



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

FERNANDA DA SILVA CASAGRANDE

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS
ÔMEGA-3 NO PERFIL LIPÍDICO E MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA SUBMETIDOS A EXERCÍCIO FÍSICO
SUPERVISIONADO**

Florianópolis
2013

Fernanda da Silva Casagrande

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS
ÔMEGA-3 NO PERFIL LIPÍDICO E MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA SUBMETIDOS A EXERCÍCIO FÍSICO
SUPERVISIONADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito à obtenção do título de Mestre em nutrição.

Orientador: Prof. Edson L. da Silva, Dr.

Florianópolis
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Casagrande, Fernanda
EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NO
PERFIL LIPÍDICO E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SUBMETIDOS A EXERCÍCIO FÍSICO
SUPERVISIONADO / Fernanda Casagrande ; orientador, Edson
Luiz da Silva - Florianópolis, SC, 2013.
145 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Ômega-3. 3. Insuficiência cardíaca. 4.
Dislipidemias. 5. Inflamação. I. Luiz da Silva, Edson. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Nutrição. III. Título.

Fernanda da Silva Casagrande

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS
ÔMEGA-3 NO PERFIL LIPÍDICO E MEDIADORES
INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA SUBMETIDOS A EXERCÍCIO FÍSICO
SUPERVISIONADO**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Nutrição”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 18 de julho de 2013

Prof.^{sa}. Dr.^a. Emilia Addison Machado Moreira
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

BANCA EXAMINADORA

Prof., Dr. Edson Luiz da Silva,
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Dr. Tales de Carvalho,
Universidade do Estado de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a Elisabeth Wazlawik
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Dr. Everson Araújo Nunes
Universidade Federal de Santa Catarina

*Dedico este trabalho aos meus pais, os
principais responsáveis por esta
conquista, e ao meu namorado, pelo
apoio, paciência e amor ao longo destes
dois anos de Mestrado.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a *Deus*, por me guiar nesta caminhada;

Ao meu orientador *Edson Luiz da Silva*, pelos ensinamentos, paciência e presteza em responder meus inúmeros questionamentos. Obrigada pela confiança e por sua constante dedicação nesses dois anos de trabalho.

Aos meus pais, *Nelson e Fátima*, por serem meus maiores exemplos de amor, responsabilidade e honestidade. Obrigada pelos conselhos nos momentos difíceis, pela enorme paciência e por todo o carinho que vocês me deram neste período. Esta conquista também é de vocês!

Ao meu amor, *Eduardo*, por ser minha melhor companhia. Obrigada por compreender minha ausência, me acalmar e me fazer sorrir como só você sabe;

À minha segunda mãe, *Cida*, pelo apoio e amor incondicional;

À minha família e às minhas amigas, que me apoiaram, torceram por mim e entenderam minha ausência nestes dois anos;

Ao meu amigo *Vítor*, pela ajuda fundamental no projeto, pelo companheirismo, apoio, desabafos e risadas;

Aos amigos do Laboratório de Lipídios, Antioxidantes e Aterosclerose, em especial à *Aline, Helô, Alyne, Antônio, Fernanda e Gabi*, pelos ensinamentos, cumplicidade e por tornar nossos dias de trabalho tão divertidos;

Às amigas do Mestrado, que se tornaram especiais na minha vida;

Aos colegas do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício, em especial ao *Anderson*, que tornaram este projeto realidade e me acolheram de braços abertos;

Aos voluntários do estudo, que, após seis meses de contato semanal, se tornaram amigos. *Avanir, José Acelino, Charles, Nilson, Pedro, Gilson, Aleçon, Aderaldo, Rogério, Valdeci, Almério, Ricardo, Juarez, Valdir, Luiz Carlos, Thiers, Osni*: Obrigada pelo comprometimento e carinho.

Ao professor *Tales de Carvalho*, pela confiança e apoio na realização deste trabalho;

Ao professor *Everson A. Nunes*, pelos ensinamentos, auxílio e dedicação ao longo deste projeto;

À empresa *Nature's Bounty*, pelo fornecimento das cápsulas de óleo de peixe;

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudos;

A todos que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento e concretização deste trabalho.

Fernanda da Silva Casagrande

Efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no perfil lipídico e mediadores inflamatórios de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é um estado patológico das fases avançadas das cardiopatias, podendo ocasionar hipertrofia e dilatação miocárdica, comprometendo o desempenho cardíaco. O exercício físico tem sido indicado como tratamento não farmacológico eficaz para a melhora da qualidade de vida, diminuição da taxa de morbidade e mortalidade e de re-hospitalização dos pacientes com IC. A suplementação com ácidos graxos ômega-3 (w-3) também é considerada estratégia eficiente na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares em pacientes saudáveis e cardiopatas, por meio da redução de fatores de risco como dislipidemias e inflamação sistêmica de baixo grau. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da suplementação de w-3 no perfil lipídico e inflamatório de pacientes portadores de IC participantes de um programa de exercícios físicos. O estudo é caracterizado como ensaio clínico, controlado e de intervenção e foi realizado em indivíduos do sexo masculino (n=16) com IC crônica, de etiologia isquêmica, hipertensiva ou idiopática, classificados como classe funcional II ou III, participantes de um programa de reabilitação cardíaca. Os pacientes apresentaram concentrações séricas de colesterol total acima de 150 mg/dL e de triglicerídeos entre 150 e 500 mg/dL, idade média de $58,8 \pm 1,2$ anos e IMC de $29,9 \pm 1,1$ kg/m². Os participantes ingeriram 4,8 g de óleo de peixe diariamente (2,8 g de w-3) por 60 dias, concomitante à prática de atividades físicas supervisionadas três vezes por semana. Amostras de sangue foram coletadas antes (basal; duas coletas em 30 dias) e após 30 e 60 dias de suplementação para as análises laboratoriais. Para detectar as diferenças temporais promovidas pela suplementação foi aplicado o teste *t* pareado de Student. A associação das variáveis do consumo alimentar ou antropométricas com os parâmetros laboratoriais foi avaliada pela correlação de Pearson ou de Spearman. Para todas as análises foi considerado $p \leq 0,05$ como significativo. A suplementação promoveu redução significativa nas concentrações de triglicerídeos (TG) de 21,6 mg/dL (11,8%) e 53,8 mg/dL (29,5%, $p < 0,001$) e nas concentrações de LDL pequena e densa (sd-LDL-c) de 9,6 mg/dL (12,8%) e 10,7 mg/dL (16,4%, $p < 0,05$), após 30 e 60 dias, respectivamente. Também se observou redução de 12,5 mg/dL (7,1%) nos valores de colesterol total

(CT) e de 13,2 mg/dL (9,3%) na fração não-HDL-c após 60 dias ($p < 0,05$). Além disso, foi observado diminuição significativa de 19,5% nas concentrações de TNF- α (2,7 pg/mL; $p < 0,05$) e redução de 62,4% (1,98 pg/mL; $p < 0,05$) nas concentrações de PCR-us em 62% dos pacientes participantes. Porém, não houve diferença expressiva nos demais mediadores inflamatórios avaliados (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1, VEGF). Foi demonstrada também redução significativa nos valores de circunferência da cintura (CC) de 1,2 cm \pm 2,9 ($p < 0,05$) após 60 dias de suplementação. Além disso, a CC correlacionou-se positivamente com os valores de TG ($r = 0,70$; $p = 0,03$) e de CT ($r = 0,78$; $p = 0,01$). Não foram observadas alterações significativas nos demais parâmetros antropométricos. Apesar da ausência de redução no peso corpóreo, este parâmetro esteve diretamente relacionado à variação nos valores de LDL-c ($r = 0,69$; $p = 0,03$) e inversamente associado à ingestão de fibras ($r = -0,78$; $p = 0,01$). Os indivíduos não apresentaram modificações significativas ou expressivas no consumo de macronutrientes, ácidos graxos ou fibras. Por outro lado, a ingestão de AGMI esteve inversamente relacionada com os valores de TG ($r = -0,66$; $p = 0,05$). Os resultados indicaram que a suplementação com w-3 melhorou os parâmetros lipídicos e alguns marcadores inflamatórios nos indivíduos com IC submetidos a exercício físico supervisionado, evidenciando que pode ocorrer efeito sinérgico importante entre a ingestão de w-3 e a prática de atividade física. Com base nestes resultados, sugere-se que a suplementação de w-3 associada ao exercício físico supervisionado possa reduzir os fatores de risco associados à insuficiência cardíaca, como a dislipidemia e inflamação de baixo grau.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, ômega-3, óleo de peixe, perfil lipídico, marcadores inflamatórios, dieta.

Effect of Omega-3 fatty acids supplementation in the lipid profile and inflammatory mediators of heart failure patients following supervised exercise

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a pathological condition of advanced stages of heart diseases, leading to myocardial hypertrophy and dilatation, compromising cardiac performance. Physical exercise has been suggested as an effective non-pharmacological treatment for improving life quality and decreasing morbidity and mortality rates and re-hospitalization in HF patients. Omega-3 (n-3) supplementation has also been considered an efficient strategy for primary and secondary prevention of cardiovascular events in healthy individuals and heart disease patients, by reducing risk factors such as dyslipidemia and low-grade systemic inflammation. The aim of this study was to evaluate the effect of n-3 supplementation on lipid and inflammatory profile of HF patients, enrolled in a cardiac rehabilitation program. The study was characterized as a controlled clinical trial with nutritional intervention. All patients were male (n=16) with chronic, ischemic, hypertensive or idiopathic HF, classified as functional class II or III. Patients had serum total cholesterol (TC) above 150 mg/dL and triglycerides (TG) between 150 and 500 mg/dL, mean age was 58.8 ± 1.2 y and BMI 29.9 ± 1.1 kg/m². Patients ingested 4.8 g of fish oil daily (2.8 g of n-3) and were submitted to supervised physical activities three times a week for 60 days. Blood samples were collected during baseline period (two samples in 30 days) and after 30 and 60 days of supplementation for laboratory analysis. Paired *t*-Student test was applied to detect temporal differences promoted by n-3 supplementation. Associations of food intake or anthropometric variables with laboratory parameters were assessed by Pearson or Spearman correlation. All analyses were considered significant with $p \leq 0.05$. Omega-3 supplementation promoted significant reductions of TG levels by 21.6 mg/dL (11.8%) and 53.8 mg/dL (29.5%, $p < 0.001$) and sd-LDL-cholesterol by 9.6 mg/dL (12.8%) and 10.7 mg/dL (16.4%, $p < 0.05$) after 30 and 60 days, respectively. We also observed a reduction of 12.5 mg/dL (7.1%) in TC and 13.2 mg/dL (9.3%) in the non-HDL-cholesterol levels after 60 days ($p < 0.05$). Furthermore, TNF- α concentrations had a significant reduction of 19.5% (2.7 pg/mL, $p < 0.05$). In addition, CRP-us levels were decreased by 62.4% (1.98 pg/mL, $p < 0.05$) in 62% of the evaluated patients. However, there was no difference in others inflammatory parameters assessed (IL-

1 β , IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1, VEGF). It was also demonstrated a significant reduction in the waist circumference (WC) values of 1.2 cm \pm 2.9 (p<0.05) after 60 days of supplementation. Moreover, WC was positively correlated with TG values (r = 0.70; p = 0.03) and TC (r = 0.78; p = 0.01). No significant changes were observed in other anthropometric parameters. Despite the absence of reduction in the body weight, this parameter was directly related to LDL-c variation (r = 0.69; p = 0.03) and inversely associated with fiber intake (r = -0.78; p = 0.01). Individuals showed no significant changes in the consumption of macronutrients, fatty acids, and fiber. On the other hand, MUFA intake was inversely related to TG values (r = -0.66; p = 0.05). These results indicated that n-3 supplementation improved lipid parameters and some inflammatory markers in HF patients submitted to supervised exercise, showing that an important synergistic effect may occur between the n-3 intake and physical activity. Based on these results, we suggest that n-3 supplementation associated with supervised exercise may reduce the risk factors associated with heart failure, as dyslipidemia and low-grade inflammation.

Key words: Heart failure, omega-3, fish oil, lipid profile, inflammatory markers, diet.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química dos ácidos linoleico e alfa-linolênico	35
Figura 2- Produção de eicosanoides a partir dos ácidos graxos ômega-3 e ômega-6	40
Figura 3- Efeito da suplementação com w-3 na concentração sérica de CT, HDL-c, LDL-c, TG e sd-LDL em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca.....	59
Figura 4- Valores de sd-LDL-c (em porcentagem do LDL-c total), no período basal e após 30 e 60 dias de intervenção Insuficiência Cardíaca	59
Figura 5 A-C- Variação de valores dos parâmetros inflamatórios nos períodos basal e de intervenção, nos pacientes excluídos da análise de dados IL-1 β (A); PCR-us (B); IL-6 (C)	62
Figura 5 D-F- Variação de valores dos parâmetros inflamatórios nos períodos basal e de intervenção, nos pacientes excluídos da análise de dados IL-10 (D); IL-4 (E); TNF- α (F)	63
Figura 5 G- Variação de valores de VEGF nos períodos basal e de intervenção, nos pacientes excluídos da análise de dados	64
Figura 6- Efeito da suplementação contendo w-3 na concentração sérica de PCR-us de 62,5% dos indivíduos analisados (n=10)	64
Figura 7- Relação entre os valores basais de triglicerídeos e a variação do basal nos participantes do estudo	69

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Distribuição dos períodos controle e intervenção no estudo	47
Esquema 2- - Protocolo experimental do estudo.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Perfil de ácidos graxos em 1000 mg, 1200 mg (cápsula) e 4800 mg (ingestão diária) de óleo de peixe “ <i>Double Strenght Fish Oil- Natures Bounty®</i> ”	55
Tabela 2- Características clínicas e biodemográficas dos participantes no início do estudo	56
Tabela 3- Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe, por 30 e 60 dias, no perfil lipídico sérico dos participantes do estudo.	58
Tabela 4- Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe, por 30 e 60 dias, no perfil inflamatório dos participantes do estudo ...	61
Tabela 5- Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe no peso corporal, IMC e circunferência da cintura dos participantes após 30 e 60 dias	65
Tabela 6- Efeito da suplementação com w-3 nos valores de calorias totais e na ingestão de macronutrientes, ômega-3, ácidos graxos saturados e insaturados e fibras nos pacientes com insuficiência cardíaca (variação percentual em relação ao basal) ...	67
Tabela 7- Correlação entre o consumo de nutrientes, variáveis antropométricas e parâmetros do perfil lipídico em pacientes com insuficiência cardíaca	68
Tabela 8- Frequência de consumo alimentar de alimentos ricos em ácidos graxos ômega-3 pelos participantes do estudo	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGMI	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGPI	Ácidos graxos Poliinsaturados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
AHA	Associação Americana do Coração
ALA	Ácido alfa-linolênico
APO	Apolipoproteína
APO A-I	Apolipoproteína A-I
APO B-100	Apolipoproteína B-100
ARA	Ácido araquidônico
BHT	Hidroxibutiltolueno
CC	Circunferência da cintura
CETP	Proteína de transferência de éster de colesterol
CHO	Carboidrato
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DHA	Ácido docosa-hexaenóico
DM	Diabetes mellitus
DRI	Ingestão diária recomendada
EDTA	Ácido etileno diaminoacético
EPA	Ácido eicosapentaenoico
GORD	Gorduras
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IFN- γ	Interferon gama
IL-1	Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6

IL-10	Interleucina 10
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Crônica
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LT	Leucotrienos
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos
NCEP	Programa Nacional de Educação em Colesterol
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PCR-us	Proteína C Reativa ultra-sensível
PG	Prostaglandinas
PTN	Proteínas
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
Sd-LDL	LDL pequena e densa
Sd-LDL-c	Concentração de colesterol associada à sd-LDL
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TGF- β	Fator de transformação de crescimento beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral
TX	Tromboxanos
VCT	Valor calórico total
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
WHO	Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL	19
1.1 Justificativa	22
2 CAPÍTULO 2 - REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 Doenças Cardiovasculares	24
2.1.1 Insuficiência Cardíaca	24
2.1.2 Fatores de risco	26
2.1.2.1 Dislipidemias	27
2.1.2.1.1 Metabolismo das lipoproteínas	27
2.1.2.1.2 Características gerais	29
2.1.2.2 Inflamação	30
2.2 Reabilitação cardíaca	33
2.3 Ácidos graxos ômega-3	34
2.3.1 Histórico	34
2.3.2 Características químicas	34
2.3.3 Fontes alimentares e recomendação de consumo	36
2.3.4 Efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3	37
2.3.5 Inflamação e ácidos graxos ômega-3	38
2.3.6 Dislipidemias e ácidos graxos ômega-3	40
3 CAPÍTULO 3 – OBJETIVOS	42
3.1 Objetivo geral	43
3.2 Objetivos específicos	43
4 CAPÍTULO 4 - MATERIAL E MÉTODOS	44
4.1 Caracterização do estudo	45
4.2 População do estudo	45
4.3 Protocolo experimental	46
4.3.1 Exercícios físicos	48
4.4 Instrumentos e técnicas de coleta de dados	48
4.4.1 Avaliação clínica e antropométrica	48
4.4.2 Avaliação do consumo alimentar	49
4.4.3 Avaliação bioquímica	50
4.4.3.1 Perfil lipídico	50
4.4.3.2 Mediadores inflamatórios	51
4.5 Análises estatísticas	51
4.6 Procedimentos éticos da pesquisa	52
5 CAPÍTULO 5 – RESULTADOS	53
5.1 Caracterização de ácidos graxos da cápsula de óleo de peixe..	54
5.2 Características biodemográficas e clínicas dos participantes do estudo	56

5.3 Efeito dos ácidos graxos w-3 nos parâmetros do perfil lipídico	57
5.4 Efeito dos ácidos graxos w-3 nos marcadores inflamatórios...	60
5.5 Efeito dos ácidos graxos ômega-3 no peso corpóreo, índice de massa corporal e na medida da circunferência da cintura	65
5.6 Efeito da suplementação com ácidos graxos ômega-3 na ingestão de macronutrientes, fibras, w-3, gorduras saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas	65
6 CAPÍTULO 6 – DISCUSSÃO	70
7 CAPÍTULO 7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
8 CAPÍTULO 8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
APÊNDICES	97
APÊNDICE A – Nota de imprensa	98
APÊNDICE B – Questionário de avaliação clínica	100
APÊNDICE C – Avaliação antropométrica	104
APÊNDICE D – Registro alimentar de três dias	106
APÊNDICE E – Termo de consentimento livre e esclarecido	115
APÊNDICE F – Manuscrito	118
ANEXOS	143
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina	144

CAPÍTULO 1
INTRODUÇÃO GERAL

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as maiores causas de invalidez e morte na atualidade, contribuindo substancialmente com os custos de saúde pública em todo o mundo (WHO, 2008). Durante os últimos trinta anos, observaram-se elevações rápidas e significativas nos índices de mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos e em desenvolvimento (WHO, 2005).

As DCV estão subdivididas em uma ampla categoria de desordens, como a doença arterial coronariana, a doença cerebrovascular, a hipertensão, a insuficiência cardíaca e a doença reumática do coração (WHO, 2003). A insuficiência cardíaca (IC) é considerada a via final de várias doenças cardíacas, sendo que sua etiologia pode ser isquêmica, hipertensiva, idiopática, valvar e chagásica, dentre outras (ARAUJO, FERRAZ, 2005; BOCCHI, *et al.*, 2009; SBC, 2012). Na IC verifica-se um desequilíbrio do sistema cardiovascular que ocasiona complexas modificações hemodinâmicas, anatômicas, funcionais e biológicas que comprometem progressivamente a funcionalidade contrátil e/ou de relaxamento do coração (SEIXAS-CAMBÃO *et al.*, 2009; SERNA, 2010; BALAKUMA *et al.*, 2010).

São vários os fatores de risco associados às DCV. Dentre eles, podem se destacar a hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes mellitus (DM), tabagismo, sedentarismo e, especialmente, as dislipidemias e a inflamação arterial, que desempenham papel fundamental na iniciação e progressão destas doenças (BARÓ *et al.* 2003; RADER, 2005; LIBBY *et al.*, 2010).

A redução dos fatores de risco é a principal medida na prevenção e tratamento das DCV. Neste contexto, abordagens não farmacológicas têm sido desenvolvidas com intuito de controlar e minimizar o risco de eventos cardiovasculares (DEMONTY *et al.*, 2006). Nestas abordagens, a suplementação com ácidos graxos ômega-3 (w-3) e a prática de exercícios físicos têm sido consideradas manobras eficazes na prevenção secundária destas doenças (MICALLEF; GARG, 2008).

Os ácidos graxos ômega-3, mais especificamente o ácido docosa-hexaenóico (DHA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA), são nutrientes com propriedades antiarrítmicas, anti-inflamatórias e antitrombóticas, que têm papel fundamental na modulação de

lipoproteínas e lipídios, especialmente triglicerídeos, e no controle da hipertensão (LOMBARDO; CHICCO, 2006). Além dos efeitos favoráveis no perfil lipídico (BALK *et al.*, 2006; MICALLEF; GARG, 2009), os outros mecanismos propostos para a prevenção das DCV parecem estar relacionados à incorporação dos ácidos graxos na membrana fosfolipídica (RIEDIGER, *et al.*, 2009), que confere maior fluidez à membrana de células cardíacas, prevenindo fibrilação atrial (SCHWALFENBERG, 2006), reduzindo a ligação de citocinas pró-inflamatórias aos seus receptores (ERGAS, *et al.*, 2002) e aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias (SIMOPOULOS, 1999; SIMOPOULOS, 2002; MURPHY, WARD, 2005). Tendo em vista estes benefícios, a *American Heart Association* (AHA, 2006) recomenda a suplementação de w-3 para a prevenção secundária de eventos cardiovasculares em indivíduos coronariopatas (SMITH, *et al.*, 2006).

Diversos estudos têm demonstrado que programas de exercícios supervisionados para pacientes com DCV também melhoram o perfil inflamatório e o perfil lipídico, diminuem a taxa de morbidade e mortalidade e diminuem a re-hospitalização (LAVIE *et al.*, 1995; DOROSZ, 2009). Na IC, o exercício físico tem sido indicado como tratamento não farmacológico eficaz para a melhora da qualidade de vida destes pacientes (SBD, 2012).

De acordo com o apresentado, sugere-se que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 e a prática supervisionada de exercício físico em pacientes com insuficiência cardíaca possam agir de forma sinérgica na redução dos fatores de risco, particularmente os parâmetros lipídicos e inflamatórios, prevenindo secundariamente os eventos cardiovasculares.

Neste contexto, define-se a pergunta de partida que norteia a presente pesquisa:

“Qual é o efeito da suplementação oral de ácidos graxos ômega-3 na concentração plasmática de lipídios, lipoproteínas e mediadores inflamatórios de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado? “

1.1 Justificativa

A literatura científica fornece evidências consistentes de que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 é uma estratégia eficaz para a prevenção primária e secundária da aterosclerose (CONNOR, 2000; VON SCHACKY, 2000; WANG, *et. al.*, 2006; RAUCH, *et. al.*, 2010). Diversos mecanismos para estes efeitos benéficos têm sido sugeridos, incluindo propriedades antiagregantes, anti-inflamatórias e antiarrítmicas, assim como propriedades moduladoras do perfil de lipoproteínas (CONNOR, 2000). Além disso, o uso de doses moderadas de ácidos graxos ômega-3 durante 2 a 4 meses promoveu redução das concentrações séricas de triglicerídeos e da lipemia pós-prandial (MARKMANN; BLADJERG, JESPERSEN, 1997; JACOBSON, 2008).

Entretanto, os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 no colesterol total, lipoproteína de alta densidade, do inglês “*high density lipoprotein*” (HDL-c) e lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*” (LDL-c) ainda são controversos. Ademais, a literatura existente acerca do impacto da suplementação de ômega-3 nas subfrações da LDL também é inconsistente (RIVELLESE, *et. al.*, 2003; THOMAS, *et. al.*, 2004; GRIFFIN, *et. al.*, 2006; SATOH, *et. al.*, 2007; WOOTEN, *et. al.*, 2009; ESLICK, *et. al.*, 2009; OELRICH, *et. al.*, 2011). Também tem sido discutido o papel do exercício físico na melhora do perfil inflamatório e lipídico e na diminuição das taxas de morbidade e mortalidade por DCV (LAVIE *et. al.*, 1995; DOROSZ, 2009). Não obstante, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2012) preconiza que pacientes cardiopatas que já sofreram algum tipo de evento cardiovascular devem ser submetidos a tratamentos de prevenção secundária com base em medicamentos e na prática regular de exercícios físicos supervisionados.

No entanto, de acordo com a nossa pesquisa bibliográfica, até o momento não existem estudos associando o uso concomitante de suplementação com ácidos graxos ômega-3 e a prática de exercícios físicos para a melhora dos marcadores de risco lipídicos e inflamatórios em pacientes com insuficiência cardíaca. Dessa forma, propõe-se avaliar se a suplementação de ômega-3 melhora o perfil e concentração de lipoproteínas plasmáticas e a inflamação arterial de baixo grau, minimizando, assim, os riscos de eventos cardiovasculares nestes pacientes.

CAPÍTULO 2
REVISÃO DA LITERATURA

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças cardiovasculares

As DCV alteram o funcionamento do sistema circulatório, principalmente coração e vasos sanguíneos (veias, artérias e capilares), e compreendem ampla categoria de desordens, como a doença arterial coronariana, a doença cerebrovascular, a hipertensão, a insuficiência cardíaca e a doença reumática do coração (WHO, 2003).

As DCV têm sido consideradas um dos maiores problemas de saúde da atualidade, devido à sua alta incidência e alta taxa de mortalidade (WHO, 2008). Durante os últimos trinta anos, observaram-se elevações relativamente rápidas e substanciais nos índices de mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos e em desenvolvimento. No início do século XX, as DCV eram responsáveis por menos de 10% das mortes no mundo, enquanto no início do século XXI, estas doenças foram responsáveis por quase 50% das mortes nos países desenvolvidos e 25% nos países em desenvolvimento (WHO, 2005). De acordo com projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS), esta tendência de elevação tende a persistir, agravando ainda mais o quadro de morbidade e mortalidade decorrente destas doenças (SPOSITO *et al.*, 2007).

No ano de 2008, 33% da mortalidade global total foi resultante das várias formas de DCV, muitas das quais poderiam ter sido evitadas através de ações sobre os principais fatores de risco (WHO, 2011). No Brasil, as DCV foram responsáveis, em 2002, por mais de 1,2 milhões de internações e 17% dos gastos financeiros no Sistema Único de Saúde (SUS) (ARAUJO; FERRAZ, 2005). O aumento na incidência de DCV pode ser explicado por transições demográficas e epidemiológicas ao longo dos últimos 100 anos, que refletem em mudanças significativas nos hábitos de vida da população (SMITH *et al.*, 2004). Estas mudanças têm contribuído para o aumento expressivo das DCV, despertando interesse para a elucidação dos fatores associados ao risco cardiovascular (BARÓ *et al.*, 2003; ZHANG *et al.*, 2010).

2.1.1 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada um importante problema de saúde pública, atingindo 1% da população. A IC acomete 23 milhões de pessoas no mundo (McALISTER *et al.*, 1999, apud

RAMOS, 2009), 5,8 milhões nos Estados Unidos (LLOYD-JONES *et al.*, 2010), 10 milhões na Europa (DAVIES *et al.*, 2010) e 6,4 milhões no Brasil (GUIMARÃES *et al.*, 2002), sendo que destes somente cerca de 6000 estão recebendo cuidados do Sistema Único de Saúde (SUS) (DATASUS, 2012).

