

# Efeitos da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados $\omega$ -3 em pacientes com doenças cardiovasculares

*Supplementation effects of fatty acids polyunsaturated  $\omega$ -3 in patients with cardiovascular diseases*

Iolanda Karla Santana dos Santos<sup>1</sup>  
Renata Cristina Campos Gonçalves<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem a um grupo de afecções que incluem a doença arterial coronariana, aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca isquêmica, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca. Os potenciais benefícios dos ácidos graxos poli-insaturados  $\omega$ -3 (AGPI  $\omega$ -3) são efeitos antitrombótico, anti-inflamatório e antiarrítmico; melhora do perfil cardíaco, da frequência cardíaca e da função endotelial, e redução da pressão arterial e do estresse oxidativo. **Objetivo:** Avaliar os potenciais benefícios da suplementação de AGPI  $\omega$ -3 em pacientes com DCV. **Método:** Levantamento da literatura na base de dados eletrônica PubMed, compreendendo o período de maio de 2010 a maio de 2015. Nessa base de dados foram utilizados os descritores em inglês: "omega 3" combinado com "cardiovascular disease". **Resultados:** Foram analisados 19 artigos científicos, sendo que 42,1% dos estudos incluídos foram publicados no ano de 2011. Considerando o tipo de desenho do estudo, 57,9% dos artigos eram randomizados, multicêntricos, placebo-controlados e duplo-cego. Os resultados compilados nesse trabalho foram divergentes, visto que sete publicações não encontraram nenhuma melhoria nos desfechos analisados; entre as demais publicações, os resultados observados foram distintos. Benefícios foram encontrados para melhoria dos parâmetros cardíacos, na coagulação sanguínea, concentração de triglicérides, concentração de leptina e adiponectina, melhoria de sintomas depressivos e redução da concentração plasmática de citocinas inflamatórias. **Conclusão:** A dificuldade de se observar os benefícios dos AGPI  $\omega$ -3 se deve às melhorias do tratamento medicamentoso nas DCV.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVD) represent a group of diseases including coronary artery disease, atherosclerosis, hypertension, ischemic heart disease, peripheral vascular disease and heart failure. The potential benefits of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 PUFA) are anti-thrombotic, anti-inflammatory and antiarrhythmic effects; improvement of cardiac profile, heart rate and endothelial function; and lowering blood pressure and oxidative stress. **Objective:** To assess the potential benefits of  $\omega$ -3 PUFA supplementation in patients with CVD. **Methods:** Literature review on electronic database PubMed, covering the period from 2010 May to 2015 May. In this database, the descriptors in English "omega 3" combined with "cardiovascular disease" were used. **Results:** Nineteen scientific papers were analyzed, and 42.1% of the included studies were published in 2011. Considering the type of study design, 57.9% of the papers were randomized, multicenter, placebo-controlled and double-blind. The results compiled in this study were divergent, once seven publications didn't find improvement in outcome measures; among the other publications the results obtained were distinct. Benefits have been found to improve cardiac parameters, blood coagulation, triglycerides concentration, leptin and adiponectin concentrations, improvement of depressive symptoms and decreased plasma concentration of inflammatory cytokines. **Conclusion:** The difficulty to observe the benefits of  $\omega$ -3 PUFA is due to the improvement of drug treatment in CVD.

## Unitermos:

Suplementação Alimentar. Ácidos Graxos. Doenças Cardiovasculares.

## Keywords:

Supplemental Feeding. Fatty Acids. Cardiovascular Diseases.

## Endereço para correspondência:

Iolanda Karla Santana dos Santos  
Rua Alexandre Polinski, 43 – Associação Sobradinho  
– São Paulo, SP, Brasil – CEP: 02361-100  
E-mail: iosantanasantos@gmail.com

## Submissão:

15 de maio de 2016

## Aceito para publicação:

29 de julho de 2016

1. Nutricionista, Pós-graduada em Terapia Nutricional e Nutrição Clínica pelo Ganep – Nutrição Humana, São Paulo, SP, Brasil. Nutricionista da Universidade Federal do ABC, Santo André, SP, Brasil.
2. Nutricionista, Especialista em Terapia Nutricional pela SBNPE, Especialização em Terapia Nutricional e Nutrição Clínica pelo Ganep – Nutrição Humana; Especialização em Docência no Ensino Superior pela Uninove; Coordenação de cursos Ganep Educação, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são doenças crônicas não-transmissíveis e correspondem a um grupo de afecções que incluem a doença arterial coronariana (DAC), aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca isquêmica, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca<sup>1</sup>. Recomendações sugerem a ingestão de alimentos fonte de ácidos graxos poli-insaturados  $\omega$ -3 (AGPI  $\omega$ -3) para a população como forma de prevenção de DCV.

