alterada de trombina, diminuição da capacidade fibrinolítica e aumento da agregação de plaquetas (MCEWEN B. et al., 2015).

A ingestão alimentar pode ser uma explicação plausível para diferenças nas taxas de morbimortalidade da EP entre países ocidentais e o Japão. Estudos epidemiológicos anteriores demonstraram que o fator de atividade coagulante VIII (FVIIIc), fator de von Willebrand (FvW), agregação de plaquetas e os níveis de homocisteína estão associados com a incidência de TVP

e EP e esses fatores podem ser afetado pela ingestão alimentar. (OHIRA T. et al., 2018).

McEwen et al. (2015) constataram que houve diminuição da geração de fibrina e aumento da fibrinólise após suplementação com  $\omega$ -3 em indivíduos saudáveis e, em indivíduos com DCV, redução de geração de fibrina da OHP. Para indivíduos saudáveis, também foi evidenciada uma redução significativa no pico de trombina após suplementação com ômega-3 PUFA, com um aumento significativo no tempo de latência para a geração de trombina observada em pacientes com DCV.

Com o mesmo raciocínio, Ohira T. et al. (2018) observaram que  $\geq 1$  porção de peixe fresco/semana estava associada à redução do risco de morte por EP. Foi evidenciado que o aumento da ingestão de peixe fresco, ainda que apenas 1–2 vezes por semana, culminou em menor risco de morte por EP durante um seguimento médio de 19,2 anos neste estudo geral da população no Japão. Em suma, McEwen B. et al. (2015) complementam Ohira T. et al. (2018) ao avaliar os impactos do ômega-3 em marcadores de coagulação, e assim, ambos os estudos condizem com o perfil benéfico do  $\omega$ -3 para DCV.

### CONCLUSÃO

Os estudos apontam possíveis benefícios dos ácidos graxos  $\omega$ -3 na prevenção de diabetes e de DCV. No que tange esse assunto, estudos denotaram que a suplementação com um derivado do EPA foi capaz de atenuar o risco de eventos isquêmicos em pacientes com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia em uso de estatinas. Entretanto, é evidenciado que a prevenção contra futuros eventos cardiovasculares é observada apenas em não diabéticos. Nesse contexto, foi verificada maior concentração de TG e maior resistência insulínica na prole de gestantes que não consumiram alimentos contendo esses ácidos graxos. Foi especulado que os efeitos cardioprotetores do  $\omega$ -3 são observados apenas com um alto teor de ingestão. Ademais, foi percebida ainda melhora nos perfis lipídicos e nos níveis de GLU em crianças com síndrome metabólica, suplementadas com  $\omega$ -3, além de redução significativa de triglicérides em adultos que fizeram uso de etil icosapente.

Todavia, a literatura ainda possui incertezas quantos aos benefícios potenciais do consumo de peixe e dos suplementos de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFA n-3) na prevenção primária de doenças cardiovasculares e quanto ao nível de consumo necessário para tal efeito, sendo ainda discutidas possíveis diferenças entre a quantidade de ingestão de peixes gordurosos e as respostas fisiológicas entre orientais e ocidentais e entre homens e mulheres. Portanto, novos estudos são necessários para elucidar essas questões.

## REFERÊNCIAS

- ABDELHAMID, A. S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], 29 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003177.pub5>.
- ALEXANDER, D. D.; MILLER, P. E.; VAN ELSWYK, M. E.; KURATKO, C. N.; BYLSMA, L. C. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], v. 92, n. 1, p. 15-29, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.018>
- BHATT, D. L. et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 73, n. 22, p. 2791-2802, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.032>.
- BRASIL. Doenças Cardiovasculares. 2017. Organização Pan Americana de Saúde. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096)>. Acesso em: 20 abr. 2020. **Cardiovascular Diseases: Fact sheet**. 2017. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1). Acesso em: 08 maio 2020.
- CATERINA, R.; ZAMPOLLI, A.; TURCO, S.; MADONNA, R.; MASSARO, M. Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 83, n. 2, p. 421-426, 1 fev. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/83.2.421s>.
- CLIFTON, P. M.; KEOGH, J. B.. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 27, n. 12, p. 1060-1080, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.010>.
- ESHAK, E. S. et al. Modification of the Excess Risk of Coronary Heart Disease Due to Smoking by Seafood/Fish Intake. **American Journal Of Epidemiology**, [s.l.], v. 179, n. 10, p. 1173-1181, 8 abr. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu030>.
- FILIPOVIC, M. G. et al. Whole blood omega-3 fatty acid concentrations are inversely associated with blood pressure in young, healthy adults. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 36, n. 7, p. 1548-1554, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000001728>.
- GAMMELMARK, A. et al. Association of fish consumption and dietary intake of marine n-3 PUFA with myocardial infarction in a prospective Danish cohort study. **British Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 116, n. 1, p. 167-177, 18 maio 2016. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s000711451600180x>.
- GARCÍA-LÓPEZ, S. et al. One month of omega-3 fatty acid supplementation improves lipid profiles, glucose levels and blood pressure in overweight schoolchildren with metabolic syndrome. **Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 29, n. 10, p. 1143-1150, 1 jan. 2016. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2015-0324>.
- HOSSEINI-ESFAHANI, F. et al. Some dietary factors can modulate the effect of the zinc transporters 8 polymorphism on the risk of metabolic syndrome. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, 10 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01762-9>.
- INNES, J. K.; CALDER, P. C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: an update for 2020. : An Update for 2020. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 4, p. 1362-1382, 18 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21041362>
- KAMLEH, M. A. Increased Levels of Circulating Fatty