A IC é um estado patológico das fases avançadas das cardiopatias, e reflete hipertrofia e dilatação miocárdica comprometendo o desempenho cardíaco, com distúrbios no relaxamento e complacência (disfunção ventricular diastólica) (GUIMARÃES *et al.*, 2002). Sua etiologia pode ser isquêmica, hipertensiva, idiopática, valvar e chagásica, dentre outras (ARAUJO, *et al.*, 2005; BOCCHI, *et al.*, 2009; SBC, 2012). Na IC verifica-se desequilíbrio do sistema cardiovascular que ocasiona complexas modificações hemodinâmicas, anatômicas, funcionais e biológicas que comprometem progressivamente a funcionalidade contrátil e/ou de relaxamento do coração (SEIXAS-CAMBÃO *et al.*, 2009; SERNA, 2010; BALAKUMA *et al.*, 2010). Uma série de mecanismos compensatórios que são acionados para tentar reverter este processo se tornam ineficazes ao longo do tempo, contribuindo para o agravamento da incapacidade de bombeamento sanguíneo (REMES *et al.*, 1991; AUKRUST *et al.*, 2001; GUIMARÃES *et al.*, 2002).

Dentre os mecanismos ativados na IC, destacam-se alterações hemodinâmicas que promovem a ativação pró-inflamatória, aumento das concentrações de PCR, baixa resposta vasodilatadora da parede endotelial, aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e aumento de linfócitos, que favorecem o processo inflamatório (ANKER *et al.*, 1999; XIANG *et al.*, 2003; ANKER *et al.*, 2004; VILLACORTA *et al.*, 2007; STICKLAND *et al.*, 2008; FURTADO *et al.*, 2009; HARTFORD *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2010).

Os sintomas e sinais clínicos podem ser decorrentes tanto da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos (DICKSTEIN *et al.*, 2010). Dentre os principais sintomas, destacam-se a falta de ar em repouso ou durante o exercício, fadiga, inchaço de membros inferiores, taquicardia, taquipnéia, derrame pleural, hepatomegalia e edema periférico (DICKSTEIN *et al.*, 2010). Segundo a NYHA (*New York Heart Association*, 1994), os indivíduos podem ser categorizados em quatro classes funcionais, de acordo com a extensão da doença e seus sintomas: Classe I - sem sintomas e nenhuma limitação

em atividades rotineiras; Classe II - sintomas leves, limitações em atividades rotineiras, confortáveis em repouso; Classe III - limitações importantes na prática de atividade física, com sintomas em algumas atividades rotineiras; Classe IV - limitações severas, sintomas presentes mesmo em repouso.

A complexa interação dos fatores hemodinâmicos, ativação neuro-hormonal sistêmica e local, além de alterações circulatórias e tissulares periféricas caracterizam a IC como síndrome de caráter progressivo, não homogênea, de múltiplas causas e via final de várias doenças cardiovasculares (OLIVEIRA; PORTO, 1998; RAMOS; FABRI; MANSUR, 2009).

2.1.2 Fatores de risco para DCV

A elevada prevalência das DCV por todo o mundo pode ser explicada, em parte, como reflexo da crescente prevalência dos fatores de risco em decorrência de mudanças de hábitos de vida e culturais (SMITH *et al.*, 2004). No ano de 1950, foi iniciado um estudo na cidade de Framingham (EUA) com o intuito de melhor explicar a morbidade pelas DCV (DAWBER, 1959). Após a publicação dos primeiros resultados, foram caracterizados alguns fatores e seus respectivos poderes preditivos sobre o risco de doença arterial coronariana (DAWBER, 1959). Entretanto, o termo *fator de risco* apareceu somente em 1963, passando a ser amplamente utilizado no meio científico (DOYLE, 1963).

Existem inúmeros fatores de risco para as DCV estabelecidos desde o estudo de Framingham, os quais podem agir de forma independente ou em combinação. Dentre eles, destacam-se as dislipidemias, a inflamação arterial de baixo grau, a hipertensão arterial, a obesidade, o aumento de radicais livres causado pelo tabagismo, a resistência à insulina, a hiperglicemia ou diabetes mellitus, a idade (≥ 45 anos para o sexo masculino e ≥ 55 anos para o sexo feminino) e a inatividade física (ROSS, 1999; STOLL, BENDSZUS, 2006; LIBBY, 2008; LIBBY *et al.*, 2010). Além disso, o *National Cholesterol Education Program* (NCEP), a *American Heart Association* (AHA), a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) têm enfatizado a implicação da obesidade, da dieta inadequada e da inatividade física no aumento do risco cardiovascular (KRAUSS, *et al.*, 2000; NCEP, 2001; SBC, 2005). Assim, o

conhecimento dos fatores de risco é fundamental para o estabelecimento de estratégias de prevenção e/ou tratamento das DCV.

2.1.2.1 Dislipidemias

2.1.2.1.1 Metabolismo das lipoproteínas

O metabolismo lipídico tem início na ingestão e digestão dos lipídios da dieta. A maior parte da gordura ingerida está na forma de triglicerídeos (TG), que são hidrolisados no estômago e no intestino pelas respectivas lipases. Tais produtos lipolíticos são solubilizados pelos ácidos biliares, formando micelas lipídicas que são absorvidas pelos enterócitos. Dentro destas células, os ácidos graxos livres e monoglicerídeos são reesterificados, formando novamente os TG, que formarão os quilomícrons em conjunto com os fosfolipídios e os ésteres de colesterol (LIMA *et al.*, 2002). Os lipídios são transportados no plasma por lipoproteínas, que são constituídas por um núcleo apolar de TG e ésteres de colesterol e uma monocamada formada por colesterol livre, fosfolipídios e apolipoproteínas (apos), as quais recebem nomenclatura alfanumérica (apos A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III e E). As apolipoproteínas possuem funções distintas e específicas no metabolismo das lipoproteínas, servindo como base estrutural para a formação destas, ligação com receptores celulares específicos e ativação ou inibição de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico (LIMA *et al.*, 2002).

Existem seis classes de lipoproteínas que diferem em tamanho, densidade, composição química e tipo de apos presentes nas partículas (PASQUALUCCI *et al.*, 1999). Os quilomícrons e seus remanescentes transportam lipídios provenientes da dieta aos tecidos periféricos e fígado. A lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL; do inglês *Very Low-density Lipoprotein*) tem origem hepática e contém aproximadamente 50% de TG. A lipoproteína de densidade intermediária (IDL; do inglês *Intermediary Density Lipoprotein*) é formada a partir do catabolismo da VLDL e representa o passo intermediário para a síntese da lipoproteína de baixa densidade (LDL; do inglês *Low-Density Lipoprotein*). A LDL é a lipoproteína presente em maior concentração no plasma (cerca de 50% do total das lipoproteínas), é a principal transportadora do colesterol e apresenta uma única proteína, a apo B-100. A lipoproteína de alta densidade (HDL; do

inglês *High-Density Lipoprotein*) é constituída por 50% de lipídeos e 50% de proteína, sendo responsável pelo transporte reverso do colesterol (PASQUALUCCI *et al.*, 1999).

Após a absorção intestinal dos lipídios, os quilomícrons são formados e secretados para a linfa intestinal e têm acesso ao sistema vascular pelo ducto torácico. Em seguida, estas lipoproteínas interagem com a HDL recebendo as apoproteínas C-II, C-III e E. A apo-CII ativa a enzima lipase lipoprotéica que hidrolisa os TG dos quilomícrons, reduzindo o diâmetro destas lipoproteínas de 50-500 nm para 50-100 nm. Nestas condições, estas lipoproteínas passam a ser chamadas de remanescentes de quilomícrons. As lipoproteínas remanescentes são, posteriormente, captadas por receptores específicos no fígado (PASQUALUCCI *et al.*, 1999).

A VLDL é sintetizada pelo fígado e, posteriormente, secretada para o plasma circulante. Nos capilares dos tecidos periféricos, os TG da VLDL são hidrolisados pela lipase lipoprotéica, produzindo partículas remanescentes de VLDL, também denominadas IDL. Parte da IDL é removida pelo fígado e parte continua a sofrer hidrólise pela lipase lipoprotéica e lipase hepática, para formar a LDL, a qual é captada pelos tecidos através do receptor específico B/E (PASQUALUCCI *et al.*, 1999).

A formação da partícula de HDL tem início com a secreção de apo A-1 pelo fígado e intestino. A apo A-1 adquire colesterol e fosfolipídios via receptores ABCA1 (ATP- *binding cassette transporter* A1) no hepatócito, intestino e macrófagos. Além disso, a hidrólise de quilomícrons e VLDL pela lipoproteína lipase (LPL) favorece o desprendimento de componentes de superfície dessas lipoproteínas, formando partículas de HDL nascentes ou pré-beta-HDL. Estas ganham colesterol livre e fosfolipídios da superfície das células de tecidos extra-hepáticos, também via receptor ABCA1. A enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), presente principalmente na HDL, esterifica o colesterol que migra para o núcleo da partícula, tornando a HDL quase esférica e progressivamente maior (HDL₃). Esta HDL continua a adquirir colesterol de membranas celulares, sendo convertida em HDL₂, que são lipoproteínas maiores e menos densas. Estas partículas são responsáveis pelo transporte reverso do colesterol para o fígado (LEANÇA, *et al.*, 2010). O retorno do colesterol pode ocorrer por via direta, através da transferência de éster de colesterol para o fígado por meio da ligação com o receptor SR-BI (*scavenger receptor class B type-I*), chamada de captação seletiva, ou indiretamente através da ação da

proteína de transferência de éster de colesterol (CETP, do inglês *cholesteryl ester transfer protein*) (PASSARELLI; QUINTÃO, 2000).

A CETP medeia a troca de TG de quilomícrons e VLDL por colesterol esterificado da HDL₂. A transferência de fosfolipídios dessas partículas para a HDL ocorre por ação da proteína de transferência de fosfolipídios (PLPT) (LEANÇA, *et al.*, 2010). A partícula de HDL rica em triglicerídeos sofre ação da lipase hepática (LH), que ao hidrolisar os TG, transforma a HDL₂ novamente em HDL₃ mais densa e de menor tamanho, entrando novamente no ciclo de remoção de colesterol dos tecidos periféricos (PASSARELLI e QUINTÃO, 2000).

2.1.2.1.2 Características gerais das dislipidemias

As dislipidemias são distúrbios heterogêneos envolvendo múltiplas etiologias (KOLOVOU, *et al.*, 2005). São geralmente caracterizadas por aumento de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático, resultando em hipertrigliceridemia, e/ou aumento de lipoproteínas ricas em colesterol (como a LDL e remanescentes), resultando em hipercolesterolemia. Além disso, pode ocorrer diminuição da concentração plasmática de HDL (SPOSITO *et al.*, 2007).

A concentração plasmática elevada de colesterol total e, principalmente, de LDL-colesterol, está associada ao risco aumentado de DCV (POLI *et al.*, 2008). Por outro lado, estudos realizados com intervenções dietéticas e/ou farmacológicas têm demonstrado que a diminuição nos valores plasmáticos de colesterol total e LDL-colesterol (LDL-C) resultaram em diminuição na incidência de tais doenças. Esta redução está fortemente relacionada à magnitude do declínio do LDL-colesterol. Em geral, 1% de diminuição nos valores plasmáticos de LDL-C é acompanhado, em média, de 1% de redução no risco de eventos cardiovasculares (NCEP, 2001; LICHTENSTEIN, 2006). Além da diminuição do número destas lipoproteínas, tem sido demonstrada a importância do aumento do tamanho das partículas de LDL para a prevenção das DCV. A predominância de partículas de LDL pequena e densa (sd-LDL) no plasma está associada com risco aumentado de doenças coronarianas, pois esta sub-classe de LDL atravessa mais facilmente a camada de células endoteliais das artérias, permanece mais tempo no plasma sanguíneo devido à diminuição da interação com os receptores celulares para a LDL, além de ser mais oxidável do que as

partículas maiores (ST-PIERRE, *et. al.*, 2005; ; RIZZO; BERNEIS, 2006; FLORENTIN, *et al.*, 2010).

Além da hipercolesterolemia, existem evidências de que a concentração elevada de triglicerídeos plasmáticos é fator de risco independente para as DCV (JEPPESEN *et. al.*, 1998; CULLEN, 2000). Em estudo de meta-análise, Austin *et. al.* (1998) demonstraram que o aumento de 1 mmol/L de triglicerídeos foi associado à elevação de 14 e 37% no risco de DCV em homens e mulheres, respectivamente. Além disso, concentrações aumentadas de triglicerídeos no plasma são frequentemente associadas a outros fatores aterogênicos, como obesidade abdominal, inflamação, baixas concentrações de HDL-colesterol, aumento de sd-LDL, hipertensão e resistência insulínica (ECKEL, *et. al.*, 2005; SHEPHERD, *et. al.*, 2005).

Nos últimos anos, o papel da CETP na gênese das DCV vem sendo avaliado, entretanto, ele ainda é considerado ambíguo. Por um lado, a CETP tem papel fundamental na via indireta do transporte reverso do colesterol. Por outro lado, nos desequilíbrios metabólicos que resultam em hipertrigliceridemia, incluindo a síndrome metabólica, o aumento do *pool* plasmático de lipoproteínas ricas em triglicerídeos favorece a transferência final de triglicerídeos destas lipoproteínas para as partículas de LDL e HDL, por meio da CETP, formando temporariamente LDL e HDL enriquecidas em triglicerídeos (BAYS, 2004). Estas lipoproteínas sofrem ação catalítica da lipase hepática que hidrolisa os triglicerídeos, dando origem a partículas de LDL e de HDL pequenas e densas. A sd-LDL é mais aterogênica do que as partículas maiores e mais leves, enquanto a HDL pequena e densa é eliminada pelos rins promovendo, assim, diminuição de HDL-c no plasma sanguíneo (BAYS, 2004).

2.1.2.2 Inflamação

A inflamação pode ser definida como a reação do tecido vascularizado à lesão localizada e tem papel tanto nas reações normais de reparo quanto na patogenia de doenças (DE CATARINA; BASTA, 2001). As inflamações podem ser agudas, com liberação de proteínas no plasma e migração de leucócitos, ou crônicas, histologicamente associadas à presença de linfócitos e macrófagos (DE CATARINA; BASTA, 2001). As DCV são caracterizadas por inflamação sistêmica de baixa intensidade, com concentrações elevadas de diversos mediadores inflamatórios, como eicosanoides, fatores de ativação plaquetária,

aminas vaso-ativas, citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda e leucócitos (RIDKER, 2003; CARVALHO, *et. al.*, 2004).

Com base nos resultados de estudos clínicos e epidemiológicos, existe relação consistente entre os marcadores de inflamação e o risco de eventos cardiovasculares, uma vez que o processo inflamatório crônico está envolvido na progressão da doença coronariana e falência cardíaca, em resposta à sobrecarga ou lesão isquêmica (WILLERSON; RIDKER, 2004; BARTUNEK; VANDERHEYDEN, 2012).

No início da doença aterosclerótica, o endotélio vascular é lesionado por anormalidades no fluxo sanguíneo, exacerbadas por fatores de risco, como por exemplo, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia e o estresse oxidativo. Estas lesões desencadeiam uma cascata de eventos inflamatórios, que progridem desde a formação de células espumosas à formação de placas ateroscleróticas (LIAO, 1998). A inflamação crônica local presente na aterogênese é mediada por respostas celulares específicas que afetam a função endotelial arterial e a estrutura vascular (ROSS, 1999). As respostas são mediadas por macrófagos e linfócitos T específicos no local da lesão (VAN-LENTE, 2000; BARTUNEK; VANDERHEYDEN, 2012). Estas células produzem diversas citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e enzimas, cujas ações participam no desenvolvimento da lesão arterial. Além disso, a resposta do endotélio à lesão inclui a expressão de moléculas de adesão específicas que proporcionam sítios de ligação para monócitos e células T (SPRINGER; CYBULSKI, 1996.). Monócitos, macrófagos e células T podem produzir interleucinas (IL), como a IL-1 β , IL-4, IL-6 e IL-10, fator de necrose tumoral alfa - do inglês, *tumor necrosis factor* (TNF- α), proteína quimiotática de monócitos - do inglês, *macrophage chemoattractant protein-1*(MCP-1) e fator de crescimento vascular endotelial - do inglês, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (GABAY; KUSHNER, 1999; PACKARD; LIBBY, 2008).

A IL-1 regula a mitogênese das células da parede arterial, aderência de leucócitos, proliferação, diferenciação e apoptose celular, através da síntese de prostaglandinas e ação direta sobre o desacoplamento do beta-receptor (VAN-LENTE, 2000; CANDIA, *et al.*, 2007). O TNF- α induz hipertrofia e necrose miocitária por mecanismo citotóxico relacionado à via do complemento, à indução da sintetase de óxido nítrico (NO) e à hiperprodução local de radicais livres (LEVINE, *et. al.*, 1990; ADAMOPOULOS, *et. al.*, 2001; CANDIA, *et. al.*, 2007). A liberação do TNF- α pode ser estimulada tanto por metaloproteínases

presentes nas células endoteliais e musculares lisas, quanto por macrófagos nas lesões ateroscleróticas (BLACK *et al.*, 1997; HERREN *et al.*, 1997). A MCP-1 atrai e ativa monócitos e macrófagos, que produzem citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a patogênese da IC (SASAYAMA, *et al.*, 2000), enquanto o VEGF é o componente central da angiogênese, promotor da proliferação celular endotelial e da permeabilidade vascular (FOLKMAN; SHING, 1992; FERRARA, *et al.*, 1997). A IL-10 apresenta efeitos pleiotrópicos na imunorregulação e inflamação (PESTKA, *et al.*, 2004), e pode diminuir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , interferon gama (IFN- γ) e IL-2 pelos macrófagos e células T reguladoras, através do bloqueio da atividade do fator nuclear *kappa* B (NF- κ B), fator de transcrição que regula substâncias pró-inflamatórias, como citocinas e quimiocinas (EKSDALE, *et al.*, 1997; CANDIA, *et al.*, 2007). Além da IL-10, a IL-4 também é uma citocina anti-inflamatória, que estimula e amplifica a resposta inflamatória através da ativação da síntese de colágenos tipo I e II pelos fibroblastos e promove a progressão da fibrose. A IL-4 ainda inibe a resposta pró-inflamatória do TNF- α , IL-1 e IL-6 (HARBER, *et al.*, 2000; ROSELLÓ- LLETÍ, *et al.*, 2007). De maneira similar, moléculas de adesão celular podem ser liberadas na circulação devido à ação de outras metaloproteinases durante a inflamação crônica (ROSS, 1999). A IL-6, ao atingir o fígado, estimula a síntese de proteínas inflamatórias de fase aguda, como a PCR e o fibrinogênio (HWANG *et al.*, 1997; PACKARD; LIBBY, 2008). Além da IL-6, a IL-1 β e o TNF- α também parecem influenciar a liberação de PCR *in vitro* (GABAY; KUSHNER, 1999). A PCR é produzida prematuramente em resposta à lesão e é considerada marcador forte de prognóstico na IC (BARTUNEK; VANDERHEYDEN, 2012).

Posteriormente, quando ocorre a evolução para a IC, o estresse constante na parede arterial do ventrículo esquerdo aumenta a expressão miocárdica de citocinas, que influenciam direta ou indiretamente o desempenho contrátil e remodelamento do ventrículo esquerdo (ADAMOPOULOS, *et al.*, 2001). Quando citocinas pró-inflamatórias são produzidas em excesso no miocárdio, estas podem se infiltrar na circulação periférica, onde são capazes de ativar, secundariamente, o sistema imunológico. Níveis plasmáticos elevados de citocinas na IC também podem ser resultantes da produção extramiocárdica, devido à alteração na perfusão tecidual e hipóxia tecidual, possivelmente aumentada por liberação de endotoxina bacteriana no intestino na

condição congestiva da síndrome (MATSUMORI, *et. al.*, 1994; KAPADIA, *et. al.*, 1998; ADAMOPOULOS, *et. al.*, 2001).

A elevação plasmática destes parâmetros prediz complicações em pacientes com síndromes coronárias agudas e crônicas, independentemente do dano no músculo cardíaco (RIDKER, 2001; DANESH *et al.*, 2004; KRITCHEVSKY *et al*, 2005).

2.2. Reabilitação Cardíaca

Segundo a OMS (1964), a reabilitação cardíaca é o somatório das atividades necessárias para garantir aos pacientes portadores de cardiopatias as melhores condições física, mental e social de forma que eles consigam, pelo seu próprio esforço, reconquistar posição normal na comunidade e levar uma vida ativa e produtiva.

A prática de exercícios físicos tem sido apontada como essencial na prevenção e no tratamento auxiliar de doenças cardíacas. Diversos estudos têm demonstrado que programas de exercícios supervisionados para pacientes com DCV melhoram a qualidade de vida, o perfil lipídico, a inflamação crônica, diminuem a taxa de morbidade e mortalidade por estas doenças e diminuem a taxa de re-hospitalização (LAVIE *et. al.*, 1995; DOROSZ, 2009). Além disso, os exercícios parecem ter efeitos benéficos também no perfil qualitativo de lipoproteínas, aumentando a concentração plasmática de HDL-c e de partículas maiores e menos densas de LDL e, conseqüentemente, menos aterogênicas (KRAUS, *et. al.*, 2002; THOMAS, *et.al.*, 2004). Com base nos resultados de alguns autores, o exercício físico, quando realizado por mais de três meses em intensidade moderada, está associado a mudanças no consumo máximo de oxigênio, nos mediadores inflamatórios e no perfil de HDL-c e LDL-c (THOMAS, *et.al.*, 2004). Entretanto, o período de tempo de práticas de exercícios necessário para as mudanças metabólicas e funcionais é, ainda, controverso. McKelvie *et al.* (2002) e Belardinelli *et al.* (1999) demonstraram ocorrer estabilização no consumo máximo de oxigênio e na modulação do perfil lipídico após três meses de exercício físico, quando as intensidades do exercício não são alteradas. Belardinelli, *et al* (1999) submeteu 110 indivíduos com IC a exercícios físicos de intensidade moderada por 14 meses, e observou que após o segundo mês de intervenção não houve mudanças nas variáveis analisadas.

Em grande parte dos protocolos de exercício físico para portadores de IC tem sido adotada a prescrição de exercício aeróbico, de

moderada intensidade, duração média de 30 minutos e frequência semanal de 3 a 5 vezes (COATS, 1999; BELARDINELLI, 1999; MEYER, 2001; HUNT, 2001; HUNT, *et al.*, 2005; CARVALHO, *et al.*, 2006; BOCCHI; MARCONDES-BRAGA, *et al.*, 2009). Por outro lado, Wisloff *et al.* (2007) observaram respostas mais efetivas no aumento da capacidade cardiorrespiratória, função endotelial e qualidade de vida em pacientes com IC submetidos a exercícios com intervalos de alta intensidade, quando comparados aos pacientes submetidos a um programa de exercício moderado contínuo.

2.3 Ácidos graxos ômega-3

2.3.1 Histórico

A primeira evidência dos efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3 nas DCV surgiu na década de 70, quando se observou que esquimós da Groenlândia, que consumiam dieta rica em w-3, apresentavam menor mortalidade por DCV do que dinamarqueses e americanos (BANG, *et al.*, 1976; DYERBERG *et al.*, 1978). A quantidade de gordura na dieta destes três povos era similar, mas a mortalidade por DCV nos esquimós era significativamente menor do que a mortalidade na Dinamarca e Estados Unidos. As fontes de gordura predominantes na dieta dos esquimós eram carnes de baleia, foca e alguns peixes, todos ricos em w-3 (LEAF, 2008). Estas observações fizeram com que os pesquisadores atribuíssem a baixa mortalidade por DCV encontrada neste povo ao tipo de gordura consumida. Uma vez conhecido os efeitos dos ácidos graxos ômega-3, houve aumento no número de pesquisas examinando os efeitos benéficos e/ou preventivos destes ácidos graxos em diversas condições debilitantes, incluindo as DCV (LEAF, 2008).

2.3.2 Características químicas

Os ácidos graxos da família ômega têm essa denominação devido à posição metila na molécula do ácido graxo, correspondendo à distância entre o radical metila terminal e a primeira dupla ligação da molécula (ligação ômega). Os principais representantes deste grupo são os w-3 (ácido α -linolênico), o ômega-6 (w-6 - ácido linoléico e ácido

araquidônico) e o ômega-9 (w-9 – ácido oléico) (MATAIX, 2002; RUSSO, 2009).

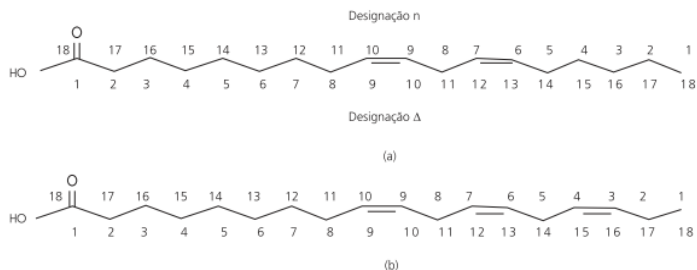


Figura 1- Estrutura química dos ácidos linoléico (w-6) (a) e alfa-linolênico (w-3) (b)

Os w-3 são caracterizados pela presença de uma dupla ligação no carbono 3. Existem dois subgrupos destes ácidos graxos: um derivado de óleos vegetais, compostos por dezoito átomos de carbono e três duplas ligações, denominado ácido α -linolênico (ALA); e outro derivado de óleos de peixe, composto em sua maioria por eicosapentanóides, com vinte carbonos e cinco insaturações (EPA - 20:5w-3) e docosahexaenóides, com vinte e dois carbonos e seis insaturações (DHA – 22:6w-3) (HEPBURN; EXLER; WEIHRAUCH, 1986; SCHMIDT et al., 2001; RUSSO, 2009).

Apenas as plantas sintetizam o ALA, uma vez que o organismo dos mamíferos não possui as enzimas necessárias para esta síntese, portanto, ele é considerado um ácido graxo essencial (ROYNETTE *et al.*, 2004). O uso do termo “essencial” refere-se ao fato destes ácidos graxos desempenharem importantes funções e não poderem ser sintetizados pelo organismo por meio de substâncias precursoras (COVINGTON, 2004). Em decorrência da falta de ácidos graxos essenciais podem ocorrer sérias deficiências orgânicas, como problemas dermatológicos, neurológicos e visuais (POMPEIA, 2002).

Em contrapartida, os ácidos graxos EPA e DHA podem ser formados no organismo humano a partir da dessaturação e alongamento da cadeia do ALA (Figura 2). A interconversão ocorre primeiramente no retículo endoplasmático de células hepáticas e envolve duas famílias de enzimas: alongases, que adicionam dois carbonos; e dessaturases, que inserem duplas ligações na molécula do ácido graxo (BURDGE;

CALDER, 2005). Entretanto, no homem, essa interconversão em EPA e DHA a partir do ALA é limitada e pode variar em subgrupos populacionais (BURDGE; CALDER, 2005). Diabetes mellitus, tabagismo, consumo de álcool, stress, ingestão elevada de gordura *trans*, senescência e ingestão insuficiente de energia, proteína, zinco, magnésio, cobre e das vitaminas B3, B6 e C influenciam de forma negativa o processo de interconversão de ácidos graxos no organismo humano por reduzirem a atividade das enzimas dessaturases (MARTIN, *et al.*, 2006).