Os AGPI são representados pelas séries  $\omega$ -6 (linoleico e araquidônico) e  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -linolênico – ALA, eicosapentaenoico – EPA, docosapentaenoico – DPA e docosaenoico – DHA). Os AGPI  $\omega$ -3, EPA e DHA são encontrados em peixes de águas muito frias como salmão, atum, cavala, sardinha e arenque; as fontes de ALA são os tecidos das plantas, o óleo de soja e o de canola. Recomendações sugerem o consumo de pelo menos duas porções de peixes por semana para a população geral; e para pacientes com DCV recomenda-se 1g de EPA-DHA por dia proveniente de peixes, óleo de peixe e/ou suplementação<sup>1</sup>.

Os AGPI  $\omega$ -3 podem reduzir a concentração plasmática de triglicerídeos por diminuírem a secreção hepática de *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) e apoproteína B e levar ao aumento da *High Density Lipoprotein* (HDL) e redução da *Low Density Lipoprotein* (LDL). Os AGPI  $\omega$ -3 são cardioprotetores porque interferem na coagulação sanguínea e alteram a síntese de prostaglandinas. Além disso, estimulam a produção de óxido nítrico, uma substância que induz o relaxamento da parede dos vasos sanguíneos<sup>1,2</sup>.

Os AGPI  $\omega$ -3 podem promover a redução da viscosidade do sangue pelo aumento da alteração dos glóbulos vermelhos, aumentar a atividade fibrinolítica, redução da pressão arterial, redução do estresse oxidativo e prevenção da fibrilação atrial (FA), que é o tipo mais comum de arritmia; além de apresentar efeitos antiarrítmicos, anti-inflamatórios e anti-trombóticos. Os AGPI  $\omega$ -3 também reduzem a resposta vasoespástica às catecolaminas e, possivelmente, à angiotensina<sup>1-5</sup>.

A suplementação com 1 g/dia de AGPI  $\omega$ -3 pode reduzir a taxa de mortalidade e de hospitalizações relacionadas à DCV. Os AGPI  $\omega$ -3 podem melhorar a função endotelial, o fluxo sanguíneo cerebral, a frequência cardíaca (FC), a complacência arterial e o estado emocional. Além destes efeitos, a suplementação pode levar à redução da concentração de citocinas inflamatórias como *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1)<sup>6-8</sup>. Portanto, o objetivo desta revisão da literatura foi analisar os potenciais benefícios da suplementação de AGPI  $\omega$ -3 em pacientes com DCV.

## MÉTODO

O estudo é uma revisão de artigos científicos sobre o efeito da suplementação de AGPI  $\omega$ -3 em pacientes com DCV. Para a identificação dos artigos que comporiam a amostra, realizou-se levantamento da literatura na base de

dados eletrônica PubMed, compreendendo o período de maio de 2010 a maio de 2015. Nessa base de dados foram utilizados os descritores em inglês “omega 3” combinado com “cardiovascular disease”. A busca foi conduzida para artigos originais e texto completo disponível.

A pesquisa foi realizada da seguinte maneira: (“fatty acids, omega-3”[MeSH Terms] OR (“fatty”[All Fields] AND “acids”[All Fields] AND “omega-3”[All Fields]) OR “omega-3 fatty acids”[All Fields] OR “omega 3”[All Fields]) AND (“cardiovascular diseases”[MeSH Terms] OR (“cardiovascular”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “cardiovascular diseases”[All Fields] OR (“cardiovascular”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “cardiovascular disease”[All Fields])) AND (Clinical Trial [ptyp] AND “loattrfree full text”[sb] AND “2010/05/05”[PDat] : “2015/05/03”[PDat]).

Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos originais, (2) população adulta, (3) ensaios clínicos (aleatorizados ou não, controlados ou não) que avaliavam a suplementação de AGPI  $\omega$ -3, (4) desfecho relacionado a fator de risco de DCV, qualidade de vida, eventos cardiovasculares e mortalidade.

A primeira avaliação dos artigos científicos consistiu na leitura de títulos e resumos. Os artigos que não preencheram os critérios de inclusão não foram incluídos no estudo. Quando um estudo não pode ser incluído ou rejeitado com certeza, o texto completo foi analisado secundariamente e, caso não atendesse aos critérios de inclusão, nesse segundo momento esses artigos foram excluídos.

## RESULTADOS

A pesquisa na base dados eletrônica PubMed resultou em 123 artigos científicos. Após o rastreamento segundo os critérios estabelecidos inicialmente, foram incluídos 23 estudos, porém, após leitura criteriosa foram excluídos 4 artigos, resultando em 19 estudos analisados nessa revisão da literatura.