Acids Are Associated with Protective Effects against Future Cardiovascular Events in Nondiabetics. **Journal Of Proteome Research**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 870-878, 22 jan. 2018. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00671>.

MASLOVA, E. Fish Intake in Pregnancy and Offspring Metabolic Parameters at Age 9–16—Does Gestational Diabetes Modify the Risk? **Nutrients**, [s.l.], v. 10, n. 10, p. 1534-1552, 17 out. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101534>.

MCEWEN, B.; MOREL-KOPP, M-C; TOFLER, G.; WARD, C. The Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Fibrin and Thrombin Generation in Healthy Subjects and Subjects with Cardiovascular Disease. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [s.l.], v. 41, n. 03, p. 315-322, 19 fev. 2015. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395352>.

MEDENWALD, D.; KLUTTIG, A.; LACRUZ, M.E.; SCHUMANN, J.. Serum dietary fatty acids and coronary heart disease risk – A nested case-control-study within the CARLA cohort. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 29, n. 2, p. 152-158, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2018.10.006>.

MILLER, M. et al. Effects of Icosapent Ethyl (Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester) on Atherogenic Lipid/Lipoprotein, Apolipoprotein, and Inflammatory Parameters in Patients With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein (from the ANCHOR Study). **The American Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 124, n. 5, p. 696-701, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.057>.

MOZAFFARIAN, D.; WU, J. H. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 58, n. 20, p. 2047-2067, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.063>.

NOUMI, Y. et al. An inverse association between serum resistin levels and n-3 polyunsaturated fatty acids intake was strongest in the SNP-420 G/G genotype in the Japanese cohort: the toon genome study. : The Toon

Genome Study. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 88, n. 1, p. 51-57, 8 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13500>.

OHIRA, T.; ISO, H.; YAMAGISHI, K.; TAMAKOSHI, A. Fish Intake and Death From Pulmonary Embolisms Among Japanese Men and Women — The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study —. **Circulation Journal**, [s.l.], v. 82, n. 8, p. 2063-2070, 25 jul. 2018. Japanese Circulation Society. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-18-0040>.

PEREZ-MARTINEZ, P.; KATSIKI, N.; MIKHAILIDIS, D. P. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: back to the future.: Back to the Future. **Angiology**, [s.l.], v. 71, n. 1, p. 10-16, 9 abr. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0003319719842005>.

PRÉCOMA, D. B. et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], p.1-105, 2019. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20190204>.

RAYGAN, F. et al. A comparison between the effects of flaxseed oil and fish oil supplementation on cardiovascular health in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double :blinded, placebo :controlled trial. : A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**, [s.l.], 13 jun. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6393>.

SANTOS, I. K. S.; GONÇALVES, R. C. C. Efeitos da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados  $\omega$ -3 em pacientes com doenças cardiovasculares. **Braspen J**, São Paulo, v. 4, n. 31, p. 371-378, 29 jul. 2016.

SBC (Brasil). Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Cardiômetro**. 2020. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/>. Acesso em: 01 maio 2020.

SBC (Brasil). Sociedade Brasileira de Cardiologia. Calculadora para Estratificação de Risco Cardiovascular.

Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose e Diretriz Brasileira de Prevenção de Doença Cardiovascular em Pacientes com Diabetes. 2017. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-da/2015/CALCULADORAER2017/index.html>. Acesso em: 01 maio 2020.

SUN, Y. et al. Plasma  $\alpha$ -Linolenic and Long-Chain  $\omega$ -3 Fatty Acids Are Associated with a Lower Risk of Acute Myocardial Infarction in Singapore Chinese Adults. **The Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 146, n. 2, p. 275-282, 25 nov. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/jn.115.220418>.

WHO. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.