Alguns estudos realizados em seres humanos demonstraram que apenas uma pequena quantidade de ALA é convertida em EPA e DHA. Chiu *et al.* (2008) sugeriram que apenas 2 a 10% do total de ALA ingerido é biotransformado em EPA e DHA, enquanto Hussein *et al.* (2005) descreveram que estes percentuais sejam ainda menores: 0,3% para EPA e <0,01% para DHA. Além disso, Emken *et al.* (1994) demonstraram que uma dieta rica em ácido linoleico reduz a eficácia da interconversão de ALA em ácidos graxos ω -3 de cadeia longa em 40%. Em virtude desta baixa conversão, Cockbain Toogood e Casco (2012) também classificaram o EPA e DHA como ácidos graxos “essenciais”.

Os ω -3, assim como os ω -6, compõem as estruturas de membranas e matriz estrutural de todas as células, podendo influenciar várias funções relacionadas à membrana (INNIS, 1991; HOLMAN, 1998).

2.3.3 Fontes alimentares e recomendação de consumo

Nos alimentos, as principais fontes vegetais de ω -3 são os óleos de gérmen de trigo (6,9%), de soja (7%), de canola (10%), de nozes (10,4%) e de linhaça (53%) (percentual proporcional à concentração total de lipídios no alimento) (SIMOPOULOS, 2001; SOCCOL; OETTERER, 2003). Nos peixes de água marinha, provenientes de águas frias e profundas, encontram-se as maiores concentrações de ω -3. Dentre estes peixes, destacam-se o salmão, com 1 a 2 g de ω -3 por 100 g de alimento, a sardinha, com 1,6 g/100 g e a truta, com 0,5 a 1,6 g/100 g de peixe (SCHMIDT *et al.*, 2001).

A recomendação de consumo dos ácidos graxos ômega-3 é controversa. Segundo as DRI's (*Dietary Reference Intakes*, 2002), o consumo de ω -3 deve estar entre 0,6 a 1,6 g/dia. A *American Heart Association* (AHA, 2003) sugere que o consumo de EPA e DHA seja de 0,5 a 1,8 g/dia ou de 1,5 a 3 g/dia de ALA para indivíduos saudáveis.

Para indivíduos com doenças cardiovasculares (arritmias, hipertensão, coronariopatias e insuficiência cardíaca, entre outras) foi sugerida a suplementação com 1 g de EPA e DHA por dia, enquanto para pacientes com hipertrigliceridemia, sugeriu-se a suplementação com EPA e DHA entre 2 a 4 g/dia dependendo do grau de hipertrigliceridemia (KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2003). Ressalta-se que a relação de consumo de ácidos graxos nos países ocidentais alcança 20 partes de w-6 para apenas uma de w-3, demonstrando o desequilíbrio de consumo destes ácidos graxos (LIMA *et al.*, 2000). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002), esta proporção na dieta ocidental deve ser de cinco partes de w-6 para uma de w-3.

2.3.4 Efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3

Os efeitos benéficos dos ácidos graxos w-3 têm sido extensivamente estudados tanto em seres humanos quanto em animais. Estes ácidos graxos são nutrientes com propriedades antiarrítmicas, anti-inflamatórias e antitrombóticas, que têm papel fundamental no controle das dislipidemias, hipertensão e na prevenção do diabetes mellitus tipo 2 e resistência à ação da insulina (LOMBARDO; CHICCO, 2006). Os mecanismos propostos para estes efeitos parecem estar relacionados à incorporação dos ácidos graxos na membrana fosfolipídica, e à sua ligação a alguns receptores nucleares, como PPARs e receptores transmembranares acoplados à proteína G, do inglês “*G protein coupled receptor*” (GPRs) (RIEDIGER, *et al.*, 2009). O enriquecimento da membrana com EPA e DHA pode resultar em aumento na fluidez da membrana em células cardíacas, desta forma, prevenindo fibrilação atrial (SCHWALFENBERG, 2006) e reduzindo a ligação de citocinas pró-inflamatórias aos seus receptores (ERGAS, *et al.*, 2002).

Os ácidos graxos ômega-3 também desempenham papel importante na regulação da pressão sanguínea. Este efeito pode ser mediado através de alterações no balanço entre prostaglandinas vasoconstritoras e produção aumentada de prostaciclina vasodilatadora. Para este objetivo, o DHA parece ser mais eficaz que o EPA (MOZAFFARIAN, 2007). Além disso, através da suplementação com óleo de peixe, rico em EPA e DHA, observa-se melhora do controle vagal, da função endotelial arterial, além da redução da frequência cardíaca de repouso em indivíduos saudáveis (SHAH, *et al.*, 2007).

2.3.5 Inflamação e ácidos graxos ômega-3

A inflamação é reconhecida como um grande contribuinte para a progressão da IC (ROSS, 1999; LUSIS, 2000; WILLERSON; RISKER, 2004). O tratamento com ácidos graxos w-3 foi associado com redução nas concentrações plasmáticas de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e PCR em indivíduos saudáveis e cardiopatas (PHILIPS, *et al.*, 2003; BLOOMER, *et al.*, 2009; RAMIN, *et al.*, 2009; DANGARDT, *et al.*, 2010; MOERTL, *et al.*, 2011). Contudo, outros estudos mostraram que a suplementação de EPA e DHA para indivíduos cardiopatas não reduziu significativamente as concentrações de TNF- α , IL-6, PCR e fibrinogênio (MORI *et al.*, 2003; LEE, *et al.*, 2006).

Os ácidos graxos w-3 são capazes de inibir parcialmente diversos aspectos da inflamação, incluindo a quimiotaxia de leucócitos, a expressão de moléculas de adesão, a aderência entre leucócitos e células endoteliais, a produção de eicosanoides pró-inflamatórios a partir do ácido araquidônico e a produção de citocinas pró-inflamatórias (DIN, *et al.*, 2007; CALDER, 2012). Em contrapartida, pode ocorrer aumento da produção de eicosanoides anti-inflamatórios, resolvinas e protectinas derivados do EPA e DHA, aumento da atividade fibrinolítica do plasma e aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias (DANGARDT, *et al.*, 2010; CALDER, 2012). Os mecanismos propostos para estes efeitos benéficos promovidos pelos w-3 incluem o enriquecimento da membrana celular fosfolipídica com EPA e DHA; a inibição do fator nuclear de transcrição *kappa-B*, reduzindo a expressão de genes pró-inflamatórios; a ativação do fator de transcrição anti-inflamatório PPAR α ; e a ligação aos GPRs, especialmente o GPR120, promovendo efeitos anti-inflamatórios (CALDER, 2012).

Nos indivíduos com dieta típica ocidental, o ácido araquidônico (ARA) é o ácido graxo poli-insaturado predominante nos fosfolipídios da membrana celular (LUOSTARINEN, *et al.*, 1993; LEMAITRE, *et al.*, 2002). O ARA é substrato para as enzimas ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) e, assim, precursor de prostaglandinas pró-inflamatórias PGE₂, tromboxanos A₂ e leucotrienos B₄ (JENKINS, *et al.*, 2009). O consumo aumentado de w-3 resulta na incorporação destes ácidos graxos na membrana fosfolipídica, resultando em diminuição das concentrações de ARA no miocárdio, eritrócitos e células inflamatórias (GIBNEY, *et al.*, 1993; HEALY, *et al.*, 2000; HARRIS, *et al.*, 2004), aumento na produção de eicosanoides anti-inflamatórios da série-3, prostaglandinas I₃, tromboxanos A₃ e leucotrienos B₃, através das vias da

COX e LOX (Figura 2), (SIMOPOULOS, 1999; SIMOPOULOS, 2002; MURPHY, WARD, 2005), e aumento na produção de resolvinas e protectinas (CALDER, 2012; IM, 2012). Resolvinas e protectinas são famílias de moléculas biosintetizadas durante a fase de resolução da resposta inflamatória (SERHAN, *et. al.*, 2002; FREDMAN, SERHAN, 2011), sintetizadas com auxílio das enzimas COX e LOX a partir do EPA e DHA (IM, 2012). Estudos têm demonstrado que estes mediadores lipídicos reduzem a inflamação celular por meio da atenuação da infiltração excessiva de neutrófilos e da limpeza de leucócitos polimorfonucleares apoptóticos dos locais de inflamação (SERHAN, *et. al.*, 2011). As atividades biológicas das resolvinas são mediadas através de GPRs específicas (IM, 2012). A incorporação de ácidos graxos em membranas se dá de forma dose-dependente, e parece atingir a saturação após três semanas da administração diária de w-3 (COCKBAIN; TOOGOOD; CASCO, 2012). Tanto o EPA quanto o ARA competem pelas enzimas COX e LOX; portanto, a relação w-3:w-6 parece ser fator determinante para o resultado das vias enzimáticas (RIEDIGER, *et al.*, 2009). Comparado ao EPA, o ARA produz eicosanoides potencialmente mais inflamatórios e pró-agregantes. Isto é particularmente importante quando se considera a abundância de ácidos graxos ômega-6 e escassez de ômega-3 nas dietas ocidentais (SIMOPOULOS, 2002).

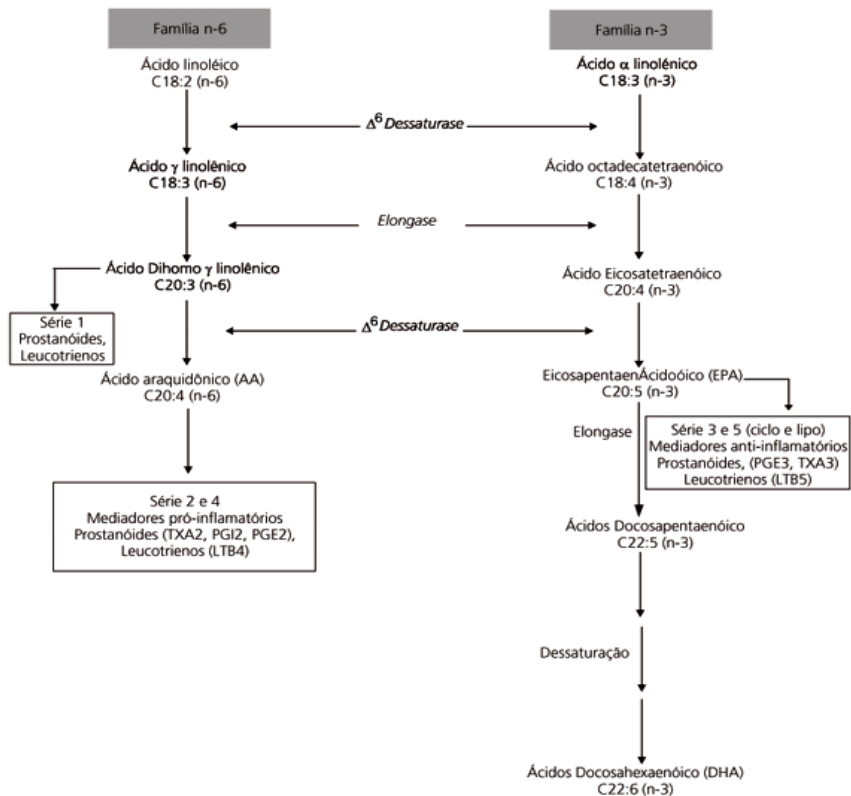


Figura 2- Produção de eicosanoides a partir dos ácidos graxos ômega-3 (w-3) e dos ômega 6 (w-6). TX- tromboxanos; PG- prostaglandinas; LT- leucotrienos. Fonte: GARÓFOLO; PETRILLI, (2006).

2.3.6 Dislipidemias e ácidos graxos ômega-3

A suplementação com ácidos graxos w-3 provoca alterações lipídicas favoráveis no soro e nos tecidos. O achado mais consistente é a redução drástica na concentração sérica de triglicerídeos e ácidos graxos livres no estado pós-prandial (BALK *et. al.*, 2006; ROBINSON; STONE, 2006; MICALLEF; GARG, 2009). Estes efeitos têm sido observados com a suplementação de EPA e DHA sozinhos (WOODMAN *et. al.*, 2002) ou em combinação no óleo de peixe (GISSI, 1999). Por estas razões, a *American Heart Association* (AHA, 2000) recomenda consumo diário de 2 a 4 g por dia de ômega-3 para pacientes

com concentração aumentada de triglicérides (KRIS-ETHERTON *et al.*, 2003).

Os ácidos graxos ômega-3 provocam redução da concentração de triglicérides séricos de 25 a 30% nas doses recomendadas pela AHA (REINER, 2009). Este efeito ocorre pela diminuição da síntese hepática de VLDL e de apolipoproteína B (POWALL *et al.*, 1999), pelo aumento da lipólise da VLDL e quilomícrons pela enzima LPL e pelo aumento da oxidação mitocondrial de ácidos graxos no fígado. Na hipertrigliceridemia, como consequência da redução da hidrólise de triglicérides e VLDL, a síntese de HDL está diminuída (BRUCE *et al.*, 1998). Entretanto, com a suplementação com ω -3 ocorre elevação do número de partículas de HDL em decorrência do aumento da lipólise da VLDL e quilomícrons e a consequente liberação ou transferência dos componentes de superfície dessas lipoproteínas, como apolipoproteína A, fosfolípidos e colesterol livre, para a síntese de novas partículas de HDL ou para partículas de HDL pré-existentes (JACOBSON, 2008). De fato, os resultados de alguns estudos demonstraram efeito positivo do tratamento com ômega-3 nas concentrações plasmáticas de HDL-colesterol, aumentando o HDL₂ (partícula maior e mais rica em colesterol), e reduzindo a concentração de HDL₃ (HARRIS, 1997).

Além disso, tem sido observado aumento no tamanho da partícula de LDL e redução no número de partículas de sd-LDL. Contatos *et al.* (1993) observaram aumento de 1 nm no diâmetro das partículas de LDL após o consumo de 3 g de óleo de peixe diariamente por 6 semanas, enquanto Kelley, *et al.* (2007) também observaram aumento no diâmetro destas partículas (0,6 nm), além de redução significativa (21%) no número de sd-LDL em homens com hipertrigliceridemia recebendo 3 g/dia de DHA. Isto pode explicar, em parte, o aumento das concentrações de LDL-colesterol observado em alguns ensaios clínicos e que não seria desvantajoso (CONTACOS, *et al.*, 1993; GOYENS, *et al.*, 2006; SANDERS, *et al.*, 2006; KELLEY, *et al.*, 2007). O EPA e o DHA são igualmente eficazes em reduzir a concentração de triglicérides séricos, mas o DHA seria o responsável por aumentar o HDL-colesterol e o tamanho das partículas de LDL-colesterol, sendo que ambos os efeitos são considerados anti-aterogênicos (MICALLEF; GARG, 2009). Entretanto, ainda são inconsistentes os resultados dos estudos sobre os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 nas subfrações de LDL e HDL (LEANÇA, *et al.*, 2010; FLORENTIN, *et al.*, 2010).

CAPÍTULO 3
OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar o efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nos parâmetros do perfil lipídico, incluindo a concentração de sd-LDL, e nos mediadores inflamatórios de pacientes com insuficiência cardíaca participantes de um programa de exercício físico supervisionado.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar a concentração sérica das variáveis do perfil lipídico (CT, TG, HDL-c e LDL-c);
- Avaliar a concentração sérica de sd-LDL;
- Verificar a concentração sérica de mediadores inflamatórios (PCR-us, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , VEGF);
- Verificar o consumo alimentar dos participantes através do registro alimentar de três dias;
- Avaliar as medidas antropométricas dos voluntários.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

O estudo caracterizou-se como ensaio clínico, controlado e de intervenção, e teve duração de 90 dias. O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), em parceria com o Núcleo de Cardiologia e Medicina do Esporte (NCME) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

4.2 População do estudo

A amostra foi composta por voluntários portadores de insuficiência cardíaca crônica (ICC), de etiologia isquêmica, hipertensiva ou idiopática, inscritos no Programa de Reabilitação Cardiopulmonar do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Esporte – UDESC. Foram recrutados 18 pacientes convenientemente, entretanto somente 16 finalizaram o estudo. Destes indivíduos, 14 já realizavam exercícios físicos há $9,5 \pm 1,8$ meses, enquanto dois indivíduos ingressaram no Programa de Reabilitação três meses antes do início do estudo, para o período de adaptação.

O grupo de estudo foi composto por indivíduos do sexo masculino diagnosticados com ICC, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 55%, concentrações séricas de colesterol total acima de 150 mg/dL e de triglicérides entre 150 e 500 mg/dL e idade entre 40 e 70 anos. Os participantes não estavam sob terapia com medicamentos anti-inflamatórios, estavam clinicamente estáveis há mais de 30 dias, e não apresentavam alterações nas doses dos medicamentos há pelo menos três meses. Os participantes foram classificados como classe funcional II e III (WILLIANS *et al.*, 1995).

Foram excluídos do estudo os pacientes instáveis, em processo de ajustes medicamentosos, fumantes, com hipertensão não tratada ($> 140/95$ mm Hg), portadores de hipertireoidismo, hipotireoidismo, doença renal, hepatopatias ou neoplasias, ou participantes que apresentaram resultados laboratoriais de rotina fora dos valores de referência, além de pacientes em uso de medicamentos anti-inflamatórios e suplementos dietéticos contendo ácidos graxos ômega-3, vitaminas e/ou minerais. Após o início do estudo, também foram excluídos das análises estatísticas os participantes que apresentaram

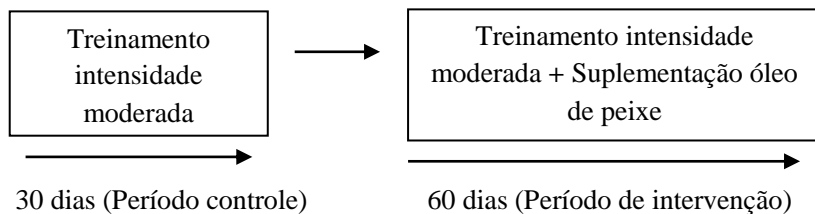
ausência de manutenção dos valores do perfil lipídico ou dos marcadores inflamatórios no período basal, *i.e.*, variação acima de 100% entre as duas determinações basais ou tendência de aumento ou diminuição dos valores destes parâmetros.

O recrutamento ocorreu mediante convite oral aos pacientes já participantes do Programa de Reabilitação Cardiovascular (RCV) do NCME, que se enquadravam nas classes funcionais II ou III e de novos pacientes que ingressaram no programa. De acordo com McKelvie *et. al.* (2002), os novos participantes passaram por período de adaptação de três meses de treinamento físico moderado antes de ingressar no estudo, a fim de garantir que no início do estudo estes já estariam fisiologicamente adaptados ao exercício e, desta forma, as possíveis alterações advindas do tratamento seriam resultantes exclusivamente da suplementação com w-3.

Todos os pacientes foram instruídos a não fazer alteração em sua dieta habitual ou estilo de vida durante o estudo. O hábito alimentar foi monitorado por meio da aplicação do registro alimentar de três dias, na semana anterior a cada coleta sanguínea. A atividade física foi monitorada por profissionais de Educação Física e estagiários do CEFID/UDESC, que padronizaram os exercícios de maneira individualizada e de acordo com as intensidades preconizadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (2012).

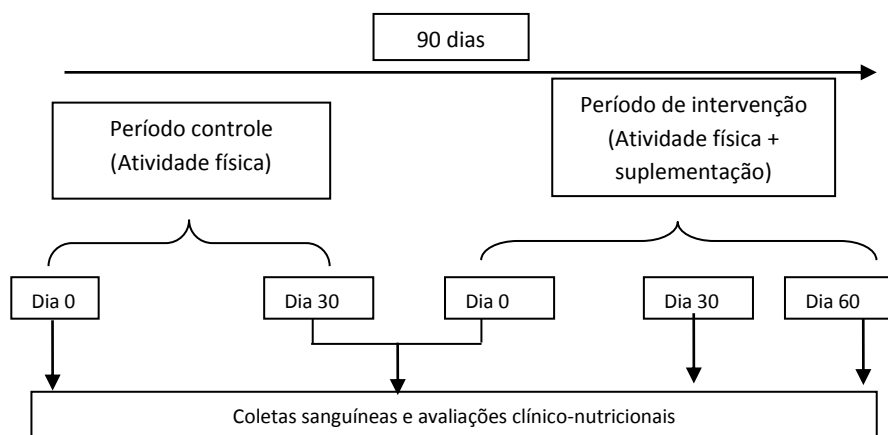
4.3 Protocolo experimental

O estudo teve duração de 90 dias, sendo 30 dias de controle e 60 dias de intervenção. Nos primeiros 30 dias os indivíduos realizaram exercícios físicos supervisionados, caracterizando a fase controle ou período basal. Após este período inicial, os mesmos indivíduos receberam quatro cápsulas de óleo de peixe diariamente, totalizando 2,8 g de EPA e DHA, e realizaram exercícios físicos supervisionados na mesma intensidade da fase anterior. Desta forma, cada indivíduo foi o seu próprio controle.



Esquema 1- Distribuição dos períodos controle e intervenção

No início e após 30 dias do período controle e após 30 e 60 dias de intervenção, amostras de sangue foram coletadas para as determinações dos parâmetros bioquímicos. Além das coletas sanguíneas, também foram realizados o monitoramento das variáveis antropométricas, a avaliação clínica e a avaliação do consumo alimentar.



Esquema 2- Desenho do estudo: As amostras de sangue foram coletadas antes (-30 e 0 dias) da intervenção, a fim de monitorar os valores basais dos parâmetros do perfil lipídico e inflamatório, e após 30 e 60 dias de intervenção.

Durante os 90 dias de estudo os voluntários realizaram exercícios físicos três vezes por semana, sob a supervisão de profissionais de Educação Física.

Para a suplementação de ácidos graxos ômega-3, foram utilizadas quatro cápsulas de 1200 mg de óleo de peixe (*Fish Oil Double Strength®* –Nature’s Bounty, Bohemia, NY). Cada cápsula contém 702,3 mg de EPA e DHA (Tabela 1), perfazendo a ingestão total diária de 2,8 g destes ácidos graxos. As cápsulas foram ingeridas duas vezes

ao dia, juntamente com as principais refeições. Os ácidos graxos contidos na cápsula de óleo de peixe foram identificados e quantificados no Laboratório de Análises do Departamento de Ciências e Tecnologia de Alimentos da UFSC, através de cromatografia em fase gasosa dos ésteres metílicos dos ácidos graxos (GC Shimadzu, modelo 2014, detector FID), conforme o método Ce 1F-96 da Oil Chemicals' Society (1999).

4.3.1 Exercícios físicos

Os pacientes foram submetidos a exercícios contínuos de moderada intensidade, com frequência semanal de três dias, por aproximadamente 60 minutos. Os exercícios foram realizados sob a supervisão de professores de Educação Física do CEFID/UFSC. As sessões de atividades foram compostas por 10 minutos de aquecimento articular e alongamentos, 40 minutos de exercício aeróbico contínuo e, finalmente, 5 minutos de relaxamento e alongamento. As intensidades dos exercícios foram determinadas previamente por teste ergoespirométrico, de acordo com a frequência cardíaca equivalente ao limiar anaeróbio. Durante as sessões, a frequência cardíaca foi controlada por monitor cardíaco RS800 (POLAR - Kempele, Finlândia), a fim de assegurar que o paciente estava na zona alvo de treinamento. O limiar anaeróbio, considerado a zona alvo de treinamento em nosso estudo, ocorreu no momento da mudança do metabolismo predominantemente oxidativo para o progressivamente anaeróbio, quando se inicia a produção de lactato (NEDER; NERY, 2002).

4.4 Instrumentos e técnicas de coleta de dados

4.4.1 Avaliação clínica e antropométrica

Os voluntários visitaram o Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – UFSC nos períodos de tempo definidos acima para as avaliações clínica e antropométrica e coletas das amostras sanguíneas. Inicialmente, os participantes responderam a questionário sobre dados sócio-demográficos, história clínica, história familiar, história de tabagismo, uso de medicamentos e prática de atividade física.

Em cada visita, foram aferidos os parâmetros antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura). Para a aferição do peso

corporal, os indivíduos estavam descalços ou usando meias finas e vestindo roupas leves, permanecendo de pé sobre a balança (Welmy, Santa Bárbara D'Oeste, São Paulo, Brasil), com os pés unidos, o peso igualmente distribuído em ambos os pés e os braços pendentes ao lado do corpo (OMS, 1995). Para a aferição da altura, os participantes permaneceram de pé, com os braços pendentes ao lado do corpo, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a parede. A cabeça foi posicionada de modo que a linha da visão ficasse perpendicular ao corpo. A régua foi posicionada até o ponto mais alto da cabeça com uma pressão suficiente para comprimir o cabelo (OMS, 1995). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da razão peso (kg) e altura (m) ao quadrado e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde, estratificando-se por idade (OMS, 2000).

A circunferência da cintura foi medida com fita métrica não extensível, com comprimento máximo de 2 m e escala de 0,1 m. Os indivíduos permaneceram em posição ortostática, de perfil, com abdômen relaxado e braços descontraídos ao longo do corpo. A medida da circunferência da cintura foi obtida através do posicionamento firme, sem comprimir os tecidos, da fita métrica no menor ponto anatômico entre a última costela e a crista ilíaca, no final do movimento expiratório. Caso o menor ponto anatômico da cintura não tenha sido facilmente detectado, a medida foi obtida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (ISAK, 2001). A OMS estabelece como ponto de corte para risco cardiovascular aumentado a medida de circunferência da cintura igual ou superior a 94 cm em homens e 80 cm em mulheres (OMS, 2000).

4.4.2 Avaliação do consumo alimentar

Para avaliar o consumo alimentar, foi utilizado o método de registro alimentar de três dias. Os pacientes foram orientados a preencher o registro de acordo com as descrições dos alimentos consumidos em um dia de semana, um dia do final de semana e um dia anterior à coleta de sangue. Os participantes preencheram o formulário indicando o tipo de refeição, horários, tipos de alimentos e quantidades consumidas. Apenas as quantidades de alimentos realmente ingeridas foram anotadas. Para melhor compreensão e correto preenchimento, foram demonstradas medidas caseiras padrões como talheres (colher de café, chá, sobremesa, sopa e servir, escumadeira, concha, pegador),

pratos (pires, sobremesa, fundo e raso), copos (requeijão, americano, duplo), xícaras e canecas, taça de sobremesa. Frutas, pães, bolachas e doces duros foram quantificados em fatias, pedaços ou unidades com seus respectivos tamanhos (pequeno, médio e grande). Para alimentos como arroz, macarrão, saladas, legumes, purês, carne picada ou moída, doce mole e outros foram quantificados em colheres e escumadeiras (rasas ou cheias) ou pegadores. Feijão, sopas e molhos foram determinados em colheres (rasas ou cheias) ou conchas (pequena, média ou grande). As carnes foram quantificadas em tamanhos pequeno, médio e grande conforme orientação prévia de tamanhos de porções. Os tipos de preparações foram especificados (frito, cozido, assado, ensopado, grelhado, à milanesa, refogado).

Para o cálculo do consumo alimentar, os dados referentes aos alimentos foram inseridos no *software* Dietwin® Profissional 2008 - Software de Avaliação Nutricional. O banco de dados do *software* foi complementado, quando necessário, através da introdução da descrição de alimentos com suas respectivas composições nutricionais a partir da Tabela de Composição de Alimentos (TACO, 2006) ou rótulos fornecidos pelos fabricantes.

As variáveis alimentares consideradas nesta análise foram o valor calórico total (VCT), carboidratos, proteínas, gorduras totais, ácidos graxos saturados (AGS), ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e w-3, em porcentagem do VCT, bem como a quantidade absoluta de fibras em gramas de ingestão.

4.4.3 Avaliação bioquímica

No início do estudo e após 30, 60 e 90 dias, foram coletadas amostras sanguíneas através de punção da veia intermédia do antebraço, por profissional da área de farmácia-bioquímica. As amostras de sangue foram coletadas em sistema a vácuo em tubos secos ou com ácido etileno diaminoacético (EDTA). Após centrifugação do sangue (1000 x g, 15 min), o soro foi utilizado para a imediata análise do perfil lipídico, enquanto uma alíquota de soro e o plasma foram armazenados a -80 °C para posterior análise dos marcadores inflamatórios.