As exclusões ocorreram pelos seguintes motivos: um estudo apresentava apenas o protocolo de pesquisa; um estudo avaliava a suplementação de AGPI  $\omega$ -3 em conjunto com antioxidantes, não havia um grupo suplementado apenas com AGPI  $\omega$ -3; e em dois estudos os pacientes foram randomizados em quatro grupos, incluindo um grupo somente com suplementação de AGPI  $\omega$ -3, todavia, na análise estatística esse grupo foi unido a outro com suplementação de vitaminas do complexo B. Dessa forma, não seria possível analisar o efeito isolado da suplementação de AGPI  $\omega$ -3.

Na presente revisão da literatura, 42,1% dos estudos incluídos foram publicados no ano de 2011. Considerando o tipo de desenho do estudo, 57,9% dos artigos eram randomizados, multicêntricos, placebo-controlados e duplo-cego. Na Tabela 1, apresenta-se a relação dos artigos, características de cada estudo e os principais achados<sup>2-20</sup>.

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes.

Autores; Ano; País	Tipo de Estudo	Amostra	Patologia	Intervenção	Achados
Andreeva et al. <sup>6</sup> ; 2011; França	Estudo prospectivo, multicêntrico (417 médicos, 257 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo cego.	Amostra: 1748. 1) Folato + B6 + B12 + AGPI $\omega$ -3: 438. 2) AGPI $\omega$ -3: 439. 3) Folato + B6 + B12: 446. 4) Placebo: 425.	Pacientes com histórico de IAM, angina instável ou AVCI.	1) 5-metiltetrahidrofolato (0,56 mg) + B6 (3 mg) + B12 (0,02 mg) + EPA-DHA (600 mg, razão 2:1). 2) EPA-DHA (600 mg, razão 2:1). 3) 5-metiltetrahidrofolato (0,56 mg) + B6 (3 mg) + B12 (0,02 mg). 4) Placebo. Tempo de intervenção: 4 anos.	Os resultados não mostraram efeito da suplementação com AGPI $\omega$ -3 na função cognitiva.
Bianconi et al. <sup>9</sup> ; 2011; Itália	Estudo prospectivo, multicêntrico (12 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 204. Grupo AGPI $\omega$ -3: 104. Grupo Placebo: 100.	Pacientes submetidos à CECC devido à FA persistente	Grupo AGPI $\omega$ -3: EPA+DHA + terapia medicamentosa antiarrítmica decidida pelo investigador local. Grupo Placebo: azeite de oliva + terapia medicamentosa antiarrítmica decidida pelo investigador local. Pelo menos 7 dias antes da CECC: 3 cápsulas/dia. Após a CECC: 2 cápsulas/dia. Tempo de Intervenção: 6 meses.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à recorrência de FA. A média de tempo de recorrência de FA foi de 83±8 dias no grupo AGPI $\omega$ -3 e de 106±9 dias no grupo placebo (p=0,29).
Carney et al. <sup>10</sup> ; 2010; Estados Unidos	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 72. 1) Grupo AGPI $\omega$ -3: 36. 2) Grupo Placebo: 36.	Pacientes com DAC e depressão.	1) Grupo AGPI $\omega$ -3: 50 mg/dia de sertralina + 2 g/dia de AGPI $\omega$ -3. 2) Grupo Placebo: 50 mg/dia de sertralina + 2 g/dia de óleo de milho. Tempo de tratamento: 10 semanas.	Os autores observaram significativa interação tratamento <i>versus</i> tempo para a medida da VFC, VLF (p=0,009), para FC (p=0,03) e para um minuto de descanso (p=0,02). VLF não alterou no grupo AGPI $\omega$ -3 (p=0,92), mas reduziu no grupo placebo (p=0,0002). FC aumentou no grupo placebo (p=0,02) e diminuiu no grupo AGPI $\omega$ -3 (p=0,41).
Eussen et al. <sup>11</sup> ; 2012; Holanda	Estudo prospectivo, multicêntrico (32 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 4153. Usuários de estatina: 3740. Não usuários de estatina: 413.	IAM. Mediana de tempo desde o IAM até a entrada no estudo: 3,7 anos.	Randomização: 1) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2) + ALA (2 g). 2) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2). 3) ALA (2 g). 4) Placebo (ácido oleico). Mediana de seguimento: 40,9 meses. Forma de administração: margarina, média de consumo pretendida: 20 g/dia. Média de consumo no estudo: 19,4±4,0 g/dia.	Pacientes não tratados com estatina suplementados com EPA-DHA + ALA tiveram 54% menor incidência de maiores eventos cardiovasculares quando comparado ao grupo placebo (p=0,051). Em usuários de estatinas suplementados com EPA-DHA + ALA houve redução da concentração plasmática de triglicérides.
Gajos et al. <sup>12</sup> ; 2011; Polônia	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 54. Grupo AGPI $\omega$ -3: 30. Grupo Placebo: 24.	Pacientes com DAC após ICP eletiva com implementação de stent.	Grupo AGPI $\omega$ -3: AAS + clopidogrel + 1 g AGPI $\omega$ -3 (EPA=460 mg, DHA=380 mg). Grupo Placebo: AGPI $\omega$ -3 + clopidogrel + placebo. Tempo de intervenção: 30 dias.	No grupo AGPI $\omega$ -3 Ks aumentou (p<0,0001); o coeficiente de permeabilidade foi 15,3% maior (p=0,0005); o tempo de catálise de coágulo reduziu (p<0,0001); o t50% foi menor 14,3% (p<0,0001); redução plasmática de F1.2 (p=0,0005); a concentração de F1.2 foi 33,8% menor (p=0,0013); C <sub>máx</sub> foi 13,4% menor (p=0,04); 8-iso-PGF2 $\alpha$ reduziu 27,4% (p<0,0001); 8-iso-PGF2 $\alpha$ foi 13,1% menor (p=0,0009); P2Y12 foi 17,1% menor (p=0,03).