4.4.3.1 Perfil lipídico

As concentrações séricas de colesterol total e triglicerídeos foram determinadas por métodos enzimáticos e colorimétricos (reação

de Trinder) (ALLAIN *et al.*, 1974). O HDL-colesterol foi quantificado por método colorimétrico homogêneo (SUGIUCHI *et al.*, 1995), enquanto o LDL-colesterol foi obtido através da equação de Friedewald: $LDL = CT - (HDL-c + TG/5)$ (FRIEDEWALD, LEVY; FREDRICKSON, 1972). Todas as análises foram feitas em equipamento automatizado (Cobas-Mira Plus - Roche, Basel, Suíça) utilizando-se reagentes Labtest (Lagoa Santa – MG). A fração de sd-LDL-c foi determinada por meio do reagente de LDL-c homogêneo após a precipitação seletiva das demais lipoproteínas com heparina e cloreto de magnésio, conforme procedimento descrito previamente por Hirano *et al.* (2003) e modificado por Cavalcante e Silva (2012).

4.4.3.2 Mediadores inflamatórios

Foram avaliadas as concentrações de proteína C reativa ultra sensível (PCR-us), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1, VEGF e TNF- α . A concentração da PCR-us foi quantificada em amostras de soro por nefelometria (Dade Behring – Marburg, Alemanha). A nefelometria fundamenta-se na determinação do número de partículas formadas pelos complexos antígeno-anticorpo em solução. Nesta técnica, partículas de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal de camundongo contra a PCR humana, formam aglutinados quando colocadas frente à amostra que contem PCR. Um feixe de energia eletromagnética passa pela cubeta onde está ocorrendo a reação antígeno-anticorpo e sofre, então, dispersão proporcional à concentração dos aglutinados no tubo. A energia eletromagnética que sofre dispersão é detectada por sensores que o transformam em sinal elétrico. A concentração de PCR na amostra foi calculada por meio de curva de calibração (LUHR e MODI, 2003).

As concentrações dos demais parâmetros inflamatórios foram determinadas por meio de citometria de fluxo (Método Luminex® 200, xMAP technology, Austin, Texas, EUA), utilizando o kit comercial HCYTOMAG-60K-08 (Milliplex Map, Millipore, Missouri, EUA), conforme as orientações do fabricante. Os resultados das citocinas foram expressos em picogramas/mL, e os valores negativos (cujas citocinas foram indetectáveis) não foram considerados.

4.5 Análises Estatísticas

Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média e erro padrão da média (EPM), enquanto os dados categóricos foram

apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. Inicialmente, a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados quantitativos que não apresentaram distribuição normal foram transformados logaritmicamente e a análise de normalidade foi repetida. Para as variáveis que apresentaram distribuição gaussiana (direta ou após transformação logarítmica), as diferenças temporais promovidas pela suplementação com ômega-3 foram detectadas pelo teste *t* pareado de *Student*. Para as variáveis que apresentaram distribuição não gaussiana, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para tanto, os dados obtidos nos períodos de suplementação (30 ou 60 dias) foram comparados com os dados do período basal, o qual corresponde à média de duas determinações com intervalo de 30 dias. Foram excluídos das análises estatísticas os dados dos pacientes que apresentaram no período basal diferença igual ou maior do que aquela observada no período de intervenção (Figura 5). A associação entre as variáveis do consumo alimentar ou antropométricas e os parâmetros laboratoriais foi avaliada pela correlação de Pearson ou de Spearman. Foi considerado um nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) e todas as análises foram realizadas com auxílio do programa SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc. (SSI), San Jose, Califórnia, EUA).

4.6 Procedimentos éticos da pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, sob o número CAAE 05977212.4.0000.0121 (ANEXO A). A participação dos voluntários se deu mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), segundo resolução do Conselho Nacional de Saúde, nº 196, de 10 de outubro de 1996 (CNS, 1996) (APÊNDICE E).

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização de ácidos graxos da cápsula de óleo de peixe

A concentração de ácidos graxos ômega-3 na cápsula de óleo de peixe (1,2 g) utilizada em nosso estudo foi de 702,3 mg (Tabela 1). Considerando que os participantes ingeriram quatro cápsulas de óleo de peixe (4,8 g), a ingestão total diária de w-3 foi de 2,8 g. Além disso, a cápsula de óleo de peixe continha 47,0 mg de ácidos graxos ômega-6 e 89,8 mg de ácidos graxos ômega-9, totalizando a ingestão de 189,6 mg e 359,2 mg destes ácidos graxos na dose diária utilizada, respectivamente.

O principal ácido graxo w-3 encontrado no óleo de peixe utilizado foi o ácido eicosapentaenoico (EPA) (338 mg/1,0 g), seguido dos ácidos docosahexadienóico (DHA) (184,8 mg/1,0 g) e docosapentaenóico (DPA) (46,6 mg/1,0 g). Dentre os ácidos graxos saturados, o palmítico encontra-se em maior concentração (54,5 mg/1,0 g), seguido do esteárico. Ainda foram identificadas quantidades significativas de ácido oleico (w-9) (29,1 mg/1,0 g), nervônico (w-9) (25,6 mg/1,0 g), palmitoléico (w-7) (22,6 mg/1,0 g) e erúcido (w-9) (20,1 mg/1,0 g) (Tabela 1).

Tabela 1- Perfil de ácidos graxos em 1,0 g, 1,2 g (cápsula) e 4,8 g (ingestão diária) de óleo de peixe “*Double Strenght Fish Oil- Natures Bounty®*”

Ácidos graxos	Concentração (mg/1,0 g)	Cápsula (mg/1,2 g)	Dose Diária (mg/4,8 g)
Araquidônico (C20:4w6)	5,2	6,2	24,8
Behênico (C22:0)	1,8	2,2	8,8
Docosahexadienóico (C22:6w3)	184,8	221,8	887,2
Docosapentaenóico (C22:5w3)	46,6	55,9	223,6
Eicosadienóico(C20:2)	2,7	3,2	12,8
Eicosapentaenóico (C20:5w3)	338,2	405,8	1623,2
Eicosatrienóico (C20:3w3)	10,3	12,4	49,6
Eicosatrienóico (C20:3w6)	2,5	3,0	12,0
Eicosenóico (C20:1)	17,3	20,8	83,2
Erúico (C22:1w9)	20,1	24,1	96,4
Esteárico (C18:0)	43,9	52,7	210,8
Heneicosanóico (C21:0)	3,3	4,0	16,0
Heptadecaenóico (C17:0)	4,0	4,8	19,2
Linolelaídico (C18:2w6)	9,5	11,4	45,6
Linoleico (C18:2w6c)	15,0	18,0	73,6
Linolênico (C18:3w3c)	5,3	6,4	25,6
Linolênico (C18:3w6)	6,7	8,0	32,0
Merístico (C14:0)	1,7	2,0	8,0
Nervônico (C24:1w-9)	25,6	30,7	122,8
Oléico (C18:1w9c)	29,1	34,9	139,6
Palmitoléico (C16:1)	22,6	27,1	108,4
Palmítico (C10:0)	54,5	65,4	261,6
Tricosanóico (C23:0)	1,7	2,0	8,0
Total w3	585,2	702,3	2809,2
Total w6	38,9	47,0	189,6
Total w9	74,8	89,8	359,2

Os resultados estão expressos como média de três determinações. w3, ácidos graxos ômega-3; w6, ácidos graxos ômega-6; w9, ácidos graxos ômega-9

5.2 Características biodemográficas e clínicas dos participantes do estudo

Dezoito indivíduos foram recrutados para participar do estudo, entre os meses de junho e dezembro de 2012. Destes, dois iniciaram o estudo, mas não completaram o período de intervenção e foram excluídos das análises – um logo após o início do período controle, em razão de incompatibilidade de horários e outro devido a problemas de saúde não associados ao estudo, 30 dias após o início da intervenção. Desta maneira, participaram efetivamente da pesquisa 16 indivíduos portadores de insuficiência cardíaca do sexo masculino, com idade média de $58,8 \pm 1,2$ anos, IMC de $29,9 \pm 1,1$ kg/m² e CC de $98,9 \pm 3,0$ cm. Todos os participantes fizeram uso das cápsulas de óleo de peixe contendo ômega-3 no mesmo período e cada indivíduo foi o seu próprio controle (comparações antes e após o consumo de w-3). As características clínicas e biodemográficas dos participantes estão descritas na Tabela 2.

Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros lipídicos, inflamatórios e antropométricos entre os indivíduos que iniciaram a reabilitação cardíaca três meses antes do início do estudo e aqueles que praticavam a atividade há mais tempo.

Tabela 2- Características clínicas e biodemográficas dos participantes no início do estudo

Grupo IC (n=16)	
Gênero (M/F)	(16/0)
Idade (anos)	$58,8 \pm 1,2$
Peso (kg)	$89,6 \pm 4,3$
IMC (kg/m ²)	$29,9 \pm 1,1$
CC (cm)	$98,9 \pm 3,0$
Tabagismo	1 (6,2%)
Ex-tabagistas	9 (56,2%)
Hipertensão	15 (93,7%)
Diabetes <i>Mellitus</i>	3 (18,7%)
História Familiar de DCV	14 (87,5%)

Os resultados estão expressos como média \pm erro-padrão. IC = Insuficiência cardíaca; M/F = masculino/feminino; IMC = Índice de massa corporal; CC = Circunferência da cintura; DCV = Doenças cardiovasculares.

5.3 Efeito dos ácidos graxos ω -3 nos parâmetros do perfil lipídico

A Tabela 3 apresenta os resultados da avaliação laboratorial do perfil lipídico dos participantes (n=16). O consumo diário de 2,8 de ômega-3 promoveu reduções significativas nas concentrações de triglicerídeos de 21,6 mg/dL (11,8%) e de 53,8 mg/dL (29,5%, $p < 0,001$) após 30 e 60 dias, respectivamente. Além disso, também se observou redução nos valores de colesterol total e da fração não-HDL-c de 12,5 mg/dL (7,1%, $p < 0,05$) e 13,2 mg/dL (9,3%, $p < 0,05$), respectivamente, ambos após 60 dias, e nas concentrações de sd-LDL-c de 9,6 mg/dL (12,8%) e 10,7 mg/dL (16,4%, $p < 0,05$) após 30 e 60 dias, respectivamente. Também houve diminuição significativa na quantidade de partículas de sd-LDL em relação à LDL total (Figura 4).

No entanto, não foram observadas variações significativas nos valores de LDL-c e HDL-c ($p > 0,05$).

Tabela 3 – Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe, por 30 e 60 dias, no perfil lipídico sérico dos participantes do estudo (n=16)

	Colesterol					Triglicédeos
	Total	HDL	LDL	sd-LDL	Não-HDL	
Basal (mg/dL)	175,9 ± 7,6	35,4 ± 1,3	105,6 ± 5,1	75,1 ± 4,8	140,5 ± 7,3	182,4 ± 26,5
30 dias (mg/dL)	174,8 ± 10,7	36,4 ± 1,36	109,8 ± 8,2	65,5 ± 7,6	140,9 ± 10,5	160,8 ± 26,3
60 dias (mg/dL)	163,4 ± 8,0*	35,6 ± 1,39	107,9 ± 6,3	64,4 ± 6,5*	127,3 ± 7,5*	128,6 ± 2,5**

Os resultados estão expressos como média ± erro padrão. sd-LDL = Fração LDL pequena e densa.* $P < 0,05$ e ** $P < 0,001$, comparados aos respectivos valores basais (teste t pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias ($p > 0,05$ teste t pareado de Student).

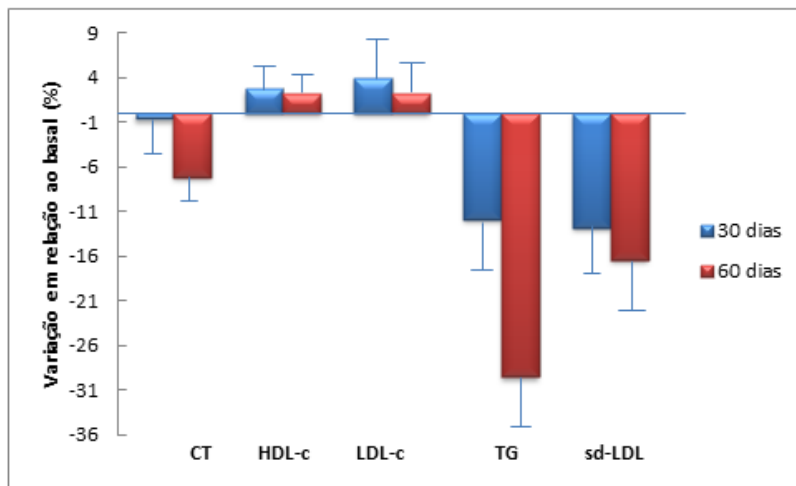


Figura 3- Efeito da suplementação com w-3 na concentração sérica de CT, HDL-c, LDL-c, TG e sd-LDL em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca (n=16). Os resultados estão expressos em variação percentual em relação ao valor basal. *P < 0,05 e **p<0,001 comparados aos respectivos valores basais (Teste *t* pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias (p > 0,05 teste *t* pareado de Student).

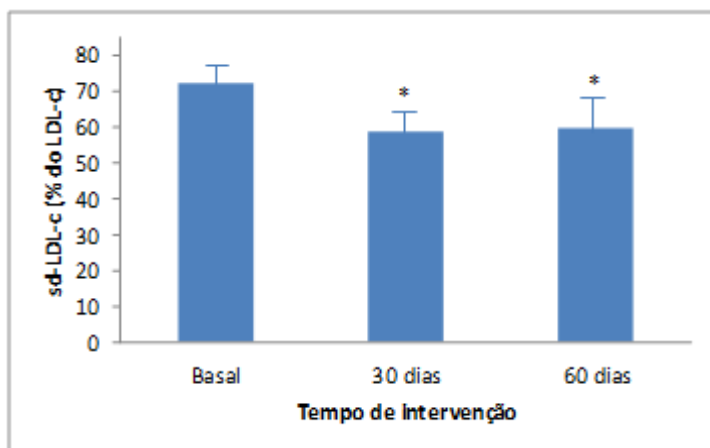


Figura 4- Efeito da suplementação com w-3 na porcentagem de sd-LDL-c em relação ao LDL-c total, no período basal e após 30 e 60 dias de intervenção (n=16). *P < 0,05 comparado ao respectivo valor basal (Teste *t* pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias (p > 0,05 teste *t* pareado de Student).

5.4 Efeito dos ácidos graxos ω -3 nos marcadores inflamatórios

A Tabela 4 apresenta os resultados da avaliação laboratorial nos mediadores inflamatórios dos participantes. Os dados de alguns participantes foram excluídos das análises estatísticas, tendo em vista a grande variabilidade biológica dos marcadores inflamatórios observada no período basal (igual ou maior do que aquela observada no período de intervenção; Figura 5). Dentre os parâmetros inflamatórios, o único que apresentou diferença estatisticamente significativa foi o TNF- α , com redução de 19,5% (-2,7 pg/ mL; $p < 0,05$) após 60 dias de intervenção. Além disso, também foram observadas reduções significativas nas concentrações de PCR-us de 8,6% (-0,1 pg/mL) e 17,3% (-0,2 pg/mL) após 30 e 60 dias, respectivamente. Por outro lado, os valores de IL-6 tiveram um aumento não significativo de 0,3 pg/ mL (52,0%) após 60 dias de intervenção, enquanto nenhuma diferença foi observada nas concentrações de IL-1 β e IL-4. Dentre os dezesseis pacientes analisados, dez (62,5%) apresentaram redução média significativa nas concentrações de PCR-us de 62,4% (-1,98 pg/mL; $p < 0,05$) após 60 dias de intervenção (Figura 6).

Tabela 4 - Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe, por 30 e 60 dias, nos mediadores inflamatórios de pacientes cardiopatas submetidos a exercício físico supervisionado^a.

	Período de ingestão das cápsulas		
	Basal (pg/mL)	30 d (pg/mL)	60 d (pg/mL)
PCR-us (n=11)	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,6 (8,3%)	0,99 ± 0,3 (-17,3%)
IL-10 (n=13)	5,2 ± 2,7	3,7 ± 1,2 (-28,8%)	4,8 ± 2,5 (-7,6%)
IL-1β (n=9)	0,3 (0,3; 2,7)	0,3 (0,3; 0,8) (0%)	0,3 (0,3; 0,4) (0%)
IL-4 (n=10)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 4,0) (0%)	0,4 (0,4; 0,4) (0%)
IL-6 (n=8)	0,5 (0,5; 2,4)	0,5 (0,5; 4,2) (0%)	0,8 (0,5; 3,6) (52%)
TNF-α (n=13)	13,3 ± 1,8	11,7 ± 1,6 (-12%)	10,7 ± 1,6* (-19,5%)
VEGF (n=13)	132,8 ± 16,3	128,2 ± 18,3 (-3,4%)	128,3 ± 18,2 (-3,3%)

^aForam excluídos os indivíduos cuja variação no período basal foi igual ou superior a 100%. Os resultados estão expressos como média ± erro-padrão e mediana (intervalo interquartil). PCR-us = proteína C reativa ultra sensível; IL-10 = interleucina 10; IL-1β = interleucina 1 beta; IL-4 = interleucina 4; IL-6 = interleucina 6; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; VEGF = fator de crescimento vascular endotelial. Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalos de 30 dias ($p > 0,05$; teste t pareado de Student). * $p < 0,05$, comparado ao respectivo valor basal (Teste t pareado de Student).

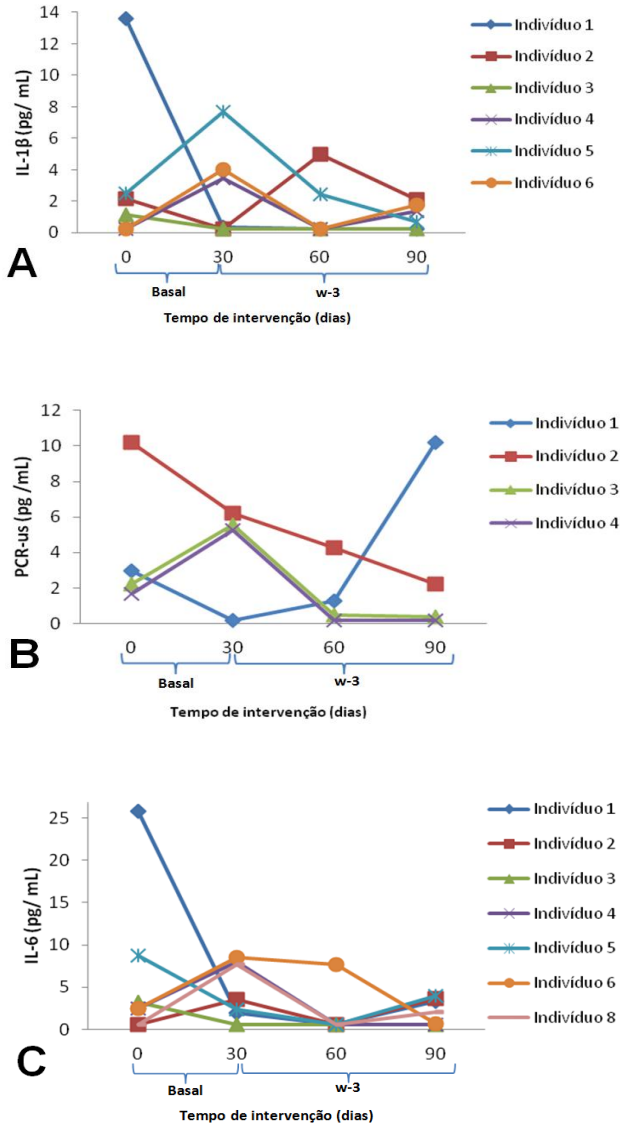


Figura 5 A-C - Variação de valores dos parâmetros inflamatórios nos períodos basal e de intervenção, nos pacientes excluídos da análise de dados. IL-1 β (A); PCR-us (B); IL-6 (C). PCR-us = proteína C reativa ultra sensível; IL-1 β = interleucina 1 beta; 4; IL-6 = interleucina

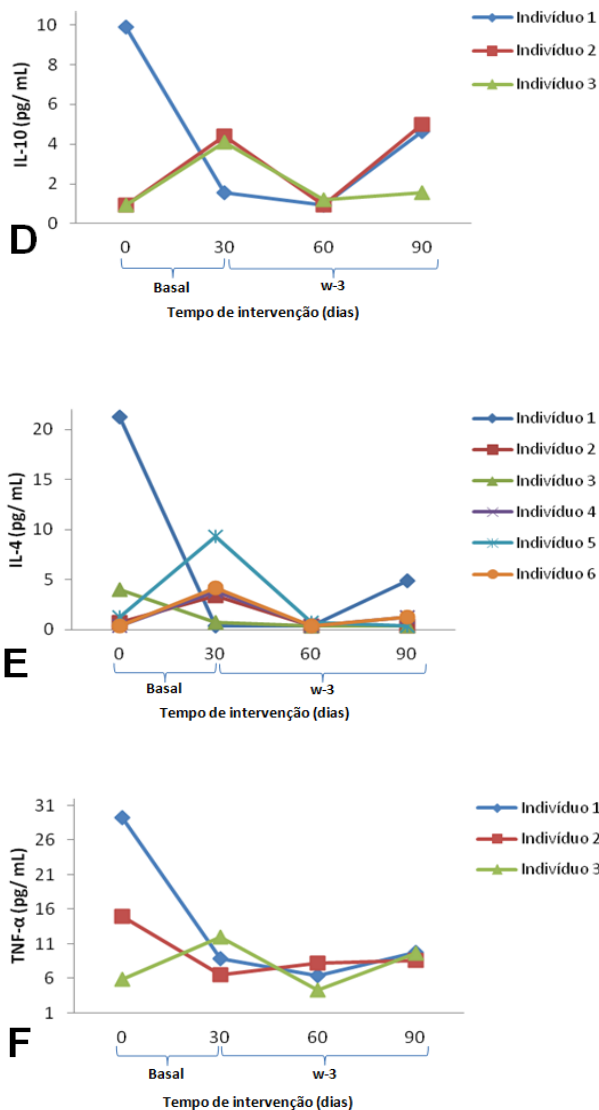


Figura 5 D-F - Variação de valores dos parâmetros inflamatórios nos períodos basal e de intervenção, nos pacientes excluídos da análise de dados. IL-10 (D); IL-4 (E); TNF- α (F). IL-10 = interleucina 10; IL-4 = interleucina 4; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa.

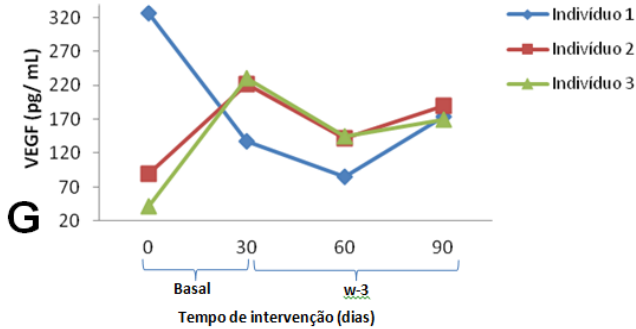


Figura 5 G - Variação de valores de VEGF nos períodos basal e de intervenção, nos pacientes excluídos da análise de dados. VEGF = fator de crescimento vascular endotelial.

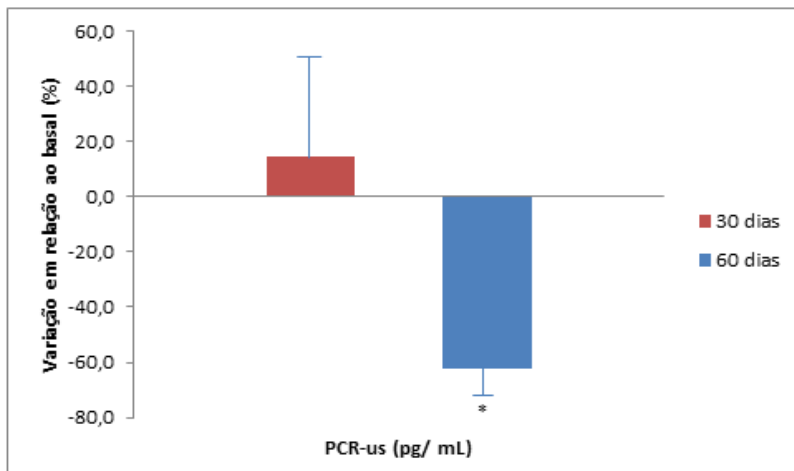


Figura 6- Efeito da suplementação contendo w-3 na concentração sérica de PCR-us de 62,5% dos indivíduos analisados (n=10). Os resultados estão expressos em variação percentual em relação ao valor basal. *P < 0,05 comparados ao respectivo valor basal (Teste *t* pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias (p > 0,05; teste *t* pareado de Student).

5.5 Efeito dos ácidos graxos ômega-3 no peso corpóreo, índice de massa corporal e na medida da circunferência da cintura

Foi demonstrada redução significativa nos valores da circunferência da cintura de $1,2 \text{ cm} \pm 2,9$ ($p < 0,05$) após 60 dias de suplementação com w-3. Não foram observadas alterações significativas nos demais parâmetros antropométricos, conforme demonstrado na Tabela 5.

O peso corpóreo esteve diretamente relacionado à variação nos valores de LDL-c ($r = 0,69$; $p = 0,03$) e inversamente associado à ingestão de fibras ($r = -0,78$; $p = 0,01$). Além disso, a circunferência da cintura correlacionou-se positivamente com os valores de TG ($r = 0,70$; $p = 0,03$) e de CT ($r = 0,78$; $p = 0,01$; Tabela 7).

Tabela 5 – Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe no peso corporal, IMC e circunferência da cintura dos participantes após 30 e 60 dias ($n=16$).

	Parâmetros antropométricos		
	Peso (kg)	IMC (kg/m^2)	CC (cm)
Basal	$89,6 \pm 4,2$	$30,2 \pm 1,1$	$98,9 \pm 2,9$
30 dias	$89,3 \pm 4,2$	$30,0 \pm 1,2$	$98,6 \pm 2,9$
60 dias	$89,0 \pm 4,2$	$30,2 \pm 1,2$	$97,7 \pm 2,9^*$

Os resultados estão expressos como média \pm erro-padrão. IMC = Índice de Massa Corporal; CC = Circunferência da cintura. Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias ($p > 0,05$; teste t pareado de Student). * $p < 0,05$, comparado ao respectivo valor basal (Teste t pareado de Student).

5.6 Efeito da suplementação com ácidos graxos ômega-3 na ingestão de macronutrientes, fibras, w-3, gorduras saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas

Os resultados referentes à ingestão alimentar dos participantes do estudo estão descritos na tabela 6. Durante o período de tratamento, não foram observadas variações significativas nos valores de calorias totais, na ingestão de macronutrientes e ácidos graxos, com exceção de diminuição não significativa de 21% na ingestão de fibras.

Apesar da ausência de diferença significativa ou expressiva na ingestão de AGMI, esta apresentou associação inversa com os valores de TG ($r = -0,66$; $p = 0,05$).

A figura 8 apresenta os resultados da frequência de consumo de alimentos ricos em w-3 no período basal. Vale notar que o consumo médio de peixes (3,4 porções por mês) foi irrelevante, considerando que o consumo de peixes necessário para alcançar a quantidade recomendada de w-3 (0,6 a 1,6 g/ dia) segundo a *Dietary Reference Intakes* (2002) é de uma porção diária (aproximadamente 100 g). Do mesmo modo, o consumo de óleos vegetais e sementes também foi inexpressivo.

Tabela 6 – Efeito da suplementação com w-3 nos valores de calorias totais e na ingestão de macronutrientes, ômega-3, ácidos graxos saturados e insaturados e fibras nos pacientes com insuficiência cardíaca (variação percentual em relação ao basal).

	VCT (kcal)	PTN (% VCT)	CHO (% VCT)	GORD (% VCT)	w-3 (% VCT)	AGS (% VCT)	AGPI (% VCT)	AGMI (% VCT)	Fibras (g)
Basal	1748 ± 68,3	21,8 ± 6,3	54,2 ± 6,6	26,2 ± 4,3	0,41 ± 0,2	9,1 ± 1,7	6,2 ± 0,8	7,9 ± 2,0	20,2 ± 0,8
30 d	1788,4 ± 114,0 (2,2%)	20,2 ± 6,9 (-1,6%)	51,0 ± 18,0 (3,2%)	24,4 ± 6,2 (-1,8%)	0,31 ± 0,1 (-0,1%)	7,0 ± 2,0 (-2,1%)	5,3 ± 2,0 (-0,9%)	6,2 ± 1,8 (-1,7%)	20,7 ± 2,4 (2,4%)
60 d	1700,2 ± 98,1 (-2,7%)	21,3 ± 6,9 (-0,5%)	52,5 ± 12,5 (-1,7%)	24,6 ± 5,7 (-1,6%)	0,21 ± 1,0 (-0,2%)	7,3 ± 2,0 (-1,8%)	4,4 ± 1,0 (-1,8%)	6,4 ± 2,1 (-1,5%)	19,5 ± 2,1 (-3,4%)

Os resultados estão expressos como média ± erro-padrão. VCT = valor calórico total; PTN = proteínas; CHO = carboidratos; GORD. = Gorduras; w-3 = ácidos graxos ômega-3; AGS = ácidos graxos saturados; AGPI = ácidos graxos poli-insaturados; AGMI = ácidos graxos monoinsaturados. Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias (p > 0,05; teste *t* pareado de Student).

Tabela 7– Correlação entre o consumo de nutrientes, variáveis antropométricas e parâmetros do perfil lipídico em pacientes com insuficiência cardíaca.

Variáveis	R	P
↑ Δ AGMI x Δ TG ↓	-0,66	0,05
↓ Δ Peso Corp. x Δ LDL-c ↓	0,69	0,03
↓ Δ CC x Δ TG ↓	0,70	0,03
↓ Δ CC x Δ CT ↓	0,78	0,01
↑ Δ Fibras x Δ Peso Corp. ↓	-0,78	0,01

Os resultados apresentados são aqueles que mostraram correlação significativa ($p \leq 0,05$; Correlação de Pearson). As setas indicam o predomínio de casos com aumento ou diminuição nas mudanças das variáveis dos diferentes tempos analisadas em relação aos valores basais. CC = Circunferência da cintura; CHO = Carboidrato; w-3 = ômega-3; AGS = Ácido graxo saturado; AGPI = Ácido graxo poliinsaturado; AGMI = Ácido graxo monoinsaturado; TG = triglicérides.

Tabela 8- Frequência de consumo alimentar de alimentos ricos em ácidos graxos ômega-3 pelos participantes no período basal do estudo.

Alimento	Frequência (porções ao mês)
Peixes ^a	3,4 ± 0,7
Óleos vegetais ^b	18,6 ± 3,2
Sementes e nozes ^c	1,1 ± 0,59

Os resultados estão expressos como média ± erro padrão. ^aSardinha em conserva, salmão, truta, atum, cavala, arenque, bacalhau (porção média de 100 g)

^b Óleo de linhaça, nozes, canola, soja, gérmen de trigo, oliva (porção média de 8 g)

^cSemente de linhaça ^cSemente de chia, nozes (porção média de 30 g)

(BRASIL, 2005)

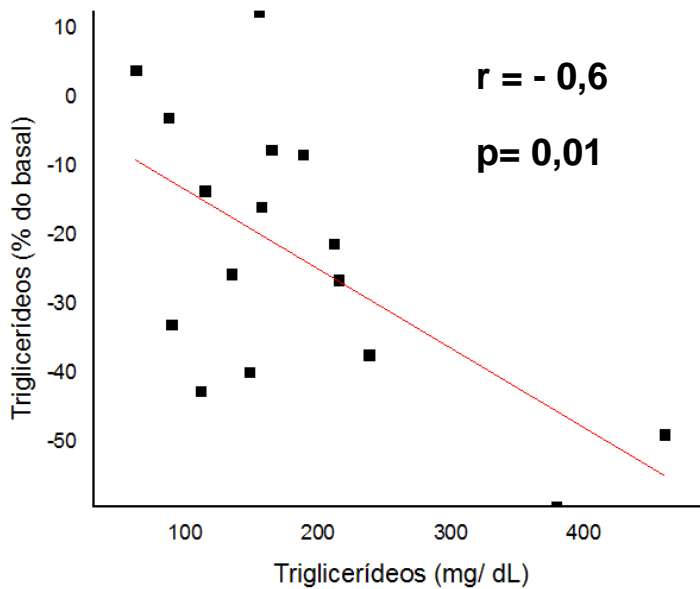


Figura 7 – Relação entre os valores basais de triglicerídeos e a variação do basal nos participantes do estudo. Os valores apresentados são aqueles obtidos após 60 dias de intervenção (Correlação de Pearson).

6. DISCUSSÃO

De acordo com a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica (SBC, 2012), a dislipidemia e a inflamação de baixo grau, assim como o diabetes e a hipertensão, são considerados preditores importantes para o desenvolvimento de eventos primários e secundários em pacientes portadores de IC. Desta forma, torna-se essencial a redução dos fatores de risco nestes indivíduos, através de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as opções terapêuticas não farmacológicas para a modulação dos níveis plasmáticos de lipoproteínas estão a prática regular de atividade física e o incentivo à alimentação saudável, rica em fibras viscosas e gorduras mono e poli-insaturadas, especialmente os ácidos graxos ômega-3 (GIGLEUX *et al.*, 2007). Estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na modulação dos fatores relacionados à fisiopatologia da IC, incluindo a redução da concentração de triglicerídeos séricos e de partículas de LDL pequenas e densas, assim como a melhora da função endotelial, função mitocondrial e quadro inflamatório (NODARI, *et al.*, 2011; SBC, 2012).

No presente estudo foi demonstrado que a ingestão diária de 2,8 g de ácidos graxos ômega-3 por pacientes portadores de IC teve efeito significativo na redução das concentrações séricas de TG, sd-LDL e CT. Entretanto, não foram demonstradas diferenças significativas nas concentrações de LDL-c e HDL-c. A suplementação com ácidos graxos w-3 diminuiu em 29,5% (53,8 mg/dL, $p < 0,001$) os valores de TG após 60 dias de suplementação. Nos primeiros 30 dias de intervenção também foi observada redução expressiva de 12% (21,6 mg/dL) nos valores de TG, com maiores reduções em ambos os tempos nos indivíduos com valores basais mais elevados (Figura 8). De acordo com a meta-análise realizada por Balk *et al.* (2006), cada aumento de 10 mg/dL nas concentrações basais de TG foi associado com redução adicional de 2 mg/dL nestas concentrações após a ingestão de óleo de peixe. É interessante notar que a dose de ácidos graxos ômega-3 e os valores basais de TG interagem entre si, de tal forma que em indivíduos com valores basais baixos (média de 60 mg/dL), doses altas de w-3 tiveram efeito menor nas concentrações finais de TG (-2 mg/dL por grama adicional de óleo de peixe), enquanto que em indivíduos com valores basais mais elevados (média de 294 mg/dL), as mesmas doses de ômega-3 provocaram efeitos muito maiores (média de -19 mg/dL por grama adicional de óleo de peixe).

Os resultados observados neste estudo são semelhantes àqueles demonstrados recentemente por outros autores, como Skulas-Ray, *et. al.* (2011), que observaram redução de 27% nas concentrações de triglicerídeos após a ingestão por 60 dias de 3,4 g de ácidos graxos ômega-3 sob a forma de óleo de peixe por indivíduos saudáveis com hipertrigliceridemia moderada. Oelrich, *et. al.* (2011) também demonstraram diminuição de 26% após a ingestão por 3 meses de 4 g de EPA e DHA, também sob a forma de óleo de peixe, por indivíduos hipertrigliceridêmicos. Em estudo de metanálise realizado no ano de 2009, foram compilados 47 estudos clínicos randomizados que avaliaram os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 sobre pelo menos um dos parâmetros lipídios (TG, CT, HDL-c ou LDL-c) em indivíduos hiperlipidêmicos. Foi observada redução média de 30 mg/dL (14%) nos valores séricos de TG após a ingestão média de 3,25 g de EPA e/ou DHA por dezesseis semanas (ESLICK, *et. al.*, 2009).

Outros autores avaliaram o efeito de diferentes ácidos graxos ômega-3 (EPA, DHA e ALA, por seis semanas) e relataram reduções similares nas concentrações séricas de TG de indivíduos normolipidêmicos (EGERT, *et. al.*, 2009). Foi demonstrado que o consumo de 4,4 g de ALA reduziu 16,8% das concentrações séricas de TG, enquanto a ingestão de 2,2 g de EPA reduziu 15,1%, e a ingestão de 2,3 g de DHA reduziu 30,6% destas concentrações (EGERT, *et. al.*, 2009). Outro estudo demonstrou redução de 21% nos níveis de TG após a suplementação diária de 2 g de DHA por 4,5 meses por indivíduos obesos ou com sobrepeso (NEFF, *et. al.*, 2011). Segundo meta-análises recentes (JACOBSON, *et. al.*, 2012; KELLEY; ADKINS, 2012), os ácidos graxos EPA e DHA parecem ter efeitos similares na redução dos TG séricos, entretanto o DHA provoca redução maior nestes valores (redução máxima de -22,4% com DHA e -15,6% com EPA).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a redução nas concentrações séricas de TG observadas com a suplementação de EPA e DHA. Primeiramente, essa redução pode ser atribuída à modulação dos fatores de transcrição nucleares (PPAR α - “*Peroxisome proliferator-activated receptor alfa*”, PPAR γ - “*Peroxisome proliferator-activated receptor gama*”, SREBP-1c - “*Sterol regulatory element-binding transcription factor 1c*”), que controlam a expressão de enzimas envolvidas no metabolismo de triglicerídeos (MARX, *et. al.*, 2004; JUMP, 2008; DUDA, *et. al.*, 2009). Esses ácidos graxos são ligantes naturais e potentes ativadores da PPAR α , que aumenta a expressão de genes envolvidos no estímulo da

beta-oxidação hepática. Uma disponibilidade reduzida de ácidos graxos para a síntese hepática de TG resulta em concentrações plasmáticas reduzidas destes lipídios (XU, *et. al.*, 1999; PAWAR; JUMP, 2003; NAGASAWA, *et. al.*, 2006; JACOBSON, 2008). Os ácidos graxos w-3 também ativam a PPAR γ , o que também auxilia no aumento na oxidação de ácidos graxos e uma melhora na sensibilidade à insulina (TETRI, *et. al.*, 2008). Além de aumentar a beta-oxidação hepática, os w-3 também podem reduzir a produção endógena de lipídeos através da inibição da SREBP-1, que, em resposta aos níveis aumentados de glicose e insulina, estimula a transcrição de genes lipogênicos e enzimas-chave, como a acetil-CoA carboxilase-1 (DI MINNO, *et. al.*, 2012). Outro mecanismo proposto é a inibição direta das enzimas diacilglicerol aciltransferase (DGAT) e/ou fosfolipases 1 e 2 (PAP), resultando em menor síntese hepática e secreção de VLDL (POWNALL *et. al.*, 1999; JACOBSON, 2008). Associado à menor síntese de VLDL e TG, ainda se observa elevação da depuração plasmática de TG e atividade lipolítica aumentada devido ao aumento na atividade plasmática da lipase lipoprotéica, explicada em parte pela ativação das PPARs, resultando na conversão de VLDL em partículas maiores e menos densas de LDL, as quais são menos aterogênicas (JACOBSON, 2008; JACOBSON, *et. al.*, 2012)

Alguns estudos demonstraram aumento da concentração de LDL-c após a suplementação com ômega-3 (RIVELLESE, *et. al.*, 2003; WOODMAN, *et. al.*, 2003; THEOBALD, *et. al.*, 2004; SANDERS, *et. al.*, 2006; KELLEY, *et. al.*, 2007; NEFF, *et. al.*, 2011; OELRICH, *et. al.*, 2011). Também foi observado esse aumento em nosso estudo, entretanto, esta diferença não foi significativa (3,9%).

Estudos sugerem que o DHA pode ser o responsável pelo aumento da concentração de LDL-c e HDL-c e pelo aumento do tamanho da partícula de LDL (WOODMAN, *et. al.*, 2003; THEOBALD, *et. al.*, 2004; SANDERS, *et. al.*, 2006; KELLEY, *et. al.*, 2007). Os efeitos do DHA em aumentar as concentrações de LDL-c podem ser atribuídos à conversão aumentada de VLDL a LDL devido ao aumento da atividade da lipoproteína lipase (Rambjor, *et. al.*, 1996). Por sua vez, o aumento da atividade da lipoproteína lipase pode ser explicado em parte por maior expressão dos receptores nucleares PPAR γ e/ou PPAR α após a suplementação com w-3 (JACOBSON, *et. al.*, 2012). Além disso, é interessante notar que este aumento está associado à elevação no tamanho destas lipoproteínas e consequente redução na concentração de sd-LDL, representando mudança para um

padrão de LDL menos aterogênico, pois partículas pequenas e densas desta lipoproteína estão associadas com maior risco de eventos cardiovasculares primários e secundários (MORI, *et. al.*, 2000; KELLEY, *et. al.*, 2007).

De fato, observou-se diminuição nos valores de LDL pequenas e densas em nosso estudo. Após 30 dias, estes valores diminuíram 12,8%, enquanto após 60 dias a diminuição foi de 16,4% ($p < 0,05$). A diminuição nos valores de sd-LDL-c não foi acompanhada de redução nos valores de LDL-c, o que indica que, paralelamente, houve aumento no número de partículas de LDL maiores e menos densas. Esses resultados corroboram os achados de Satoh, *et. al.* (2007), que observaram redução na concentração sanguínea de sd-LDL de 21,7% com a suplementação de 1,8 g de EPA por três meses em indivíduos obesos diabéticos tipo 2. Outros autores também demonstraram redução semelhante, como Kelley, *et. al.* (2007), que detectaram aumento de 120% no tamanho nas partículas de LDL e no diâmetro médio destas partículas (0,6 nm), além de redução na concentração de sd-LDL (-21%) em indivíduos hipertrigliceridêmicos após a suplementação diária de 3 g de DHA por três meses. Griffin *et. al.* (2006) também relataram diminuição de 13% na sd-LDL, obtida através de dieta com razão de w6:w3 de 3:1, alcançada com a adição de ácidos graxos EPA e DHA por 6 meses. Redução de 22% na concentração de sd-LDL foi observada após a suplementação de 3 g de EPA e DHA por três meses em indivíduos que expressavam fenótipo aterogênico de lipoproteínas (WILKINSON, *et. al.*, 2005) e, por fim, Mori, *et. al.* (2000) demonstraram aumento do tamanho da partícula de LDL (+0,25 nm), após a suplementação de 4 g de DHA por seis semanas.

Os estudos que esclarecem o mecanismo de ação dos w-3 no tamanho da partícula de LDL ainda são inconsistentes. Os TG são os principais determinantes do tamanho das partículas de LDL e HDL (McNAMARA, *et. al.*, 1987), em parte devido à troca de TG da VLDL por ésteres de colesterol destas lipoproteínas, que é mediada pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). A formação da LDL pequena e densa ocorre, principalmente, em razão desta troca mediada pela CETP, e a subsequente hidrólise dos TG da LDL pela lipase hepática (NEFF, *et. al.*, 2011). É possível que à medida que os TG séricos diminuem após a suplementação com w-3, menos TG seja transferido para a LDL e HDL pela CETP, reduzindo a formação de LDL e HDL ricas em TG, o que minimiza a chance da lipase lipoprotéica de converter partículas grandes em partículas menores,

através da hidrólise dos TG. Desta forma, estas lipoproteínas seriam compostas predominantemente de ésteres de colesterol e estariam menos suscetíveis à ação da lipase lipoprotéica (MORI, *et. al.*, 2000). Esta hipótese é corroborada por relatos de atividade reduzida de CETP após a suplementação com w-3, principalmente com a suplementação de DHA (ABBEY, *et. al.*, 1990; CHAPMAN, *et. al.*, 2010). Além disso, os ácidos graxos w-3 reduzem a síntese hepática e secreção de VLDL, resultando na formação de partículas de VLDL menores, que são mais rapidamente convertidas a LDL do que VLDLs maiores (MORI, 2000).

Alguns estudos demonstraram aumento nas concentrações de HDL-c após a suplementação com w-3, devido ao aumento do tamanho da partícula de HDL e mudança em suas subfrações (STALENHOEF, *et. al.* 2000; EGERT, *Et. al.*, 2009; JACOBSON, *et. al.*, 2008; ESLICK, *et. al.*, 2009; JACOBSON, *et. al.*, 2012). Em nosso estudo foi observado aumento não significativo nestas concentrações de apenas 1,5 mg/dL (2,8%).

Neste estudo, foi observada redução significativa de 7,1% nas concentrações de colesterol total após 60 dias de suplementação com w-3 (12,5 mg/dL; $P < 0,05$). Considerando que não houve alteração significativa na concentração de LDL-c ou HDL-c, pode-se concluir que a diminuição de colesterol total deve ser decorrente da redução de VLDL e IDL, representada pela fração não HDL do colesterol (Tabela 3). Entretanto, os estudos que abordam estes achados são inconsistentes, alguns observando redução nas concentrações de CT (STALENHOEF, *et. al.*, 2000; WILKINSON, *et. al.*, 2005; SATOH, *et. al.*, 2007), e outros não observando diferença significativa (EGERT, *et. al.*, 2009; ESLICK, *et. al.*, 2009; SKULAS-RAY, 2011).

A IC também está associada a concentrações plasmáticas aumentadas de mediadores inflamatórios, como eicosanoides e citocinas (ADAMOPOULOS, *et. al.*, 2001; AUKRUST, *et. al.*, 2006; MEHRA, *et. al.*, 2006; CANDIA, *et. al.*, 2007; SHAO, 2009; MOERTL, *et. al.*, 2011). Vários autores sugerem que estes marcadores estão envolvidos na hipertrofia de miócitos, apoptose e remodelamento ventricular, levando à IC (ADAMOPOULOS, *et. al.*, 2001; HARA, *et. al.*, 2005; SUN, *et. al.*, 2007).

Tem sido demonstrado que os ácidos graxos w-3 são capazes de reduzir as concentrações plasmáticas de algumas citocinas, como o TFN- α , em indivíduos saudáveis e cardiopatas (PHILIPS, *et al.*, 2003; BLOOMER, *et al.*, 2009; RAMIN, *et al.*, 2009; DANGARDT, *et. al.*, 2010). De fato, nosso estudo demonstrou que a suplementação com 3,3

g de w-3 reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de TNF- α em 19,5% ($p < 0,05$) após 60 dias de intervenção. Estes resultados corroboram aqueles relatados por Zhao e Shao (2009) e Moertl, *et. al.* (2011), que observaram redução de 23 e 28%, respectivamente, nas concentrações de TNF- α após 90 dias de suplementação com 2 e 4 g de w-3 em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Outro estudo realizado também com indivíduos portadores de insuficiência cardíaca demonstrou redução de 58% nas concentrações de TNF- α após a suplementação com 8 g de w-3 por 18 semanas (MEHRA, *et. al.*, 2006).

Embora os mecanismos pelos quais os ácidos graxos w-3 afetam a síntese de citocinas não estejam bem esclarecidos, estes ácidos graxos parecem inibir a atividade do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF- κ B) (VALLEN, *et. al.*, 2001), que regula a síntese de citocinas (VALLEN, *et. al.*, 2001) e se encontra ativado na IC (WONG, *et. al.*, 1998; MATSUMORI, SASAYAMA, 2001). *In vitro*, o EPA impediu a ativação do NF- κ B e a expressão do RNAm do TNF- α induzido por lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano (ZHAO, *et. al.*, 2004). A atividade do NF- κ B é regulada negativamente pelos PPARs em miócitos cardíacos de ratos. Takano *et al.* (2000), demonstrou que os PPAR α e PPAR γ inibiram a ativação do NF- κ B e a expressão de RNAm de TNF- α em resposta aos LPS. Assim, os ácidos graxos w-3 são capazes de ativar os PPARs, levando à supressão do NF- κ B e de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α (DUDA, *et. al.*, 2009).

Em estudos realizados *in vitro* e em ratos, os ácidos graxos w-3 (especialmente o DHA) também inibiram o NF- κ B através do receptor acoplado à proteína G120 (GPR120) (TANAKA, *et. al.*, 2008; OH, *et. al.*, 2010). A GPR120 pode ser expressa em macrófagos pró-inflamatórios e adipócitos, e é capaz de se ligar a ácidos graxos de cadeia longa, como os w-3 (OH, *et. al.*, 2010; IM, 2012). Estes ácidos graxos promovem sinalização anti-inflamatória nas células através da inibição da resposta dos macrófagos às endotoxinas, efeito que envolve a manutenção do inibidor do fator nuclear *kappa* B (I κ B) citosólico e diminuição na produção de TNF- α e IL-6 (OH, *et. al.*, 2010). Além disso, os w-3 parecem reduzir a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂), importante ativador da síntese de TNF- α em macrófagos (MAYATEPEK, *et. al.*, 1994; GALLAI, *et. al.*, 1995). Tendo em vista que pacientes com IC possuem concentrações elevadas de PGE₂, estas observações sugerem que os w-3 são capazes de modular a produção de TNF- α na IC através da redução da produção de PGE₂ (MEHRA, *et. al.*, 2006).

Os w-3 também podem diminuir a inflamação através da diminuição da produção de peróxido de hidrogênio (DE CATERINA, *et. al.*, 1999), o qual é potente ativador do NF- κ B. Isto acontece porque as duplas ligações na estrutura carbonada do w-3 possibilitam reações com espécies reativas de oxigênio, diminuindo a quantidade de substrato para a formação de peróxido de hidrogênio (DE CATERINA, *et. al.*, 2001).

O efeito dos ácidos graxos w-3 em outros marcadores inflamatórios ainda é inconsistente. Embora a suplementação com ácidos graxos w-3 tenha diminuído a concentração das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, MCP-1 e VEGF e, conseqüentemente, o quadro inflamatório de baixo grau em diversos estudos (THIES, *et. al.*, 2001; CIUBOTARU, *et. al.*, 2003; LOPEZ - GARCIA, *et. al.* 2004; LENNIE, *et. al.*, 2005; MEHRA, *et. al.*, 2006; FARZANEH, *et. al.*, 2009; HE, *et. al.*, 2009; ZHAO, *et. al.*, 2009; DANGARDT, *et. al.*, 2010; MOERTL, *Et. al.*, 2011; ULU, *et. al.*, 2013), em nosso estudo esta redução não foi significativa, corroborando os resultados demonstrados por alguns autores (LEE, *et. al.*, 2006; SKULAS-RAY, *et. al.*, 2011; SPENCER, *et. al.*, 2013). Também não foi observada alteração significativa nas concentrações de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10), concordando com os resultados de Dangardt *et. al.*, (2010), que não observaram variações nestas citocinas após a suplementação de 1,2 g de ácidos graxos w-3 por três meses. Por outro lado, concentrações elevadas de IL-10 foram descritas após a suplementação com w-3 em ratos e seres humanos (SIERRA, *et. al.*, 2004; SATOH-ASAHARA, *et. al.*, 2012). A ausência de diferença estatística nos valores de citocinas encontrada em nosso estudo, com exceção do TNF- α , pode ser decorrente do número reduzido de pacientes incluídos no estudo, do tempo de acompanhamento ou da quantidade fornecida de EPA e DHA.

No presente estudo, observou-se ainda redução não significativa nas concentrações de PCR-us de 17,3% após 60 dias de intervenção com ácidos graxos w-3. Entretanto, dentre os dezesseis pacientes analisados, dez (62,5%) apresentaram redução significativa de 62,4% nas concentrações de PCR-us após 60 dias de intervenção ($p < 0,05$). A redução observada nos valores de PCR pode ser decorrente da diminuição da produção de citocinas envolvidas no processo inflamatório, como IL-1 e TNF- α , que aumentam a produção de IL-6, a qual, por sua vez, estimula a síntese hepática da PCR, entre outros mediadores inflamatórios (PACKARD; LIBBY, 2008). De fato, alguns estudos demonstraram redução significativa nas concentrações de PCR após suplementação com w-3 (CIUBOTARU, *et. al.*, 2003; LOPEZ-

GARCIA, *et. al.*, 2004; SATOH, *et. al.*, 2007; BLOOMER, *et. al.*, 2009; FARZANEH-FAR, *et. al.*, 2009), enquanto outros não observaram diferença (DANGARDT, *et. al.*, 2010; SKULAS-RAY, *et. al.*, 2011; MALEKSHAHI, *et. al.*, 2012; HOOGEVEEN, *et. al.*, 2013).

Dietas nutricionalmente desequilibradas podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da IC. Os mecanismos envolvidos podem estar relacionados à glicotoxicidade e lipotoxicidade (BOCCHI, *et. al.*, 2009). O consumo aumentado de gordura saturada e *trans* está classicamente associado à elevação do LDL-c plasmático e aumento do risco cardiovascular. A substituição da gordura saturada da dieta por mono e poli-insaturada é considerada estratégia satisfatória para o melhor controle da hipercolesterolemia e da conseqüente redução de eventos cardiovasculares primários e secundários (SANTOS, *et. al.*, 2013). A ingestão aumentada de carboidratos, especialmente os de rápida absorção, exerce efeito direto no excesso de peso e alterações pós-prandiais como hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, associando-se à elevação do risco cardiovascular. Neste sentido, recomenda-se a ingestão de carboidratos com menor índice glicêmico, menor densidade calórica e maiores teores de fibras e água, a fim de minimizar este risco (SANTOS, *et. al.*, 2013). Vale notar que no presente estudo os indivíduos não apresentaram variações significativas ou expressivas na ingestão de calorias totais e de carboidratos, proteínas, lipídeos, AGS, AGMI, AGPI (incluindo w-3) e fibras. Esta ausência de mudança no consumo alimentar e o fato de os indivíduos já estarem adaptados ao exercício físico reforçam a hipótese de que as melhoras observadas no perfil lipídico e nos marcadores inflamatórios seriam decorrentes apenas da suplementação com ácidos graxos ômega-3. Apesar da diferença não expressiva na ingestão de AGMI, observou-se associação inversa com os valores de TG ($r = -0,66$; $p = 0,05$). Estes achados corroboram as recomendações preconizadas pela I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular (2013), que indica a substituição de ácidos graxos saturados por ácidos graxos mono e poliinsaturados para a melhora do perfil lipídico, com redução do LDL-c e triglicerídeos. Da mesma forma, o consumo de fibras esteve inversamente associado à variação do peso corpóreo. As fibras aumentam a frequência de mastigação, o que estimula maior secreção de saliva e suco gástrico, aumento da saciedade e conseqüente redução do consumo alimentar (HEATON, 1973). Efeitos intrínsecos, hormonais e colônicos das fibras dietéticas também contribuem para a redução de peso corpóreo, principalmente através do aumento de

saciedade (PEREIRA, *et. al.*, 2001). Além disso, as fibras reduzem a eficiência de absorção do intestino delgado, resultando em menor quantidade de substrato para a lipogênese (SLAVIN, 2005).