Continuação Tabela 1 – Características gerais dos pacientes.

Autores; Ano; País	Tipo de Estudo	Amostra	Patologia	Intervenção	Achados
Galan et al. <sup>2</sup> ; 2010; França	Estudo prospectivo, multicêntrico (417 médicos, 257 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo cego.	Amostra: 2501. 1) Folato + B6 + B12 + AGPI ω-3: 620. 2) AGPI ω-3: 633. 3) Folato + B6 + B12: 622. 4) Placebo: 626.	Pacientes com histórico de evento agudo coronariano (IAM ou síndrome coronariana aguda) ou cerebral isquêmico (AVC) nos últimos 12 meses.	1) 5-metiltetrahydrofolato (560 µg) + B6 (3 mg) + B12 (20 µg) + EPA-DHA (600 mg, razão 2:1). 2) EPA-DHA (600 mg, razão 2:1). 3) 5-metiltetrahydrofolato (560 µg) + B6 (3 mg) + B12 (20 µg). 4) Placebo. Mediana de seguimento: 4,7 anos. Média de seguimento: 4,2±1,0 anos.	Os autores não observaram efeitos significativos da suplementação de AGPI ω-3 na prevenção da incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade.
Giltay et al. <sup>13</sup> ; 2011; Holanda	Estudo prospectivo, multicêntrico (32 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 4116. 1) EPA-DHA + ALA: 1021. 2) EPA-DHA: 1015. 3) ALA: 1034. 4) Placebo: 1046.	IAM. Média de tempo desde o IAM até a entrada no estudo: 4,2 anos.	Randomização: 1) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2) + ALA (2 g). 2) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2). 3) ALA (2 g). 4) Placebo (ácido oleico). Mediana de seguimento: 40,9 meses. Forma de administração: margarina, média de consumo pretendida: 20 g/dia. Média de consumo no estudo: 19,4±4,0 g/dia.	Sintomas depressivos e otimismo não diferiram entre os grupos suplementados com EPA-DHA e ALA em relação ao grupo placebo após 40 meses. Em uma pequena subamostra de pacientes que utilizavam medicamentos antidepressivos (n=36), os autores observaram melhora dos sintomas depressivos em pacientes suplementados com EPA-DHA (p=0,04).
Haberka et al. <sup>7</sup> ; 2013; Polônia	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, não placebo, simples-cego.	Amostra: 52. Grupo AGPI ω-3: 26. Grupo Controle: 26.	IAM	Grupo AGPI ω-3: terapia padrão + 1 g AGPI ω-3 (EPA=465 mg, DHA=375 mg). Início da intervenção: três dias após o IAM. Grupo Controle: terapia padrão. Tempo de Intervenção: 30 dias.	Intervenção mostrou melhora nos sintomas depressivos (p=0,046), ansiedade (p=0,03) e intensidade de emoções relacionadas a perigo/perda (p=0,04).
Kromhout et al. <sup>14</sup> ; 2011; Holanda	Estudo prospectivo, multicêntrico (32 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 1014. 1) EPA-DHA + ALA: 245. 2) EPA-DHA: 262. 3) ALA: 258. 4) Placebo: 249.	Pacientes com histórico de IAM e DM.	1) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2) + ALA (2 g). 2) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2). 3) ALA (2 g). 4) Placebo (ácido oleico). Mediana de seguimento foi de 40,7 meses. Forma de administração: margarina, média de consumo pretendida: 20 g/dia. Média de consumo no estudo: 18,6±5,2 g/dia.	No grupo EPA-DHA + ALA houve menor incidência de eventos ventriculares relacionados à arritmia do que no grupo placebo (HR 0,16; IC 95% 0,04 - 0,69). Nesse mesmo grupo houve menor incidência de mortalidade combinada com eventos ventriculares relacionados à arritmia do que no grupo placebo (HR 0,28; IC 95% 0,11 - 0,71).
Kromhout et al. <sup>15</sup> ; 2010; Holanda	Estudo prospectivo, multicêntrico (32 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 4837. 1) EPA-DHA + ALA: 1212. 2) EPA-DHA: 1192. 3) ALA: 1197. 4) Placebo: 1236.	Pacientes com histórico de IAM. A mediana de tempo desde o IAM e a entrada no estudo foi de 3,7 anos.	1) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2) + ALA (2 g). 2) EPA-DHA (400 mg, razão EPA-DHA: 3:2). 3) ALA (2 g). 4) Placebo (ácido oleico). Mediana de seguimento de 40,8 meses. Forma de administração: margarina, média de consumo pretendida: 20 g/dia. Média de consumo no estudo: 18,8±4,7 g/dia.	A taxa de eventos adversos (maiores eventos cardiovasculares, doença coronariana fatal, eventos relacionados à arritmia ventricular) não diferiu entre os grupos estudados. Em subamostra de pacientes diabéticos, observou-se menores taxas de doença coronariana fatal e eventos relacionados à arritmia ventricular em pacientes suplementados com EPA-DHA do que entre pacientes não suplementados com EPA-DHA (p=0,04). Os autores observaram menor taxa de eventos relacionados à arritmia ventricular no grupo de pacientes que receberam ALA do que entre os pacientes que não receberam esse suplemento (p=0,02).