Em nosso estudo, também foi demonstrado que a suplementação com ácidos graxos w-3 pode ter promovido diminuição da obesidade abdominal (~ 1,2 cm da circunferência da cintura; $p < 0,05$) após 60 dias de intervenção, corroborando os resultados encontrados por outros autores (MICALLEF, *et. al.*, 2009; PANIAGUA, *et. al.*, 2011; CROCHEMORE, *et. al.*, 2012). A circunferência da cintura é um importante marcador de adiposidade visceral que está relacionada a alterações indesejáveis no perfil lipídico e inflamatório, dentre outros efeitos deletérios ligados à obesidade (OHLSON, *et. al.*, 1985; WHO, 1998; MONTAGUE; O'RAHILLY, 2000). Os ácidos graxos w-3 podem aumentar a oxidação basal de gorduras, que por sua vez, pode reduzir a gordura corporal subcutânea e visceral (COUET, *et. al.*, 1997; KUNESOYA, *et. al.*, 2006). Estes ácidos graxos ainda podem interagir com fatores neuroendócrinos incluindo insulina (NETTLETON, KATZ, 2005; KARLSSON, *et. al.*, 2006), grelina (MURPHY, *et. al.*, 2006, CUMMINGS, OVERDUIN, 2007) e leptina (WINNICKI, *et. al.*, 2002; AILHAUD, GUESNET, 2004) a fim de modular sinais do eixo cérebro-intestinal que atuam no metabolismo energético, controle de apetite e aumento da saciedade pós-prandial (MICALLEF, *et. al.*, 2009). A circunferência da cintura esteve associada positivamente em nosso estudo com os valores de TG ($r = 0,70$; $p = 0,03$) e de CT ($r = 0,78$; $p = 0,01$). O acúmulo de tecido adiposo visceral induz à resistência sistêmica à insulina (ALBU, *et. al.*, 1999) devido à constante exposição do fígado aos ácidos graxos livres liberados por adipócitos viscerais (MONTAGE, O'RAHILLY, 2000). A liberação aumentada de ácidos graxos livres na circulação a partir destes adipócitos resulta em maior captação de ácidos graxos pelo fígado, aumento na produção de VLDL e, finalmente, em hipertrigliceridemia. Dessa forma, a diminuição nas medidas da circunferência da cintura foi relacionada com redução nas concentrações de TG, provavelmente devido a menor produção hepática de VLDL (DATTTILO, KRIS-ETHERTON, 1992).

Apesar de não ter sido observada redução significativa no peso corpóreo após a suplementação com w-3, este parâmetro esteve diretamente relacionado à variação nos valores de LDL-c ($r = 0,69$; $p = 0,03$). De fato, o *National Institute of Health* (1998) recomenda a perda de peso corpóreo como estratégia eficaz para a normalização de lipídeos sanguíneos e lipoproteínas em indivíduos com sobrepeso e obesidade,

tendo em vista que a perda ponderal diminui a síntese endógena de colesterol (SIMONEN, *et. al.*, 2002).

Assim, com base em nossos resultados, os quais mostraram as propriedades benéficas dos ácidos graxos ômega-3 associados ao exercício físico em atuar na diminuição dos fatores de risco associados a eventos secundários em pacientes com IC, como hiperlipidemias e alguns marcadores inflamatórios, sugere-se a expansão desse estudo, incluindo maior número de participantes e tempo prolongado de intervenção.

7. CONCLUSÕES

- A ingestão diária de ácidos graxos ômega-3 diminuiu significativamente os valores de TG, sd-LDL-c, fração não-HDL-c e CT após 60 dias de suplementação;
- A suplementação com w-3 reduziu significativamente as concentrações de TNF- α , enquanto 62,5% dos pacientes apresentaram redução significativa nas concentrações de PCR-us, ambos após 60 dias de intervenção;
- Os participantes do estudo não apresentaram variações significativas nos valores de calorias totais e na ingestão de carboidratos, proteínas, lipídeos, AGS, AGMI, AGPI, w-3 e fibras;
- Após 60 dias de suplementação com w-3, houve redução significativa na medida da-circunferência da cintura, porém, não houve variação no peso corpóreo;
- A medida da circunferência da cintura foi correlacionada positivamente com os valores de TG e CT;
- A ingestão de AGMI esteve inversamente relacionada com os valores de TG;
- O consumo de fibras esteve inversamente relacionado com a variação do peso corpóreo;
- O peso corpóreo esteve diretamente relacionado à variação nos valores de LDL-c;
- Com base nestes resultados, sugere-se que a suplementação de w-3 associada ao exercício físico supervisionado possa reduzir os fatores de risco associados à insuficiência cardíaca, como a dislipidemia e inflamação de baixo grau.

CAPÍTULO 8
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBEY, M.; CLIFTON, P.; BELLING, B.; NESTEL, P. Effect of fish oil on lipoproteins, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activity in humans. **Arteriosclerosis**, v. 10, p. 85-94, 1990.

AILHAUD, G.; GUESNET, P. Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity. **Genes Nutr**, v. 1, p. 39-40, 2007.

AHA (*American Heart Association*). PASTERNAK, R.C.; PEARSON, T.; PFEFFER, M.A.; TAUBERT, K.A. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. **Circulation**, v. 113, n. 19, p. 2363-2372, 2006.

ALBU, J.B.; CURI, M.; SHUR, M.; MURPHY, L.; MATTHEWS, D.E.; PI-SUNYER, F.X. Systemic resistance to the antilipolytic effect of insulin in black and white women with visceral obesity. **Am J Physiol**, v. 277, p. E551-E560, 1999.

AUSTIN, M.A.; HOKANSON, J.E.; EDWARDS, K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **Am J Cardiol**, v. 81, 7B-12B, 1998.

BALAKUMA, P.; JAGADEESH, G. Multifarious molecular signaling cascades of cardiac hypertrophy: Can the muddy waters be cleared? **Pharmacol Res**, v. 62, n. 5, p. 365-383, 2010.

BALK, E.M.; LICHTENSTEIN, A.H.; CHUNG, M. *et. al.* Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk, a systematic review. **Atherosclerosis**, v. 189, p. 19-30, 2006.

BARÓ, L.; FONOLLÁ, J.; PEÑA, J. L.; MARTINEZ-FÉREZ, A.; LUCENA, A.; JIMÉNEZ, J.; BOZA, J. J.; LÓPEZ-HUERAS, E. N-3 fatty acids plus oleic acid and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. **Clin Nutr**, v. 22, n. 2, p. 175-182, 2003.

BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; PURCARO, A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. **Circulation**, v. 99, p. 1173-1182, 1999.

BOCCHI, E.A.; MARCONDES-BRAGA, F.G.; AYUB-FERREIRA, S.M.; ROHDE, L.E.; OLIVEIRA, W.A.; ALMEIDA, D.R. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, supl. 1, p. 1-71, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição**. – Brasília: Ministério da Saúde, 236 p., 2005.

CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; RIOSSANTOS, F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 54, 2004.

CAVALCANTE, L.S.; SILVA, E.L. Application of a modified precipitation method for the measurement of small dense LDL-cholesterol (sd-LDL-C) in a population in southern Brazil. **Clin Chem Lab Med**, Article in press, 2012. DOI 10.1515/cclm-1011-0797.

CHAPMAN, M.J.; LE GOFF, W.; GUARIN, M.; KONTUSH, A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, aolesteryl ester protein inhibitors. **Eur Heart J**, v. 31, p. 149-164, 2010.

CIUBOTARU, I.; LEE, Y.S.; WANDER, R.C.; Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in post-menopausal women on HTR. **J Nutr Biochem**, v. 14, n. 9, 2003.

COUET, C.; DELANUE, J.; RITZ, P. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 21, p. 637-643, 1997.

CROCHEMORE, I.C.C.; SOUZA, A.F.P.; SOUZA, A.C.F. ; ROSADO, E.L. w-3 Polyunsaturated fatty acid supplementation does not influence body composition , insulin resistance and lipemia in women with type 2 diabetes and obesity. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 4, 2012.

CUMMINGS, D.E.; OVERDUIN, J. Gastrointestinal regulation of food intake. **J Clin Invest**, v. 117, p. 13-23, 2007.

DANGARDT, F.; OSIKA, W.; CHEN, Y.; NILSSON, U.; GAN, L.M.; GRONOWITZ, E.; STRANDVIK, B.; FRIBERG, P. Omega-3 fatty acid supplementation improve vascular function and reduce inflammation in obese adolescents. **Atherosclerosis**, v. 212, n.2, 2010.

DEMONTY, I.; CHAN, Y.; PELLÉD, D.; JONES, P.J.H. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. **Am J Clin Nutr**, v. 84, p. 1534- 1542, 2006.

DI MINNO, M.N.D.; RUSSOLILLO, A.; LUPOLI, R.; AMBROSINO, P.; DI MINNO, A. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 41, 2012.

DOROSZ, J. Updates in cardiac rehabilitation. **Phys Med Rehabil Clin N Am**, v. 20, p.719-736, 2009.

DUDA, M.K.; O´SHEA, K.M.; STANLEY, W.C. N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. **Cardiovascular Research**, 2009.

ESLICK, G.D; HOWE, P.R.C.; SMITH, C. PROEST, P.; BENSOUSSAN, A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**, v. 136, p. 4-16, 2009.

EGERT, S.; KANNENBERG, F.; SOMOZA, V.; ERBERSDOBLER, H.F.; WAHRBURG, U. Dietary α -linolenic acid, EPA and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profile in normolipidemic humans. **The Journal of Nutrition**, 2009.

FARZANEH-FAR, R.; HARRIS, W.S.; GARG, S. NA, B.; WHOOLEY, M.A. Inverse association of erythrocyte n-3 fatty acid levels with inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. **Atherosclerosis**, v. 205, n. 2, p. 538-43, 2009.

FREDMAN, G.; SERHAN, C.N. Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in patients in peripheral blood and mechanisms of resolution. **Biochem J**, 437, p. 185-97, 2011.

GALLAI, V.; SARCHIELLI, P.; TREQUATTRINI, A. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. **J Neuroimmunol**, v. 56, p. 143-53, 1995.

GRIFFIN, M.D.; SANDERS, T.A.B.; DAVIES, I.G.; MORGAN, L.M.; MILLWARD, D.J.; LEWIS, F.; SLAUGHTER, S.; COOPER, J.A.; MILLER, A.J.; GRIFFIN, B.A. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y-the OPTILIP Study. **Am J Clin Nutr**, v. 84, p. 1290-1298, 2006.

HE, K.; LIU, K. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). **Am J Cardiol**, v. 103, n. 9, p. 1238-1243, 2009.

HEATON, K.W. Food fibre as an obstacle to energy intake. **Lancet**, v. 2, p. 1418-21, 1973.

HOOGEVEEN, E.K.; GELEJNSE, J.M.; KROMHOUT, D.; GILTAY, E.J. No effect of n-3 fatty acids on high sensitivity C-reactive protein after myocardial infarction: The Alpha Omega Trial. **Eur J Prev Cardiol**, 2013.

JACOBSON, T. A. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 6, p. 1981S-1990S, 2008.

JACOBSON, T.A.; GLICKSTEIN, S.B.; ROWE, J.; SONI, P.N. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: A review. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 6, p. 5-18, 2012.

JUMP, D.B. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. **Curr Opin Lipidol**, v. 19, p. 242-247, 2008.

KARLSSON, M.; MARILD, S.; BRANDBERG, J. Serum phospholipid fatty acids, adipose tissue and metabolic markers in obese adolescents. **Obesity**, v.14, p. 1931-39, 2006.

KELLEY, D.S.; SIEGEL, D.; VEMURI, M.; MACKEY, B.E. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 2, p. 324-333, 2007.

LAVIE, C.J.; MILANI, R.V.; VENTURA, H. O.; MESSERLI, F.H.; MURGO, J.P. Cardiac Rehabilitation, exercise training, and preventive cardiology research. **Heart Inst J**, v. 22, p.44-52, 1995.

LEE, K.W.; BLANN, A.D.; LIP, G.Y. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. **Thromb Res**, v. 118, n. 3, 2006.

LENNIE, T.A.; CHUNG, M.I.; HABASH, D.L.; MOSER, D.K. Dietary fat intake and proinflammatory cytokine levels in patients with heart failure. **J Card Fail**, v. 11, p. 613-618, 2005.

LIBBY, P.; OKAMOTO, Y.; ROCHA, V.Z.; FOLCO, E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. **Circ J**, v. 74, n.2, p. 213-220, 2010.

LOMBARDO, Y.B.; CHICCO, A.G. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. **J Nutr Biochem**, v. 17. p. 1-13, 2006.

LOPEZ-GARCIA, E.; SCHULZE, M.B.; MANSON, J.E.; MEIGS, J.B.; ALBERT, C.M.; RIFAI, N.; WILLET, W.C.; HU, F.B. Consumption of

(n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. **J Nutr**, v. 134, n. 7, p. 1806-11, 2004.

MALEKSHAHI, M.A.; SAEDISOMEOLIA, A.; DJALALI, M.; DJAZAYERY, A.; POOYA, S.; SOJOUDI, F. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. **Singapore Med J**, v. 53, n. 9, 2012.

MARX, N.; DUEZ, H.; FRUCHART, J.C.; STAELS, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. **Circ Res**, v. 94, p. 1168-1178, 2004

MAYATEPEK, E.; PAUL, K.; LEICHSENTRING, M. Influence of dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids on leukotriene B4 and prostaglandin E2 synthesis and course of experimental tuberculosis in guinea pigs. **Infection**, v. 22, p. 106-112, 1994.

MCKELVIE, R.S.; TEO, K.K.; MCCARTNEY, R.S.; ROBERTS, R.S.; COSTANTINI, L.A.; MONTAGUE, T.J.; HUMEN, D.P.; GUYATT, G.H.; YUSUF, S. Randomized controlled trial of exercise training in patients with congestive heart failure (EXERT). **J Am Coll Cardiol**, v. 31; p. 1226-1231, 2002.

McNAMARA, J.R.; CAMPOS, H.; ORDOVAS, J.M.; PETERSON, J.; WILSON, P.W.; SCHAEFER, E.J. Effect of gender, age and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. **Arteriosclerosis**, v. 7, p. 483-490, 1987.

MEHRA, M.R.; LAVIE, C.J.; VENTURA, H.O.; MILANI, R.V. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. **J Heart Lung Transplant**, v. 25, p. 834-838, 2006.

MICALLEF, M.A.; GARG, M.L. The Lipid-Lowering Effects of Phytosterols and (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids are synergistic and complementary in hyperlipidemic men and women. **J. Nutr.**, v. 138, p. 1086- 1090, 2008.

MOERTL, D.; HAMMER, A.; STEINER, S.; HUTULEC, R.; VONBANK, K.; BERGER, R. Dose-dependent effects of omega-3

polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo controlled, 3-arm study. **Am Heart J**, v. 161, n. 5, 2011.

MONTAGUE, C.T.; O'RAHILLY, S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. **Diabetes**, v. 49, p. 883-8, 2000.

MORI, T.A.; BURKE, V.; PUDDEY, I.B.; WATTS, G.F.; O'NEAL, D.N.; BEST, J.D.; BEILIN, L.J. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose and insulin in mildly hyperlipidemic men. **Am J Clin Nutr**, 2000.

MURPHY, K.G.; DHILLO, W.S.; BLOOM, S.R. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. **Endocr Rev**, v. 27, p. 719-727, 2006.

NEDER, J.A.; NERY, L.E. Teste de Exercício Cardiopulmonar. **J Pneumol**, v. 28, 2002.

NEFF, L.M.; CULINER, J.; RUNDLES, S.C.; SEIDMAN, C.; MEEHAN. Algal docosahexaenoic acid affects plasma lipoprotein particle size distribution in overweight and obese adults. **The Journal of Nutrition**, 2011.

NETTLETON, J.A.; KATZ, R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. **J Am Diet Assoc**, v. 105. p. 428-440, 2005.

NIH - NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The Evidence Report. **NIH Publication**. Bethesda, n. 98-4083, 2008

OELRICH, B.; DEWELL, A.; GARDNER, C.D. Effect of fish oil supplementation on serum triglycerides, LDL cholesterol and LDL subfractions in hypertriglyceridemic adults. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 17, 2011.

OH, D.Y.; TALUKDAR, S.; BAE, E.J.; IMAMURA, T.; MORINAGA, H.; FAN, W.; LI, P.; LU, W.J., WATKINS, S.M.; OLEFSKY, J.M. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. **Cell**, v. 142, p. 687-98, 2010.

OHLSON, L.O.; LARSSON, B.; SVARDSUDD, K.; WELIN, L.; ERIKSSON, H. WILHELMSSEN, L. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. **Diabetes**, v. 34, p. 1055-8, 1985.

PACKARD, R.R.S.; LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. **Clin Chem**, v. 54, n. 1, p. 24-38, 2008.

PANIAGUA, J.A.; PÉREZ-MARTINEZ, P.; GIESTALD, I.M.; TIERNEY, A.C.; DELGADO-LISTA, J.; DEFOORT, C.; BLAAK, E.E.; RISÉRUS, U.; DREVON, C.A.; KIEC-WILK, B.; LOVEGROVE, J.A.; ROCHE, H.M.; LÓPEZ-MIRANDA, J. A low-fat high carbohydrate diet supplemented with long-chain n-3 PUFA reduces the risk of the metabolic syndrome. **Atherosclerosis**, v. 218, n. 2, 2011.

PAWAR, A.; JUMP, D.B. Unsaturated fatty acid regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity in rat primary hepatocytes. **J Biol Chem**, v. 278, 2003.

PEREIRA, M.A.; LUDWIG, D.S. Dietary fiber and body weight regulation: observations and mechanisms. **Pediatr Clin North Am**, v. 48, 2001.

POWNALL, H.J.; BRAUCHI, D.; KILINC, C.; OSMUNDSSEN, K.; PAYTON-ROSS, C. Correlation of serum trygliceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. **Atherosclerosis**, v. 143, n.2, p. 285-297, 1999.

RADER, D.J. Novel Approaches to the treatment of dyslipidemia. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 480-481, 2005.

RAMBJOR, G.S.; WALEN, A.L.; WINDSOR, S.L.; HARRIS, W.S. Eicosapentaenoic acid is primarily responsible for hypotriglyceridemic effect of fish oil in humans. **Lipids**, v. 31, p. S45-S49, 1996.

RIVELLESE, A.A.; MAFFETTONE, A.; VESSBY, B. Effects of dietary saturated monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. **Atherosclerosis**, v. 167, p. 149-158, 2003.

SANDERS, T.A.; GLEASON, K.; GRIFFIN, B.; MILLER, G.J. Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22 : 6n-3) and docosapentaenoic acid (22 : 5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. **Br J Nutr**, v. 95, n. 3, p. 525-531, 2006.

SANTOS, R.D.; GAGLIARD, A.C.M.; XAVIER, H.T.; MAGNONI, C.D.; CASSANI, R.; LOTTENBERG, A.M. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, supl. 3, p. 1-40, 2013.

SATOH, N.; SHIMATSU, A.; KOTANI, K.; SAKANE, N.; YAMADA, K.; TAKAYOSHI, S.; KUZUYA, H.; OGAWA, Y. Purified Eicosapentaenoic Acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v.30, n.1, 2007.

SATOH-ASAHARA, N.; SHIMATSU, A.; SASAKI, Y.; NAKAOKA, H.; HIMENO, A.; TOCHIYA, M.; KONO, S.; TAKAYA, T.; ONO, K.; WADA, H.; SUGANAMI, T.; HASEGAWA, K.; OGAWA, Y. Highly purified eicosapentaenoic acid increases interleukin-10 levels of peripheral blood monocytes in obese patients with dyslipidemia. **Diabetes Care**, v. 212, n. 2, 2012.

SEIXAS-CAMBÃO, M.; MOREIRA, L.A.F.; Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca crônica. **Rev Port Cardiol**, v. 28, n.4, p. 439-471, 2009.

SERHAN, C.N.; HONG, S.; GRONERT, K.; COLGAN, S.P.; DEVCHAND, P.R.; MIRICK, G. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by

aspirin treatment that counter proinflammation signals. **J Exp Med**, v. 196, p. 1025-37, 2002.

SEHRAN, C.N.; PETASIS, N.A. Resolvins and protectins in inflammation resolution. **Chem Rev**, v. 111, p. 5922-43, 2011.

SERNA, F. Aspectos generales de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. In: SERNA, F. Insuficiencia Cardíaca Crónica Editorial Federación Argentina de Cardiología, 3. ed., 2010.

SIERRA, S.; LARA-VILLOSLADA, F.; OLIVARES, M.; JIMÉNEZ, J.; BOZA, J.; XAUS, J. IL-10 expression is involved in the regulation of the immune response by ω 3 fatty acids. **Nutr Hosp**, v. 19, n.6, 2004.

SIMONEN, P.; GYLLING, H.; MIETTINEN, T.A. Acute effects of weight reduction on cholesterol metabolism in obese type 2 diabetes. **Clin Chim Acta**, v. 316, p. 55-61, 2002.

SKULAS-RAY, A.; KRIS-ETHERTON, P.M.; HARRIS, W.S.; HEUVEL, V.D.; WAGNER, P.R.; WEST, S. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. **Am J Clin Nutr**, v. 93, p. 243-52, 2011.

SLAVIN, J.L. Dietary fiber and body weight. **Nutrition**, v. 21, p. 411-418, 2005.

SMITH, S.C.; ROD, J.; PEARSON, T.A.; FUSTER, V.; YUSUF, S.; FAERGEMAN, O.; WOOD, D.A. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. **Circulation**, v.109, p. 3112-3121, 2006

SPENCER, M.; FINLIN, B.S.; UNAL, R.; ZHU, B.; MORRIS, A.J.; SHIPP, L.R.; LEE, J.; WALTON, R.G.; ADU, A.; ERFANI, R.; CAMPBELL, M.; MCGEHEE, R.E.; PETERSON, C.A.; KERN, P.A. Omega-3 fatty acids reduce adipose tissue macrophages in human subjects with insulin resistance. **Diabetes**, v. 62, n.5, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, p. 1-33, 2012.

HIRANO, T.; SAEGUSA, H.; YOSHINO, G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. **J Lipid Res**, v. 44, p. 2193-2201, 2003.

STALENHOF, A.F.H.; GRAAF, J.; WITTEKOEK, M.E.; BREDIE, S.J.H.; DEMACKER, P.N.M.; KASTELEIN, J.J.P. The effect of concentrated n-3 versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. **Atherosclerosis**, v. 153, p.129-38, 2000.

TANAKA, T.; KATSUMA, S.; ADACHI, T.; KOSHIMIZU, T.A.; HIRASAWA, A.; TSUJIMOTO, G. Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120. **Arch Pharmacol**, v. 377, p. 527-7, 2008.

TETRI, L.H.; BASARANOGU, M.; BRUNT, E.M.; YERIAN, L.M.; NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high fructose corn syrup equivalent. **Am J Physiol Gastrointest Liver**, v. 295, 2008.

THEOBALD, H.E.; CHOWIENCZYK, P.J.; WHITTALL, R.; HUMPHRIES, S.E.; SANDERS, T.A. LDL cholesterol-raising effect of low-dose docosahexaenoic acid in middle-aged men and women. **Am J Clin Nutr**, v. 79, p. 558-63, 2004.

THIES, F.; NEBE-VON-CARON, G.; POWELL, J.R.; YAQOUB, P.; NEWSHOLME, E.A.; CALDER, P.C. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in health subjects aged 55y. **Am J Clin Nutr**, v. 73, p. 539-548, 2001.

ULU, A.; HARRIS, T.R.; MORISSEAU, C.; MIYABE, C.; INOUE, H.; SCHUSTER, G.; DONG, H.; IOSIF, A.M.; LIU, J.Y.; WEISS, R.H.; CHIAMVIMONVAT, N.; IMIG, J.D.; HAMMOCK, B.D. Anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and soluble

epoxide hydrolase inhibitors in angiotensin-II dependent hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol**, 2013.

WHO. Obesity Prevention and managing the global epidemic. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, Geneva: WHO, 1998.

WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. Geneva: WHO, 2003.

WHO. Preventing chronic disease: a vital investment. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data** Geneva: WHO, 2005.

WHO. World Health Statistics 2008. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. Geneva: WHO, 2008.

WILKINSON, P.; LEACH, C.; AH-SING, E.E.; HUSSAIN, N.; MILLER, G.J.; MILLWARD, D.J.; GRIFFIN, B.A. Influence of alfa linolenic acid and fish oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. **Atherosclerosis**, v. 181, p. 115-124, 2005.

WILLIAMS, J.; CHAIR, C.; BRISTOW, M.R.; FOWLER, M.B.; FRANCIS, G.S.; GARSON, A. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**, v. 92, p. 2764-2784, 1995.

WINNICKI, M.; SOMERS, V.K.; ACCURSO, V. Fish-rich diet leptin, and body mass. **Circulation**, v. 106, p. 289-291, 2002.

WOODMAN, R.J.; MORI, T.A.; BURKE, V.; PUDDEY, I.B.; WTTS, G.F.; BEILIN, L.J. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. **Am J Clin Nutr**, v. 76, n. 5, p. 1007-1015, 2002.

XUNG, H.E.; LAMBERT, M.H.; MONTANA, V.G.; PARKS, D.J.; BLANCHARD, S.G.; BROWN, P.J.; STERNBACH, D.D.; LAHMANN, J.M.; WISELY, G.B.; WILSON, T.M.; KIEWER, S.A.,

MILBURN, M.V. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. **Mol Cell**, v. 3, p. 397-403, 1999.

ZHAO, Y.T.; SHAO, L.; TENG, L.L.; HU, B.; LUO, Y.; YU, X.; ZHANG, D.F.; ZHANG, H. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. **J Int Med Res**, v. 37, n. 6, p. 1831-41, 2009.

WHO. World Health Statistics 2008. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. Geneva: WHO, 2008.

APÊNDICE A – Nota de imprensa

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte e internação, contribuindo substancialmente com os custos de saúde pública em todo o mundo. A insuficiência cardíaca é considerada a via final de diversas doenças cardíacas, onde ocorre desequilíbrio do sistema cardiovascular, que compromete progressivamente a funcionalidade contrátil e de relaxamento do coração. O índice de mortalidade destas doenças, em especial da insuficiência cardíaca, vem crescendo substancialmente nos últimos anos tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento, como o Brasil.

A redução de fatores de risco, como as dislipidemias e a inflamação de baixo grau ocasionada pela doença, é a principal medida para a prevenção de eventos secundários em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. A prática de atividade física tem sido considerada manobra eficaz na prevenção secundária das DCV. Entretanto, é possível que a suplementação com ácidos graxos ômega (w-3), através da ingestão de cápsulas de óleo de peixe, aumente a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca.

Dessa forma, a nutricionista e mestrande Fernanda da Silva Casagrande, do programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, sob a orientação do professor Dr. Edson Luiz da Silva e colaboração do professor Dr. Tales de Carvalho, realizou estudo para investigar o efeito da suplementação de óleo de peixe contendo w-3 no perfil lipídico e inflamatório de pacientes portadores de insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado. A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto de 2012 a fevereiro de 2013 e incluiu 16 pacientes participantes do Programa de Reabilitação Cardíaca da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC- Florianópolis, SC).

Os resultados indicaram que a suplementação de óleo de peixe (4,8 g) reduziu os triglicerídeos, colesterol total, e a fração menor, mais densa e mais aterogênica da LDL (sd-LDL). Além disso, a suplementação com os ácidos graxos w-3 também melhorou alguns parâmetros do perfil inflamatório e reduziram a medida da

circunferência da cintura. Com base nesses resultados, sugere-se que a suplementação de óleo de peixe, associada à prática de atividade física, possa reduzir os fatores de risco associados à insuficiência cardíaca, como as dislipidemias e a inflamação de baixo grau.