Continuação da Tabela 1 – Características gerais dos pacientes.

Autores; Ano; País	Tipo de Estudo	Amostra	Patologia	Intervenção	Achados
Macchia et al. <sup>3</sup> ; 2013; Argentina	Estudo prospectivo, multicêntrico (42 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 586. Grupo AGPI $\omega$ -3: 289. Grupo Placebo: 297.	Pacientes com ritmo sinusal normal com FA prévia.	Grupo AGPI $\omega$ -3: 1 g AGPI $\omega$ -3 (EPA + DHA = 850 - 882 mg). Grupo Placebo: azeite de oliva. Tempo de Intervenção: 12 meses.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em nenhum dos desfechos analisados: recorrência de FA, mortalidade, AVC não fatal, IAM não fatal, embolismo sistêmico, desenvolvimento de falência crônica do coração e hemorragia grave. O processo de recrutamento foi interrompido antes de atingir a amostra calculada de 1398 pacientes devido à ausência de resultados positivos, isso provavelmente reduziu o poder de teste do estudo.
Mizia-Stec et al. <sup>4</sup> ; 2013; Polônia	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, não placebo, não cego.	Amostra: 40. Grupo AGPI $\omega$ -3: 20. Grupo Controle: 20.	Angina pectoris estável após ICP eletiva.	Grupo AGPI $\omega$ -3: terapia padrão + 75 mg de AAS + 75 mg de clopidogrel + 1 g de AGPI $\omega$ -3. Grupo Controle: terapia padrão + 75 mg de AAS + 75 mg de clopidogrel. Tempo de intervenção: 30 dias.	Os resultados mostraram que a suplementação de AGPI $\omega$ -3 não afetou a eficácia da terapia dupla antiplaquetária.
Mostowik et al. <sup>5</sup> ; 2013; Polônia	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 48. Grupo AGPI $\omega$ -3: 28. Grupo Placebo: 20.	Pacientes com DAC após ICP eletiva com implementação de stent.	Grupo AGPI $\omega$ -3: AAS + clopidogrel + 1 g AGPI $\omega$ -3 (EPA=460 mg, DHA=380 mg). Grupo Placebo: AAS + clopidogrel + placebo. Tempo de intervenção: 30 dias.	No grupo AGPI $\omega$ -3 quando comparado ao baseline houve aumento de adiponectina em 13,4% ( $p < 0,0001$ ), redução de leptina em 22% ( $p < 0,0001$ ) e aumento da razão adiponectina/leptina (A/L) em 45,5% ( $p < 0,0001$ ) após 30 dias. Comparado ao grupo placebo após 30 dias de suplementação, no grupo AGPI $\omega$ -3 a adiponectina foi maior 12,7% ( $p = 0,0042$ ), leptina foi menor 16,7% ( $p < 0,0001$ ) e a razão A/L foi 33,3% maior ( $p < 0,0001$ ).
Mozaffarian et al. <sup>16</sup> ; 2012; Estados Unidos, Argentina e Itália	Estudo prospectivo, multicêntrico (28 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 1516. Grupo AGPI $\omega$ -3: 758. Grupo Placebo: 758.	Pacientes que seriam submetidos à cirurgia cardíaca no dia seguinte ou posteriormente, excluindo cirurgias de emergência.	1) Grupo AGPI $\omega$ -3: AGPI $\omega$ -3. 2) Placebo: azeite de oliva. Tempo de intervenção previsto: 2 - 15 dias. A dose pré-operatória era de 10 g dividida em 3 a 5 dias ou 8 g em dois dias, incluindo a manhã da cirurgia. Após a cirurgia, pacientes continuaram a receber 2 g/dia até o dia da alta hospitalar ou até o 10º dia pós-operatório. 1 g de AGPI $\omega$ -3: EPA=465 mg, DHA=375 mg.	Os autores não observaram redução do risco de FA no pós-operatório ( $p = 0,74$ ). Desfechos secundários foram significativamente menores no grupo AGPI $\omega$ -3, tromboembolismo arterial em 30 dias ( $p = 0,047$ ) e tromboembolismo arterial ou morte em 30 dias ( $p = 0,01$ ). Grupo AGPI $\omega$ -3 recebeu menores quantidades de transfusão sanguínea do que o grupo placebo durante a cirurgia ( $p = 0,002$ ), no pós-operatório ( $p = 0,008$ ) e considerando os dois momentos ( $p < 0,001$ ).
Nodari et al. <sup>6</sup> ; 2011; Itália	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 133. Grupo AGPI $\omega$ -3: 67. Grupo Placebo: 66.	Cardiomiopatia Dilatada Não Isquêmica	Grupo AGPI $\omega$ -3: terapia padrão + AGPI $\omega$ -3. Grupo Placebo: terapia padrão + azeite de oliva. Tempo de Intervenção: 12 meses. Primeiro mês: 5 cápsulas/dia. A partir do segundo mês: 2 cápsulas/dia. 1 g AGPI $\omega$ -3: EPA + DHA=850 - 882 mg, razão EPA/DHA: 0,9:1,5.	Suplementação com AGPI $\omega$ -3 mostrou aumento da função sistólica do ventrículo esquerdo e da capacidade funcional e redução das hospitalizações por falência crônica do coração. No grupo AGPI $\omega$ -3 houve redução das citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1, enquanto no grupo placebo houve aumento dessas citocinas.