APÊNDICE B

Projeto de Pesquisa – Efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nas variáveis hemodinâmicas, perfil lipídico e mediadores inflamatórios de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado

Questionário – Avaliação Clínica

Participante Nº |__|__|__|

Identificação:

Nome: _____

Sexo: masculino feminino

Estado civil:

Data de nascimento: ____/____/____
DN: ____/____/____ Idade: _____

Raça: branco pardo amarelo negro

Escolaridade: analfabeto 1º grau incompleto 1º grau completo 2º grau incompleto

2º grau completo superior incompleto superior completo

pós-graduação

Endereço:

Dados Complementares:

Bairro:

Cidade:

Estado: _____ Cep: _____ Telefone: (____) _____

E-mail:

Ocupação profissional:

Fatores de Risco:

1. Hipertensão arterial sim não
2. Diabetes sim não
3. Colesterol sim não

Último Colesterol Total:

Último LDL:

4. Triglicérides sim não
Último Triglicérides:

5. Tabagista sim não

6. N° cigarros/dia:

- Eventualmente
 Ex-fumante
- Parou há:
7. Antecedentes Familiares de Doenças cardíacas sim não
8. Problema respiratório: sim não Quais:
9. Problema hepático: sim não Quais:
10. Problema renal: sim não Quais:
11. Hipertireoidismo: sim não
12. Hipotireoidismo: sim não

Antecedentes de Morbidades

1. Cirurgias:
2. Internações:
3. Doenças:
4. Neoplasias:
5. Processo infeccioso ou inflamatório recente: sim
Qual? _____ não

Hábitos:

1. Atividade Física sim não
Frequência na semana: _____
Tempo da atividade/ sessão: _____
Qual tipo? _____
Sente algum sintoma com a prática de atividade física?
2. Seu grau de atividade física no lazer é: ____
(1)-principalmente sedentária; (2)-exercício leve (sentado: leitura, TV); (3)-exercício moderado (esforço mínimo: pescar, caminhada, pintura); (4)-exercício extremo (batimentos cardíacos rápidos: correr, jogar futebol, natação).

Seu grau de atividade física no trabalho é: ____
(1) predominantemente caminha no mesmo nível; (2) principalmente caminha em níveis diferentes; (3) atividade física pesada; (4) principalmente sedentário; (5) exercício leve.
3. Bebida Alcoólica sim não Frequente sim não
Raramente sim não
4. Estresse sim não

5. Medicações e suplementações em uso

- Nenhum Diurético Estatinas Fibratos
 Anti-Hipertensivo
 Antiinflamatórios não esteroidais
 Suplemento de vitaminas/ minerais isolados. Quais?
 Polivitamínicos/ minerais. Quais?
 Fitoterápicos. Quais?
 Óleo de peixe/ linhaça
 Outras medicações regulares Qual (is): -
-
-
-

6. Tratamentos Alternativos

- Nenhum Acupuntura Hipnose Homeopatia

Outras:

7. Angina pectoris Presente sim não
 8. início : / /

Consumo Alimentar:

1. Peixes e frutos do mar sim não

Quais tipos:

Frequência/ semana: _____

Quantidade: _____

2. Frutas e verduras sim não

Quais tipos:

Frequência/ dia ou semana: _____

Quantidade: _____

3. Chás sim não

Quais tipos:

Frequência no dia ou semana: _____

Quantidade: _____

4. Linhaça ou semente de chia sim não

Frequência no dia ou semana: _____

Quantidade: _____

5. Sementes oleaginosas (castanhas, nozes, amêndoas)

sim não

Quais tipos: _____

Frequência no dia ou semana: _____

Quantidade: _____

6. Açúcares e doces sim não

Quais tipos: _____

Frequência no dia ou semana: _____

Quantidade: _____

7. Óleos e azeites sim não

Quais tipos: _____

Frequência no dia ou semana: _____

Quantidade: _____

9. Frituras sim não

Frequência no dia ou semana: _____

Quantidade: _____

10. Adoçante sim não

Qual tipo: _____

Frequência no dia ou semana: _____

Fernanda da Silva Casagrande
Mestranda

Vitor Giatti Angarten
Mestrando

APÊNDICE C

Projeto de Pesquisa – Efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nas variáveis hemodinâmicas, perfil lipídico, mediadores inflamatórios e estresse oxidativo de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado

Avaliação antropométrica**1ª coleta**

Nome: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

CC*: _____

2ª coleta

Nome: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

CC*: _____

3ª coleta

Nome: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

CC*: _____

4ª coleta

Nome: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

CC*: _____

* Para medir a circunferência da cintura (CC), os indivíduos deverão permanecer em posição ortostática, posicionados de perfil, com abdômen relaxado, braços descontraindo ao longo do corpo. A medida da CC será obtida através do posicionamento firme, sem comprimir os tecidos, da fita métrica no menor ponto anatômico entre a última costela e a crista ilíaca, no final do movimento expiratório. Caso o menor ponto anatômico da cintura não seja facilmente detectado, a medida será obtida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (ISAK, 2001).

APÊNDICE D

REGISTRO ALIMENTAR - 3 DIAS

Como fazer: Anotar tudo o que comer e beber durante 3 dias alternados, incluindo 1 dia do final de semana (sábado ou domingo).

Atividades necessárias:

- 1) Marque o horário que comeu o alimento;
- 2) Marque o tipo de refeição (Café da manhã, Lanche da manhã, Almoço, Lanche da tarde, Jantar e Ceia);
 - Marque a quantidade que você comeu e sempre que possível coloque **a Marca do Alimento** (EX: 1 xícara de chá de leite integral marca Parmalat®).
 - Se você estiver consumindo alimentos ***diet ou light***, favor anotar no registro alimentar;
 - Frutas, pães, bolachas, doces duros (quantas fatias, pedaços ou unidades);
 - Arroz, macarrão, saladas, legumes, purês, carne picada ou moída, doce mole e outros (quantas colheres de sopa ou escumadeiras);
 - Feijão, sopas (quantas colheres de sopa ou conchas);
- 3) Marque o tipo de preparação (frito, cozido, assado ou ensopado);
- 4) Marque qual o pedaço de frango consumido (peito, coxa, asa, sobrecoxa);
- 5) Marque todo alimento que foi consumido fora do horário das refeições - Anote aperitivos e guloseimas consumidos fora do horário da refeição também.

ATENÇÃO

Este registro é muito importante para o sucesso do seu atendimento, portanto procure ser o mais sincero e preciso possível.

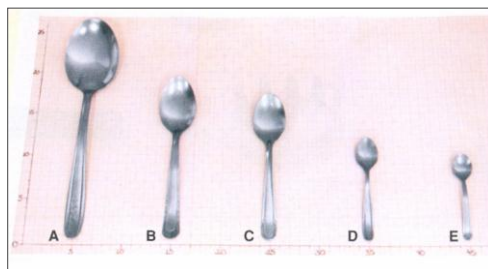
REGISTRO ALIMENTAR DE 3 (TRÊS) DIAS	
<p>Em cada um dos quadrados abaixo, escreva o que você comeu pela manhã, meio-dia, tarde e noite em 3 dias (2 dias alterados 1 dia do final de semana). Não esqueça de colocar a quantidade e o tipo do alimento que consumiu em cada uma das refeições (ex: 1 fatia de pão caseiro com 1 fatia de queijo mussarela +,...). Anote aperitivos e guloseimas consumidos fora do horário da refeição também. Caso não tenha realizado a refeição, apenas faça um risco no espaço</p>	
DIA DA SEMANA 1:	
Refeição	Alimento
<i>Café da manhã</i> <i>Horário:</i>	
<i>Lanche da manhã</i> <i>Horário:</i>	
<i>Almoço</i> <i>Horário:</i>	
<i>Lanche da tarde</i> <i>Horário:</i>	
<i>Jantar</i> <i>Horário:</i>	
<i>Ceia</i> <i>Horário:</i>	

DIA DA SEMANA 2:	
Refeição	Alimento
<i>Café da manhã</i> <i>Horário:</i>	
<i>Lanche da manhã</i> <i>Horário:</i>	
<i>Almoço</i> <i>Horário:</i>	
<i>Lanche da tarde</i> <i>Horário:</i>	
<i>Jantar</i> <i>Horário:</i>	
<i>Ceia</i> <i>Horário:</i>	

DIA DA SEMANA 3:	
Refeição	Alimento
<i>Café da manhã</i> <i>Horário:</i>	
<i>Lanche da manhã</i> <i>Horário:</i>	
<i>Almoço</i> <i>Horário:</i>	
<i>Lanche da tarde</i> <i>Horário:</i>	
<i>Jantar</i> <i>Horário:</i>	
<i>Ceia</i> <i>Horário:</i>	

MATERIAL DE APOIO

Imagem dos utensílios e dos alimentos para auxiliar nas anotações das quantidades em medidas usuais:

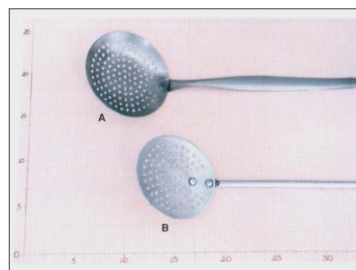


COLHER:

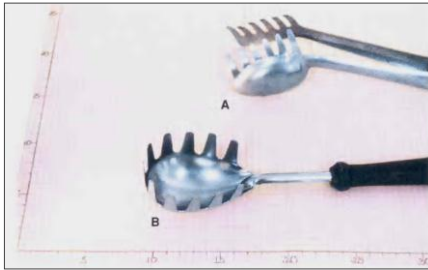
- A:** Arroz
- B:** Sopa
- C:** Sobremesa
- D:** Chá
- E:** Café



CONCHA: A: Média; B: Pequena

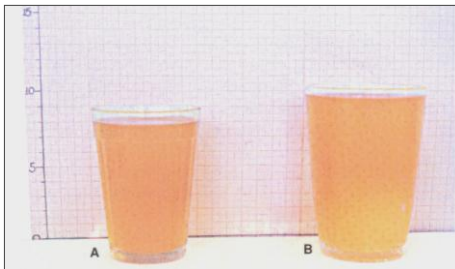


ESCUMADEIRA: A: Média; B: Pequena

**PEGADOR:**

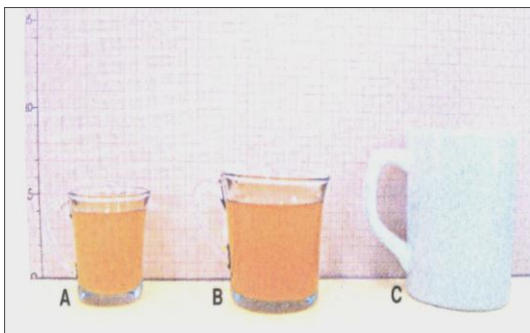
A: Tipo garfo

B: Tipo pinça

**COPO:**

A: Pequeno

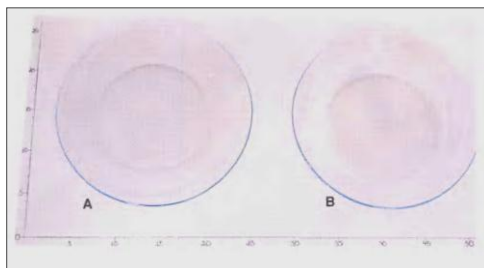
B: Médio

**XÍCARA:**

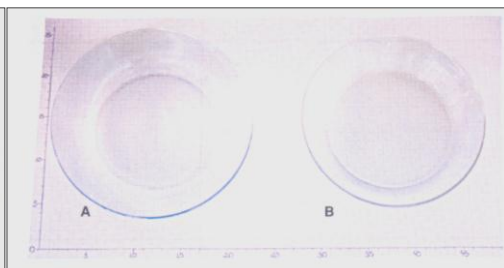
A: Pequena

B: Média

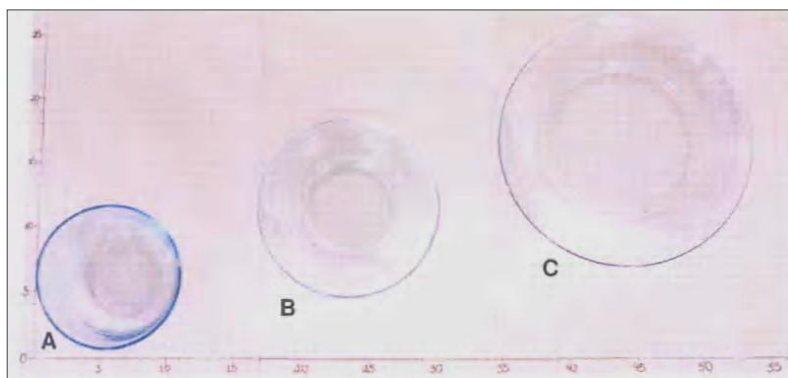
C: Caneca

PRATOS:

A: Prato de Sopa; **B:** Tigela de Sopa



A: Prato de Raso; **B:** Prato Fundo



A: Tigela de sobremesa

B: Pires de chá

C: Prato de sobremesa

Figuras de utensílios, adaptado de Silva e Mura (2007) SILVA, S. M. C. S. da; MURA, J. D. P. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Roca, 2007.

**FOTOGRAFIAS DE PESO E VOLUMES DE ALIMENTOS E MEDIDAS
CASEIRAS (VITOLO, M. R. Nutrição da Gestação ao
Envelhecimento. Rio de Janeiro: Ed. Rubio, 2008. 628p.)**



FIGURA A15.1 Cachos de uvas: (A) pequeno = 260g; (B) médio = 480g; (C) grande = 700g



FIGURA A15.2 Banana (Lundide sem casca): (A) pequena = 40g; (B) média = 70g; (C) grande = 200g



FIGURA A15.3 Maçã (Lundide com casca): (A) pequena = 130g; (B) média = 170g; (C) grande = 270g; Maçã Lundide sem casca: pequena = 100g; média = 140g; grande = 220g



FIGURA A15.4 Mandarim (sem casca): (A) pequeno = 200g; (B) médio = 270g; (C) grande = 320g



FIGURA A15.5 Mandão cortado (sem casca): (A) pequeno = 50g; (B) médio = 100g; (C) grande = 180g



FIGURA A15.6 Melão (Feta sem casca): (A) pequena = 100g; (B) média = 220g; (C) grande = 480g



FIGURA A15.7 Laranja (Lundide sem casca): (A) pequena = 130g; (B) média = 160g; (C) grande = 200g



FIGURA A15.8 Alfaca (fófolha): (A) pequena = 1g; (B) média = 2g; (C) grande = 50g

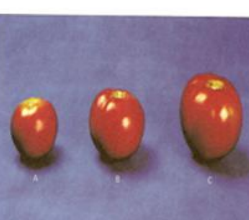


FIGURA A15.9 Tomate: (A) pequeno = 120g; (B) médio = 200g; (C) grande = 300g



FIGURA A15.10 Arroz (granjão): (A) pequena = 20g; (B) grande = 70g



FIGURA A15.11 Lasaña (pedaço): (A) pequena = 200g; (B) grande = 400g



FIGURA A15.12 Macarrão (grato-funho): (A) cheto = 200g; (B) médio = 130g



FIGURA A15.13 Batata frita (gorgão): prato de sobremesa cheio = 165g



FIGURA A15.14 Carne (bife): (A) = 90g; (B) médio = 60g; (C) pequeno = 30g



FIGURA A15.15 Carne em pedaço: (A) pequeno = 50g; (B) médio = 60g; (C) grande = 75g



FIGURA A15.17 Frango (pedaço): (A) pequeno = 30g; (B) grande = 100g

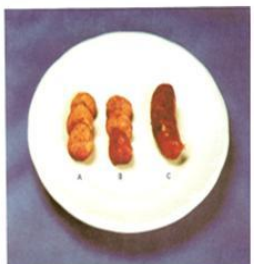


FIGURA A15.18 Lingüiça (salichiko): (A) fatia = 10g; (B) unidade = 60g



FIGURA A15.18 Pastel (unidade): (A) pequena = 40g; (B) grande = 140g

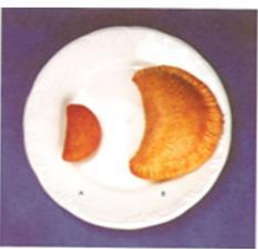


FIGURA A15.19 Salgados: (A) rissole = 35g; (B) calzone = 150g



FIGURA A15.21 Bolo de cenoura com chocolate (pedaço): (A) pequeno = 30g; (B) grande = 130g



FIGURA A15.20 Queijo tipo minas (fatia): (A) grande = 50g; (B) média = 35g; (C) pequena = 20g



FIGURA A15.22 Bolo simples (fatia): (A) pequena = 30g; (B) média = 60g; (C) grande = 90g



FIGURA A15.23 Torta (bolo + fatia): (A) grande = 230g; (B) pequena = 110g



FIGURA A15.24 Sorvete (típicos): (A) pequena = 80g que equivalem a 2 colheres de sopa; (B) grande = 120g que equivalem a 3 colheres de sopa



FIGURA A15.21 Acheirolado em pó (cofe de esp.) (A) chá = 20g; (B) chá = 10g

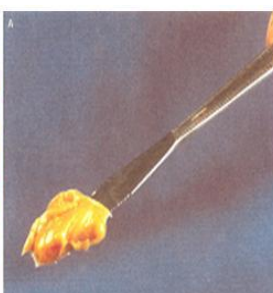


FIGURA A15.22 Doce de leite (pasta de feijão) (A) chá = 13g; (B) chá = 2g

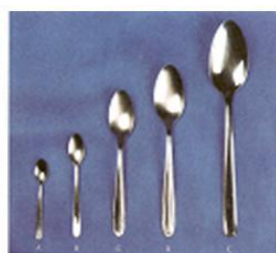


FIGURA A15.23 Colheres (A) de café; (B) de chá; (C) de sobremesa; (D) de sopa; (E) grande ("colher de arroz")



FIGURA A15.24 Escumadeiras (A) pequena; (B) grande; (C) tipo-palha



FIGURA A15.25 Conchas (A) grande (volume = 110ml, feijão = 100g); (B) média (volume = 75ml, feijão = 60g); (C) pequena (volume = 50ml, feijão = 35g)



FIGURA A15.26 Copos de plástico (A) 50ml; (B) 100ml; (C) 200ml; (D) 400ml

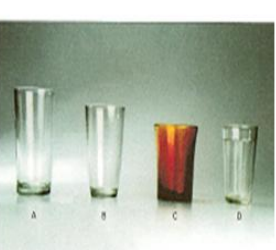


FIGURA A15.27 Copos (A) 200ml; (B) 240ml; (C) 200ml; (D) 140ml

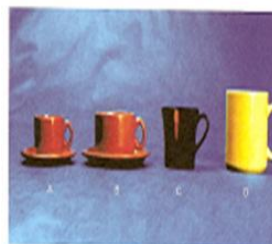


FIGURA A15.28 Bases (A) 60ml; (B) 150ml; (C) 150ml; (D) 250ml

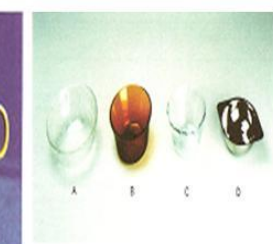


FIGURA A15.29 Tropic (A) 200ml; (B) 150ml; (C) 130ml; (D) 70ml

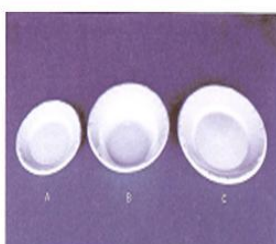


FIGURA A15.24 Pratos (A) de sobremesa; (B) fundo; (C) raso

APÊNDICE E

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO ESPORTE
NÚCLEO DE CARDIOLOGIA E MEDICINA DO ESPORTE
FLORIANÓPOLIS- SANTA CATARINA**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O(A) Sr(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada **“Efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nas variáveis hemodinâmicas, perfil lipídico, mediadores inflamatórios e estresse oxidativo de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado”** de responsabilidade dos pesquisadores Prof. Dr. Edson Luiz da Silva e Prof. Dr. Tales de Carvalho. Neste estudo, pretendemos avaliar se as cápsulas de óleo de peixe, fontes de ácidos graxos ômega-3, são capazes de reduzir o colesterol e triglicerídeos no sangue. Paralelamente, avaliaremos a propriedade das cápsulas de óleo de peixe em reduzir a inflamação e o estresse oxidativo ocasionado por doenças cardíacas, particularmente a insuficiência cardíaca, além da sua capacidade em melhorar as variáveis hemodinâmicas em voluntários que praticam exercícios físicos supervisionados. Estudos anteriores em diversos países já demonstraram que cápsulas contendo ácidos graxos ômega-3 podem diminuir o colesterol, os triglicerídeos, a inflamação e o estresse oxidativo, melhorar as variáveis hemodinâmicas, além de reduzir o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos cardiopatas. No entanto, não sabemos se os ácidos graxos ômega-3 são igualmente benéficos, e até mesmo potencializadores, aos efeitos favoráveis do exercício físico.

Para a demonstração desses possíveis efeitos benéficos do ômega-3, precisamos de sua colaboração para a ingestão de 4 cápsulas de óleo de peixe, 2 vezes ao dia, juntamente com as principais refeições (independente do horário das mesmas), durante 60 dias. É importante que o consumo das cápsulas de óleo de peixe não seja interrompido por mais de 2 dias seguidos. Além disso, o(a) senhor(a) deve manter os seus hábitos de vida regulares durante o período de tempo do estudo, como por exemplo, consumir o mesmo tipo de alimentação, manter a prática dos exercícios físicos recomendados e supervisionados por profissional de Educação Física e, principalmente, não iniciar ou interromper o tratamento com nenhum medicamento de uso crônico. Com relação aos medicamentos que já estão sendo utilizados, a dose dos mesmos não deverá ser alterada durante o período do estudo. Precisamos, também, da

sua autorização para a realização de uma coleta de 20 mL de sangue (5 tubos), em jejum de 12-14 horas, no primeiro dia do início do estudo, e também após 30, 60 e 90 dias, bem como a medida da pressão arterial, aferição do peso e da altura e exames clínicos completos. As cápsulas deverão ser tomadas inteiras com o auxílio de água, apenas.

Este protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (n° 97.112/2012) e trará apenas o desconforto das coletas de sangue. Porém, algumas pessoas poderão sentir desconforto gástrico ou refluxo devido à má digestão do óleo de peixe. Caso ocorra algum desses efeitos colaterais, o(a) senhor(a) deverá interromper o consumo das cápsulas e entrar em contato com os pesquisadores. Esperamos, entretanto, que esse estudo traga benefícios aos pacientes cardiopatas, como por exemplo, a melhora dos lipídeos sanguíneos e a diminuição da inflamação vascular, reduzindo assim o risco para novos infartos do coração ou derrames. Com base neste estudo, os profissionais médicos poderão incluir as cápsulas de óleo de peixe como adjuvantes no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Esta pesquisa não oferece riscos maiores do que aqueles citados acima, não tem fins lucrativos, é confidencial e o seu nome será usado apenas no primeiro momento de coleta das amostras de sangue. Em seguida, as amostras serão identificadas pelo número do seu cadastro. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que o seu nome seja mencionado em parte alguma.

O(A) senhor(a) poderá se beneficiar diretamente dos resultados obtidos ao final do estudo, caso estes sejam de interesse clínico. Sua participação é voluntária, podendo desistir desta pesquisa em qualquer de suas fases. Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelos telefones 3721-97.12 R. 219; 9919-2929. Se você estiver de acordo em participar, garantimos que as informações obtidas e o material coletado serão confidenciais e só serão utilizados neste trabalho.

Eu, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo.

Nome do(a) participante

Data:

Assinatura

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO ESPORTE
NÚCLEO DE CARDIOLOGIA E MEDICINA DO ESPORTE
FLORIANÓPOLIS- SANTA CATARINA**

Consentimento Para Participar Deste Estudo

Eu, _____ declaro que li e compreendi as informações contidas nesse documento. Fui devidamente informado(a) pelos pesquisadores – Prof. Dr. Tales de Carvalho, Vitor Giatti Angarten e Fernanda da Silva Casagrande - dos procedimentos que serão utilizados e da conduta deste estudo intitulado **“Efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nas variáveis hemodinâmicas, perfil lipídico, mediadores inflamatórios e estresse oxidativo de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado”**, e concordo em participar da pesquisa como voluntário. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Florianópolis, ____ de _____ de _____.

Assinatura do(a) Participante Voluntário

R.G. _____

Prof. Dr. Tales de Carvalho
Professor Coordenador

Prof. Dr. Edson Luiz da Silva
Professor Coordenador

Vitor Giatti Angarten
Mestrando

Fernanda da Silva Casagrande
Mestranda

APÊNDICE F

Manuscrito

Consumo de ácidos graxos ômega-3 diminui triglicerídeos, colesterol total, LDL pequena e densa e TNF- α em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercício físico supervisionado

Fernanda da Silva Casagrande¹, Vitor Giatti Angarten², Tales de Carvalho³, Edson Luiz da Silva⁴

¹Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Laboratório de Lipídios, Antioxidantes e Aterosclerose.

^{2,3}Universidade do Estado de Santa Catarina, Departamento de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento.

⁴Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Análises Clínicas, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Laboratório de Lipídios, Antioxidantes e Aterosclerose.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 (w-3) no perfil lipídico e nos marcadores inflamatórios de pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) participantes de um programa de exercícios físicos. Indivíduos do sexo masculino (n=16) com IC crônica, de etiologia isquêmica, hipertensiva ou idiopática, classificados como classe funcional II ou III, ingeriram 4,8 g de óleo de peixe diariamente (2,8 g de w-3) por 60 dias, concomitante à prática de atividades físicas supervisionadas três vezes por semana. Amostras de sangue foram coletadas antes e após 30 e 60 dias de suplementação. Para todas as análises foi considerado $p \leq 0,05$ como significativo pelo teste t pareado de Student. A suplementação promoveu redução significativa nas concentrações de triglicerídeos (TG) de 21,6 mg/dL (11,8%) e 53,8 mg/dL (29,5%, $p < 0,001$) e de LDL pequena e densa (sd-LDL-c) de 9,6 mg/dL (12,8%) e 10,7 mg/dL (16,4%, $p < 0,05$), após 30 e 60 dias, respectivamente. Também se observou redução de 12,5 mg/dL (7,1%) nos valores de colesterol total (CT) e de 13,2 mg/dL (9,3%) na fração não-HDL-c após 60 dias ($p < 0,05$). Além disso, foi observada

diminuição significativa de 19,5% nas concentrações de TNF- α (2,7 pg/mL; $p < 0,05$). Porém, não houve diferença expressiva nos demais mediadores inflamatórios avaliados (PCR-us, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1 e VEGF). Com base nestes resultados, sugere-se que a suplementação de ω -3 associada ao exercício físico supervisionado possa reduzir os fatores de risco associados à insuficiência cardíaca, como a dislipidemia e a inflamação de baixo grau.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, ômega-3, óleo de peixe, perfil lipídico, marcadores inflamatórios, dieta.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of n-3 supplementation on lipid and inflammatory profile of HF patients, enrolled in a cardiac rehabilitation program. The study was characterized as a controlled clinical trial with nutritional intervention. All the patients were male (n=16) with chronic, ischemic, hypertensive or idiopathic HF, classified as functional class II or III. Patients ingested 4.8 g of fish oil daily (2,8 g of n-3) and were submitted to supervised physical activity three times a week for 60 days. Blood samples were collected during baseline period (two samples in 30 days) and after 30 and 60 days of supplementation for laboratory analysis. Paired *t*-Student test was applied to detect temporal differences promoted by n-3 supplementation. All analyses were considered significant with $p \leq 0.05$. Omega-3 supplementation promoted a significant reduction of TG levels by 21.6 mg/dL (11.8%) and 53.8 mg/dL (29.5%, $p < 0.001$) after 30 and 60 days, respectively. We also observed a reduction in TC of 12.5 mg/dL (7.1%, $p < 0.05$) after 60 days, and in sd-LDL of 9.6 mg/dL (12.8%) and 10.7 mg/dL (16.4%, $p < 0.05$) after 30 and 60 days, respectively. Furthermore, TNF- α concentrations had a significant reduction of 19.5% (2.7 pg/mL, $p < 0.05$). However, there was no significant difference in others inflammatory parameters assessed (PCR-us, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1, VEGF). Based on these results, we suggest that n-3 supplementation associated with supervised exercise may reduce the risk factors associated with heart failure, as dyslipidemia and low-grade inflammation.