Continuação da Tabela 1 – Características gerais dos pacientes.

Autores; Ano; País	Tipo de Estudo	Amostra	Patologia	Intervenção	Achados
Nodari et al. <sup>17</sup> ; 2011; Itália	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 199. 1) Grupo AGPI $\omega$ -3: 100. 2) Grupo Placebo: 99.	Pacientes com FA persistente após CECC.	1) Grupo AGPI $\omega$ -3: amiodarona + inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou BRA) + 2g AGPI $\omega$ -3 (1700 - 1764, razão EPA/DHA 1,2 (0,9-1,5). 2) Placebo: amiodarona + inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou BRA) + azeite de oliva. Tempo de intervenção: 1 ano.	Após 1 ano de seguimento, a probabilidade de manutenção do ritmo sinusal foi maior no grupo AGPI $\omega$ -3 do que no grupo placebo, risco relativo de 0,62 versus 0,36 ( $p=0,0001$ ). A média de tempo entre a CECC e a recorrência de FA foi de $139\pm 113$ dias no grupo placebo e de $168\pm 116$ dias no grupo AGPI $\omega$ -3.
Ozaydin et al. <sup>18</sup> ; 2011; Turquia	Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, não controlado, não placebo, não cego.	Amostra: 47. Grupo AGPI $\omega$ -3 + amiodarona: 23. Grupo amiodarona: 24.	Pacientes submetidos à CECC devido à FA persistente	1) Grupo AGPI $\omega$ -3: 2 g AGPI $\omega$ -3 (EPA + DHA=500 mg, EPA=18% e DHA=12%) + amiodarona e 2) Grupo amiodarona. Início da intervenção: após a CECC. Tempo de intervenção: 12 meses ou até a recorrência da FA.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à redução da taxa de recorrência de FA e inflamação.
Rauch et al. <sup>19</sup> ; 2010; Alemanha	Estudo prospectivo, multicêntrico (104 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra: 3818. 1) Grupo AGPI $\omega$ -3: 1925. 2) Grupo Placebo: 1893.	Pacientes com evento recente de IAM (3 - 14 dias).	1) Grupo AGPI $\omega$ -3: terapia padrão conforme diretriz atual + 1g AGPI $\omega$ -3 (EPA=460 mg, DHA=380 mg). 2) Placebo: terapia padrão conforme diretriz atual + placebo (azeite de oliva). Tempo de intervenção: 365 dias.	Os autores não observaram diferenças significantes entre o grupo suplementado com AGPI $\omega$ -3 e o grupo placebo em relação à morte súbita cardíaca, mortalidade total e incidência de eventos adversos cerebrovasculares e cardiovasculares.
Wu et al. <sup>20</sup> ; 2013; Estados Unidos, Argentina e Itália	Estudo prospectivo, multicêntrico (28 centros), randomizado, controlado, placebo, duplo-cego.	Amostra analisada neste estudo: 564. Desses 564 pacientes, 57,4% eram dos Estados Unidos, 31,7% da Itália e 10,8% da Argentina.	Pacientes que seriam submetidos à cirurgia cardíaca no dia seguinte ou posteriormente, excluindo cirurgias de emergência.	1) Grupo AGPI $\omega$ -3: EPA-DHA. 2) Placebo: azeite de oliva. Tempo de intervenção previsto: 2 - 15 dias. A dose pré-operatória era de 10 g dividida em 3 a 5 dias ou 8 g em dois dias, incluindo a manhã da cirurgia. Após a cirurgia, pacientes continuaram a receber 2 g/dia até o dia da alta hospitalar ou até o 10º dia pós-operatório. 1 g de AGPI $\omega$ -3: EPA=465 mg, DHA=375 mg.	A concentração plasmática de AGPI $\omega$ -3 não foi associada com a redução do risco de FA no pós-operatório.

AAS=Ácido Acetilsalicílico; AGPI  $\omega$ -3=Ácidos Graxos Poli-insaturados  $\omega$ -3; ALA=Ácido  $\alpha$ -linolênico; AVCI=Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; BRA=Bloqueador do Receptor da Angiotensina; CECC=Cardioversão Elétrica por Corrente Contínua; DAC=Doença Arterial Coronariana; DHA=Ácido Docosaexaenoico; DM=Diabetes Mellitus; DPA=Ácido Docosapentaenoico; EPA=Ácido Pentaenoico; FA=Fibrilação Atrial; FC=Frequência Cardíaca; ICP=Intervenção Coronária Percutânea; IAM=Infarto Agudo do Miocárdio; IECA=Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; VFC=Variabilidade da Frequência Cardíaca; VLF=Very Low Frequency.

## DISCUSSÃO

Diversos fatores de risco que estão relacionados às DCV podem ser influenciados pelo consumo de AGPI  $\omega$ -3. Nessa revisão da literatura, foram incluídos artigos relacionados à suplementação de AGPI  $\omega$ -3 e DCV ( $n=19$ ). A ausência de estudos do Brasil é uma limitação desta revisão, pois não foi possível analisar o efeito da suplementação de AGPI  $\omega$ -3 em pacientes brasileiros com DCV.

Neste trabalho, não foi observado efeito da suplementação em sete artigos, porém grande diversidade de resultados foi verificada nas demais publicações. Benefícios foram encontrados para melhoria dos parâmetros cardíacos, na coagulação sanguínea, concentração de triglicerídeos, concentração de leptina e adiponectina, melhoria de sintomas depressivos e redução da concentração plasmática de citocinas inflamatórias.

Em relação aos desfechos maiores como eventos cardiovasculares fatais, apenas o estudo de Kromhout et al.<sup>14</sup> verificou incidência menor desses eventos em subamostra de pacientes diabéticos. Os estudos não demonstraram evidência suficiente de que a ingestão de AGPI  $\omega$ -3 impede a recorrência de FA, com exceção do estudo de Nodari et al.<sup>17</sup>, que observou maior probabilidade de manutenção do ritmo sinusal regular em pacientes suplementados com AGPI  $\omega$ -3.

Alguns aspectos metodológicos impedem a comparação dos estudos como heterogeneidade da amostra estudada em relação à distribuição de gênero (maior frequência de indivíduos do sexo masculino), média de idade, tamanho da amostra (40 até 4837 indivíduos), o intervalo entre o evento inicial cardiovascular e o início da suplementação que variou de dias até anos, dose suplementada entre 1 g/dia até 5 g/dia, veículo de administração (cápsula ou margarina), definição do placebo (ausência, azeite de oliva ou óleo de milho), duração do tratamento (dias, meses até anos), diversidade de desfechos mensurados e ausência de avaliação da ingestão alimentar de alimentos fonte de AGPI  $\omega$ -3 na maioria dos estudos.

Outro aspecto fundamental foi a dificuldade de se obter resultados demonstrando os benefícios dos AGPI  $\omega$ -3 devido à melhora do tratamento medicamentoso nas DCV com estatinas, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores, antiagregantes plaquetários, diuréticos, antagonistas do canal de cálcio, fibratos e outros. Por exemplo, o uso de estatinas pode diluir o efeito da suplementação de AGPI  $\omega$ -3. Isso ocorre pelo fato deles possuírem efeitos similares como potencial anti-inflamatório, melhora da função endotelial e inibição da agregação plaquetária<sup>11</sup>. Dessa forma, pacientes com DCV, provavelmente, terão adequado tratamento clínico e relativamente menor risco de eventos cardiovasculares futuros.

## CONCLUSÃO

As DCV necessitam tratamento clínico especializado na forma medicamentosa e/ou cirúrgica. As mudanças de estilo de vida também fazem parte do tratamento das DCV – além de terem papel predominante na prevenção – essas mudanças incluem cessação do tabagismo, aumento da prática de atividade física e adesão a um plano alimentar saudável que inclui a ingestão de alimentos fonte de AGPI  $\omega$ -3, como os peixes salmão, atum, cavala, sardinha e arenque.

A suplementação de 1 g/dia de AGPI  $\omega$ -3 é indicada para pacientes com DCV como terapia adjuvante ao tratamento clínico e as mudanças no estilo de vida. Os resultados apresentados nesse estudo foram divergentes, e a suplementação de AGPI  $\omega$ -3 demonstrou benefícios para melhora dos parâmetros cardíacos, na coagulação sanguínea, concentração de triglicerídeos, concentração de leptina e adiponectina,

melhoria de sintomas depressivos e redução da concentração plasmática de citocinas inflamatórias. Contudo, a ausência de resultados positivos em todos os estudos se deve justamente as melhorias do tratamento medicamentoso nas DCV.

## REFERÊNCIAS

1. Raymond, JL, Couch SC. Tratamento nutricional clínico da doença cardiovascular. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, eds. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
2. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S; SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273.
3. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, et al.; GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):463-8.
4. Mizia-Stec K, Mizia M, Haberka M, Lasota B, Gieszczyk-Strózik K, Chmiel A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids do not influence the efficacy of dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2013;20(5):478-85.
5. Mostowik M, Gajos G, Zalewski J, Nessler J, Undas A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids increase plasma adiponectin to leptin ratio in stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(4):289-95.
6. Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Barberger-Gateau P, Fezeu L, Hercberg S, Galan P. Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):278-86.
7. Haberka M, Mizia-Stec K, Mizia M, Gieszczyk K, Chmiel A, Sitnik-Warchulska K, et al. Effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on depressive symptoms, anxiety and emotional state in patients with acute myocardial infarction. *Pharmacol Rep*. 2013;65(1):59-68.
8. Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, et al. Effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):870-9.
9. Bianconi L, Calò L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multi-centre study. *Europace*. 2011;13(2):174-81.
10. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Steinmeyer BC, Harris WS, Rubin EH, et al. Effect of omega-3 fatty acids on heart rate variability in depressed patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2010;72(8):748-54.
11. Eussen SR, Geleijnse JM, Giltay EJ, Rompelberg CJ, Klungel OH, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(13):1582-8.
12. Gajos G, Zalewski J, Rostoff P, Nessler J, Piwowarska W, Undas A. Reduced thrombin formation and altered fibrin clot properties induced by polyunsaturated omega-3 fatty acids on top of dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention (OMEGA-PCI clot). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1696-702.
13. Giltay EJ, Geleijnse JM, Kromhout D. Effects of Omega-3 fatty acids on depressive symptoms and dispositional optimism after myocardial infarction. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1442-50.

14. Kromhout D, Geleijnse JM, de Goede J, Oude Griep LM, Mulder BJ, de Boer MJ, et al. Omega-3 fatty acids, ventricular arrhythmia-related events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2515-20.
15. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. Omega-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2015-26.
16. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, et al.; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA*. 2012;308(19):2001-11.
17. Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation*. 2011;124(10):1100-6.
18. Ozaydin M, Erdoğan D, Tayyar S, Uysal BA, Doğan A, Içli A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids administration does not reduce the recurrence rates of atrial fibrillation and inflammation after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11(4):305-9.
19. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al.; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152-9.
20. Wu JH, Marchioli R, Silletta MG, Macchia A, Song X, Siscovick DS, et al. Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and incidence of postoperative atrial fibrillation in the OPERA trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(5):e000397.

---

**Local de realização do trabalho:** Ganep – Nutrição Humana, São Paulo, SP, Brasil.

**Conflito de interesse:** As autoras declaram não haver.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para aprovação no curso de Pós-graduação em Terapia Nutricional e Nutrição Clínica do GANEP – Nutrição Humana.