Key words: Heart failure, omega-3, fish oil, lipid profile, inflammatory markers, diet.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada a via final de várias doenças cardiovasculares (DCV), sendo que sua etiologia pode ser isquêmica, hipertensiva, idiopática, valvar e chagásica, dentre outras (ARAUJO, FERRAZ, 2005; BOCCHI, *et al.*, 2009; SBC, 2012). Na IC verifica-se um desequilíbrio do sistema cardiovascular que ocasiona complexas modificações hemodinâmicas, anatômicas, funcionais e biológicas que comprometem progressivamente a funcionalidade contrátil e/ou de relaxamento do coração (SEIXAS-CAMBÃO *et al.*, 2009; SERNA, 2010; BALAKUMA *et al.*, 2010).

São vários os fatores de risco associados às DCV. Dentre eles, podem se destacar a hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes mellitus (DM), tabagismo, sedentarismo e, especialmente, as dislipidemias e a inflamação arterial, que desempenham papel fundamental na iniciação e progressão destas doenças (BARÓ *et al.* 2003; RADER, 2005; LIBBY *et al.*, 2010).

A redução dos fatores de risco é a principal medida na prevenção e tratamento das DCV. Neste contexto, abordagens não farmacológicas têm sido desenvolvidas com intuito de controlar e minimizar o risco de eventos cardiovasculares (DEMONTY *et al.*, 2006). Nestas abordagens, a suplementação com ácidos graxos ômega-3 (w-3) e a prática de exercícios físicos têm sido consideradas manobras eficazes na prevenção secundária destas doenças (MICALLEF; GARG, 2008).

Os ácidos graxos ômega-3, mais especificamente o ácido docosa-hexaenóico (DHA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA), são nutrientes com propriedades antiarrítmicas, anti-inflamatórias e antitrombóticas, que têm papel fundamental na modulação de lipoproteínas e lipídios, especialmente triglicerídeos, e no controle da hipertensão (LOMBARDO; CHICCO, 2006). Além dos efeitos favoráveis no perfil lipídico (BALK *et al.*, 2006; MICALLEF; GARG, 2009), os outros mecanismos propostos para a prevenção das DCV parecem estar relacionados à incorporação dos ácidos graxos na membrana fosfolipídica (RIEDIGER, *et al.*, 2009), que confere maior fluidez à membrana de células cardíacas, prevenindo fibrilação atrial (SCHWALFENBERG, 2006), reduzindo a ligação de citocinas pró-inflamatórias aos seus receptores (ERGAS, *et al.*, 2002) e aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias (SIMOPOULOS, 1999; SIMOPOULOS, 2002; MURPHY, WARD, 2005). Tendo em vista estes

benefícios, a *American Heart Association* (AHA, 2006) recomenda a suplementação de w-3 para a prevenção secundária de eventos cardiovasculares em indivíduos coronariopatas (SMITH, *et al.*, 2006).

De acordo com o apresentado, sugere-se que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 e a prática supervisionada de exercício físico em pacientes com insuficiência cardíaca possam agir de forma sinérgica na redução dos fatores de risco, particularmente os parâmetros lipídicos e inflamatórios, prevenindo secundariamente os eventos cardiovasculares.

MATERIAIS E MÉTODOS

População do estudo

A amostra foi composta por 16 voluntários portadores de insuficiência cardíaca crônica (ICC), de etiologia isquêmica, hipertensiva ou idiopática, inscritos no Programa de Reabilitação Cardiopulmonar do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Esporte – UDESC. Destes indivíduos, 14 já realizavam exercícios físicos há $9,5 \pm 1,8$ meses, enquanto 2 ingressaram no Programa de Reabilitação 3 meses antes do início do estudo, para o período de adaptação. De acordo com McKelvie *et al.* (2002), os novos participantes passaram por período de adaptação de três meses de treinamento físico moderado antes de ingressar no estudo, a fim de garantir que no início do estudo estes já estariam fisiologicamente adaptados ao exercício e, desta forma, as possíveis alterações advindas do tratamento seriam resultantes exclusivamente da suplementação com w-3.

O grupo de estudo foi composto por indivíduos do sexo masculino diagnosticados com ICC, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 55%, concentrações séricas de colesterol total acima de 150 mg/dL e de triglicerídeos entre 150 e 500 mg/dL e idade entre 40 e 70 anos. Os participantes não estavam sob terapia com medicamentos anti-inflamatórios, estavam clinicamente estáveis há mais de 30 dias, e não apresentavam alterações nas doses dos medicamentos há pelo menos três meses. Os participantes foram classificados como classe funcional II e III (WILLIANS *et al.*, 1995). Foram excluídos do estudo os pacientes instáveis, em processo de ajustes medicamentosos, fumantes, com hipertensão não tratada ($> 140/95$ mm Hg), portadores de hipertireoidismo, hipotireoidismo, doença renal, hepatopatias ou neoplasias, ou participantes que apresentaram resultados laboratoriais de

rotina fora dos valores de referência, além de pacientes em uso de medicamentos anti-inflamatórios e suplementos dietéticos contendo ácidos graxos ômega-3, vitaminas e/ou minerais. Após o início do estudo, também foram excluídos das análises estatísticas os participantes que apresentaram ausência de manutenção dos valores do perfil lipídico ou dos marcadores inflamatórios no período basal, *i.e.*, variação acima de 100% entre as duas determinações basais ou tendência de aumento ou diminuição dos valores destes parâmetros.

Protocolo experimental

O estudo teve duração de 90 dias, sendo 30 dias de controle e 60 dias de intervenção. Nos primeiros 30 dias os indivíduos realizaram exercícios físicos supervisionados, caracterizando a fase controle ou período basal. Após este período inicial, os mesmos indivíduos receberam quatro cápsulas de óleo de peixe diariamente, totalizando 2,8 g de EPA e DHA (*Fish Oil Double Strength®* –Nature’s Bounty, Bohemia, NY), e realizaram exercícios físicos supervisionados na mesma intensidade da fase anterior. Desta forma, cada indivíduo foi o seu próprio controle.

No início e após 30 dias do período controle e após 30 e 60 dias de intervenção, amostras de sangue foram coletadas para as determinações dos parâmetros bioquímicos. Além das coletas sanguíneas, também foram realizados o monitoramento das variáveis antropométricas, a avaliação clínica e a avaliação do consumo alimentar.

Durante os 90 dias de estudo os voluntários realizaram exercícios físicos três vezes por semana, sob a supervisão de profissionais de Educação Física. As sessões de atividades foram compostas por 10 minutos de aquecimento articular e alongamentos, 40 minutos de exercício aeróbico contínuo e, finalmente, 5 minutos de relaxamento e alongamento. As intensidades dos exercícios foram determinadas previamente por teste ergoespirométrico, de acordo com a frequência cardíaca equivalente ao limiar anaeróbico. Durante as sessões a frequência cardíaca foi controlada por monitor cardíaco RS800 (POLAR - Kempele, Finlândia), a fim de assegurar que o paciente estava na zona alvo de treinamento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, sob o número CAAE 05977212.4.0000.0121 (ANEXO A). A participação dos voluntários se deu mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE),

segundo resolução do Conselho Nacional de Saúde, nº 196, de 10 de outubro de 1996 (CNS, 1996).

Instrumentos e técnicas de coleta de dados

Avaliação do consumo alimentar

Para avaliar o consumo alimentar, foi utilizado o método de registro alimentar de três dias. Os pacientes foram orientados a preencher o registro de acordo com as descrições dos alimentos consumidos em um dia de semana, um dia do final de semana e um dia anterior à coleta de sangue. Para o cálculo do consumo alimentar, os dados referentes aos alimentos foram inseridos no *software* Dietwin® Profissional 2008 - Software de Avaliação Nutricional.

Avaliação bioquímica do perfil lipídico

As concentrações séricas de colesterol total e triglicerídeos foram determinadas por métodos enzimáticos e colorimétricos (reação de Trinder). O HDL-colesterol foi quantificado por método colorimétrico homogêneo, enquanto o LDL-colesterol foi obtido através da equação de Friedewald: $LDL = CT - (HDL-c + TG/5)$ (FRIEDEWALD, LEVY; FREDRICKSON, 1972). A fração de sd-LDL-c foi determinada por meio do reagente de LDL-c homogêneo após a precipitação seletiva das demais lipoproteínas com heparina e cloreto de magnésio, conforme procedimento descrito previamente por Hirano *et al.* (2003) e modificado por Cavalcante e Silva (2012).

Avaliação bioquímica dos mediadores inflamatórios

Foram avaliadas as concentrações de proteína C reativa ultra sensível (PCR-us), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, MCP-1, VEGF e TNF- α . A concentração da PCR-us foi quantificada em amostras de soro por nefelometria (Dade Behring – Marburg, Alemanha). As concentrações dos demais parâmetros inflamatórios foram determinadas por meio de citometria de fluxo (Método Luminex® 200, xMAP technology, Austin, Texas, EUA), utilizando o kit comercial HCYTOMAG-60K-08 (Milliplex Map, Millipore, Missouri, EUA), conforme as orientações do fabricante.

Análises Estatísticas

Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média e erro padrão da média (EPM), enquanto os dados categóricos foram apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. Para as variáveis que apresentaram distribuição gaussiana (direta ou após transformação logarítmica), as diferenças temporais promovidas pela suplementação com ômega-3 foram detectadas pelo teste *t* pareado de *Student*. Para as variáveis que apresentaram distribuição não gaussiana, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para tanto, os dados obtidos nos períodos de suplementação (30 ou 60 dias) foram comparados com os dados do período basal, o qual corresponde à média de duas determinações com intervalo de 30 dias. Foram excluídos das análises estatísticas os dados dos pacientes que apresentaram no período basal diferença igual ou maior do que aquela observada no período de intervenção. Foi considerado um nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) e todas as análises foram realizadas com auxílio do programa SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc. (SSI), San Jose, Califórnia, EUA).

RESULTADOS

Características biodemográficas e clínicas dos participantes do estudo

Dezoito indivíduos foram recrutados para participar do estudo, entre os meses de junho e dezembro de 2012. Destes, dois iniciaram o estudo, mas não completaram o período de intervenção e foram excluídos das análises. Desta maneira, participaram efetivamente da pesquisa 16 indivíduos portadores de insuficiência cardíaca do sexo masculino, com idade média de $58,8 \pm 1,2$ anos, IMC de $29,9 \pm 1,1$ kg/m² e CC de $98,9 \pm 3,0$ cm. Todos os participantes fizeram uso das cápsulas de óleo de peixe contendo ômega-3 no mesmo período e cada indivíduo foi o seu próprio controle (comparações antes e após o consumo de w-3). As características clínicas e biodemográficas dos participantes estão descritas na Tabela 2.

Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros lipídicos, inflamatórios e antropométricos entre os indivíduos que iniciaram a reabilitação cardíaca três meses antes do início do estudo e aqueles que praticavam a atividade há tempo mais prolongado.

Tabela 1- Características clínicas e biodemográficas dos participantes no início do estudo

Idade (anos)	58,8 ± 1,2
Peso (kg)	89,6 ± 4,3
IMC (kg/m ²)	29,9 ± 1,1
CC (cm)	98,9 ± 3,0
Tabagismo	1 (6,2%)
Ex-tabagistas	9 (56,2%)
Hipertensão	15 (93,7%)
Diabetes <i>mellitus</i>	3 (18,7%)
História Familiar de DCV	14 (87,5%)

Os resultados estão expressos como média ± erro-padrão. IC = Insuficiência cardíaca; IMC = Índice de massa corporal; CC = Circunferência da cintura; DCV = Doenças cardiovasculares.

Efeito dos ácidos graxos w-3 nos parâmetros do perfil lipídico

A Tabela 2 apresenta os resultados da avaliação laboratorial do perfil lipídico dos participantes (n=16). O consumo diário de 3,3 g de ômega-3 promoveu reduções significativas nas concentrações de triglicerídeos de 21,6 mg/dL (11,8%) e 53,8 mg/dL (29,5%, p<0,001) após 30 e 60 dias, respectivamente. Além disso, também se observou redução nos valores de colesterol total e da fração não-HDL-c de 12,5 mg/dL (7,1%, p<0,05) e 13,2 mg/dL (9,3%, p<0,05), respectivamente, ambos após 60 dias, e nas concentrações de sd-LDL-c de 9,6 mg/dL (12,8%) e 10,7 mg/dL (16,4%, p<0,05) após 30 e 60 dias, respectivamente. Além disso, houve diminuição significativa da quantidade de partículas de sd-LDL em relação à LDL total (Figura 2). No entanto, não foram observadas variações significativas nos valores de LDL-c e HDL-c (p>0,05).

Tabela 2 – Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe, por 30 e 60 dias, no perfil lipídico sérico dos participantes do estudo (n=16)

	Colesterol					Triglicerídeos
	Total	HDL	LDL	sd-LDL	Não-HDL	
Basal (mg/dL)	175,9 ± 7,6	35,4 ± 1,3	105,6 ± 5,1	75,1 ± 4,8	140,5 ± 7,3	182,4 ± 26,5
30 dias (mg/dL)	174,8 ± 10,7	36,4 ± 1,36	109,8 ± 8,2	65,5 ± 7,6	140,9 ± 10,5	160,8 ± 26,3
60 dias (mg/dL)	163,4 ± 8,0*	35,6 ± 1,39	107,9 ± 6,3	64,4 ± 6,5*	127,3 ± 7,5*	128,6 ± 2,5**

Os resultados estão expressos como média ± erro padrão. sd-LDL = Fração LDL pequena e densa.* $P < 0,05$ e ** $P < 0,001$, comparados aos respectivos valores basais (teste t pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias.

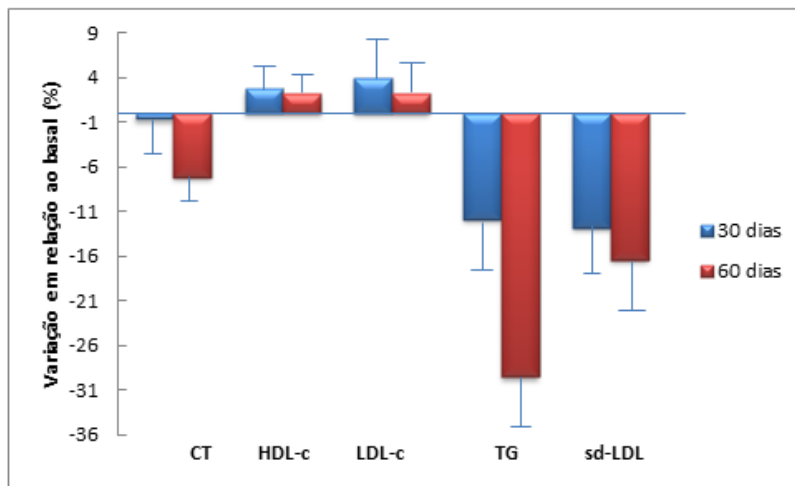


Figura 1- Efeito da suplementação com w-3 na concentração sérica de CT, HDL-c, LDL-c, TG e sd-LDL em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca (n=16). Os resultados estão expressos em variação percentual em relação ao valor basal. *P < 0,05 e **p<0,001 comparados aos respectivos valores basais (Teste *t* pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias (p > 0,05 teste *t* pareado de Student).

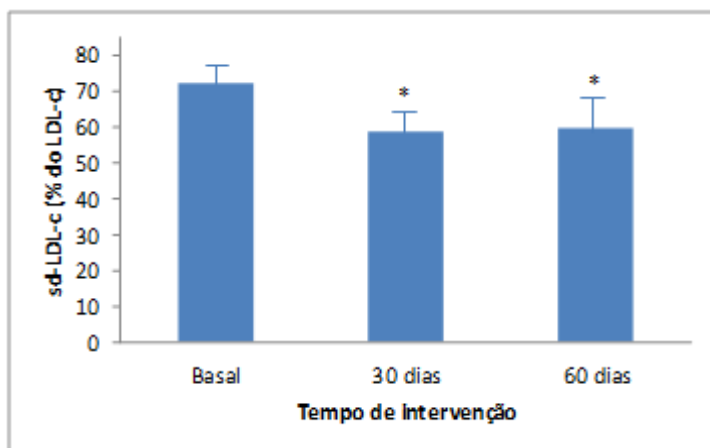


Figura 2- Efeito da suplementação com w-3 na porcentagem de sd-LDL-c em relação ao LDL-c total, no período basal e após 30 e 60 dias de intervenção (n=16). *P < 0,05 comparado ao respectivo valor basal (Teste *t* pareado de Student). Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalo de 30 dias (p > 0,05 teste *t* pareado de Student).

Efeito dos ácidos graxos w-3 nos marcadores inflamatórios

A Tabela 3 apresenta os resultados da avaliação laboratorial nos mediadores inflamatórios dos participantes. Os dados de alguns participantes foram excluídos das análises estatísticas, tendo em vista a grande variabilidade biológica dos marcadores inflamatórios observada no período basal (igual ou maior do que aquela observada no período de intervenção). Dentre os parâmetros inflamatórios, o único que apresentou diferença estatisticamente significativa foi o TNF- α , com redução de 19,5% (-2,7 pg/mL; $p < 0,05$) após 60 dias de intervenção. Além disso, também foram observadas reduções significativas nas concentrações de PCR-us de 8,6% (-0,1 pg/mL) e 17,3% (-0,2 pg/mL) após 30 e 60 dias, respectivamente. Por outro lado, os valores de IL-6 tiveram um aumento não significativo de 0,3 pg/mL (52,0%) após 60 dias de intervenção, enquanto nenhuma diferença foi observada nas concentrações de IL-1 β e IL-4. Dentre os dezesseis pacientes analisados, dez (62,5%) apresentaram redução média significativa nas concentrações de PCR-us de 62,4% (-1,98 pg/mL; $p < 0,05$) após 60 dias de intervenção.

Tabela 3 - Efeito da ingestão das cápsulas de óleo de peixe, por 30 e 60 dias, nos mediadores inflamatórios de pacientes cardiopatas submetidos a exercício físico supervisionado^a.

	Período de ingestão das cápsulas		
	Basal (pg/mL)	30 d (pg/mL)	60 d (pg/mL)
PCR-us (n=11)	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,6 (8,3%)	0,99 ± 0,3 (-17,3%)
IL-10 (n=13)	5,2 ± 2,7	3,7 ± 1,2 (-28,8%)	4,8 ± 2,5 (-7,6%)
IL-1β (n=9)	0,3 (0,3; 2,7)	0,3 (0,3; 0,8) (0%)	0,3 (0,3; 0,4) (0%)
IL-4 (n=10)	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 4,0) (0%)	0,4 (0,4; 0,4) (0%)
IL-6 (n=8)	0,5 (0,5; 2,4)	0,5 (0,5; 4,2) (0%)	0,8 (0,5; 3,6) (52%)
TNF-α (n=13)	13,3 ± 1,8	11,7 ± 1,6 (-12%)	10,7 ± 1,6* (-19,5%)
VEGF (n=13)	132,8 ± 16,3	128,2 ± 18,3 (-3,4%)	128,3 ± 18,2 (-3,3%)

^aForam excluídos os indivíduos cuja variação no período basal foi igual ou superior a 100%. Os resultados estão expressos como média ± erro-padrão e mediana (intervalo interquartil). PCR-us = proteína C reativa ultra sensível; IL-10 = interleucina 10; IL-1β = interleucina 1 beta; IL-4 = interleucina 4; IL-6 = interleucina 6; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa; VEGF = fator de crescimento vascular endotelial. Os valores basais correspondem à média de duas determinações com intervalos de 30 dias ($p > 0,05$; teste t pareado de Student). * $p < 0,05$, comparado ao respectivo valor basal (Teste t pareado de Student).

Efeito da suplementação com ácidos graxos ômega-3 na ingestão de macronutrientes, fibras, w-3, gorduras saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas

Durante o período de tratamento, não foram observadas variações significativas nos valores de calorias totais, na ingestão de macronutrientes e ácidos graxos, com exceção de diminuição não significativa de 21% na ingestão de fibras.

A tabela 4 apresenta os resultados da frequência de consumo de alimentos ricos em w-3 no período basal. Vale notar que o consumo médio de peixes (3,4 porções por mês) foi irrelevante, considerando que o consumo de peixes necessário para alcançar a quantidade recomendada de w-3 (0,6 a 1,6 g/ dia - *Dietary Reference Intakes*, 2002) seria de uma porção diária (aproximadamente 100 g). Do mesmo modo, o consumo de óleos vegetais e sementes também foi inexpressivo.

Tabela 4- Frequência de consumo alimentar de alimentos ricos em ácidos graxos ômega-3 pelos participantes no período basal do estudo.

Alimento	Frequência (porções ao mês)
Peixes ^a	3,4 ± 0,7
Óleos vegetais ^b	18,6 ± 3,2
Sementes e nozes ^c	1,1 ± 0,59

Os resultados estão expressos como média ± erro padrão. ^aSardinha em conserva, salmão, truta, atum, cavala, arenque, bacalhau (porção média de 100 g) ^b Óleo de linhaça, nozes, canola, soja, gérmen de trigo, oliva (porção média de 8 g) ^cSemente de linhaça ^cSemente de chia, nozes (porção média de 30 g) (BRASIL,2005)

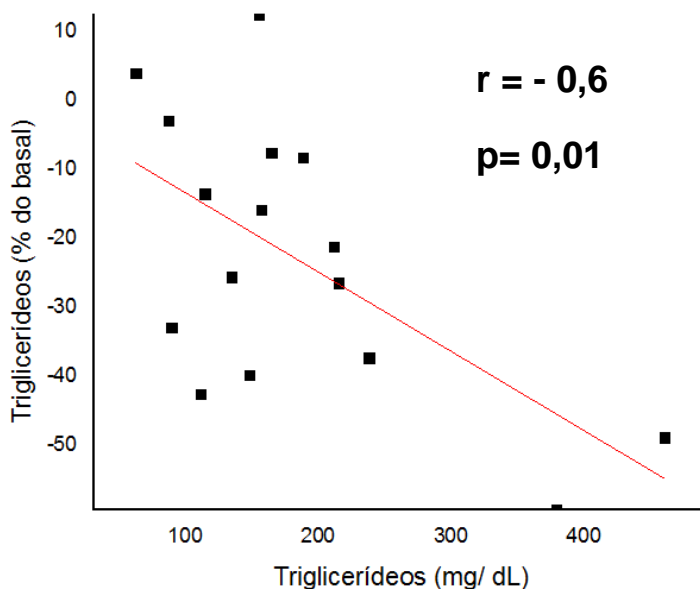


Figura 3 – Relação entre os valores basais de triglicérides e a variação do basal nos participantes do estudo. Os valores apresentados são aqueles obtidos após 60 dias de intervenção (Correlação de Pearson).

DISCUSSÃO

No presente estudo foi demonstrado que a ingestão diária de 2,8 g de ácidos graxos ômega-3 por pacientes portadores de IC teve efeito significativo na redução das concentrações séricas de TG, sd-LDL e CT. A suplementação com ácidos graxos w-3 diminuiu em 29,5% ($p < 0,001$) os valores de TG após 60 dias de suplementação, com maiores reduções em ambos os tempos nos indivíduos com valores basais mais elevados (Figura 3). De acordo com a meta-análise realizada por Balk *et. al.* (2006), cada aumento de 10 mg/dL nas concentrações basais de TG foi associado com redução adicional de 2 mg/dL nestas concentrações após a ingestão de óleo de peixe. É interessante notar que a dose de ácidos graxos ômega-3 e os valores basais de TG interagem entre si, de tal forma que em estudos com valores basais baixos (média de 60 mg/dL), doses altas de w-3 tiveram efeito menor nas concentrações finais de TG (-2 mg/dL por grama adicional de óleo de peixe), enquanto que em estudos com valores basais mais elevados (média de 294 mg/dL), as

mesmas doses de ômega-3 provocaram efeitos muito maiores (média de -19 mg/dL por grama adicional de óleo de peixe).

Os resultados observados neste estudo são semelhantes àqueles demonstrados recentemente por outros autores, como Skulas-Ray, *et. al.* (2011) e Oelrich, *et. al.* (2011). Em estudo de metanálise realizado no ano de 2009, foram compilados 47 estudos clínicos randomizados que avaliaram os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 sobre pelo menos um dos parâmetros lipídios (TG, CT, HDL-c ou LDL-c) em indivíduos hiperlipidêmicos. Foi observada redução média de 30 mg/dL (14%) nos valores séricos de TG após a ingestão média de 3,25 g de EPA e/ou DHA por dezesseis semanas (ESLICK, *et. al.*, 2009). Segundo meta-análises recentes (JACOBSON, *et. al.*, 2012; KELLEY; ADKINS, 2012), os ácidos graxos EPA e DHA parecem ter efeitos similares na redução dos TG séricos, entretanto o DHA provoca redução maior nestes valores (redução máxima de -22,4% com DHA e -15,6% com EPA).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a redução nas concentrações séricas de TG observadas com a suplementação de EPA e DHA. Primeiramente, essa redução pode ser atribuída à modulação dos fatores de transcrição nucleares (PPAR α - “*Peroxisome proliferator-activated receptor alfa*”, PPAR γ - “*Peroxisome proliferator-activated receptor gama*”, SREBP-1c - “*Sterol regulatory element-binding transcription factor 1c*”), que controlam a expressão de enzimas envolvidas no metabolismo de triglicerídeos (MARX, *et. al.*, 2004; JUMP, 2008; DUDA, *et. al.*, 2009). Esses ácidos graxos são ligantes naturais e potentes ativadores da PPAR α , que aumenta a expressão de genes envolvidos no estímulo da beta-oxidação hepática. Uma disponibilidade reduzida de ácidos graxos para a síntese hepática de TG resulta em concentrações plasmáticas reduzidas destes lipídios (XU, *et. al.*, 1999; PAWAR; JUMP, 2003; NAGASAWA, *et. al.*, 2006; JACOBSON, 2008). Os ácidos graxos w-3 também ativam a PPAR γ , o que também auxilia no aumento na oxidação de ácidos graxos e uma melhora na sensibilidade à insulina (TETRI, *et. al.*, 2008). Além de aumentar a beta-oxidação hepática, os w-3 também podem reduzir a produção endógena de lipídeos através da inibição da SREBP-1, que, em resposta aos níveis aumentados de glicose e insulina, estimula a transcrição de genes lipogênicos e enzimas-chave, como a acetil-CoA carboxilase-1 (DI MINNO, *et. al.*, 2012). Outro mecanismo proposto é a inibição direta das enzimas diacilglicerol aciltransferase (DGAT) e/ou fosfolipases 1 e 2 (PAP),

resultando em menor síntese hepática e secreção de VLDL (POWNALL *et. al.*, 1999; JACOBSON, 2008). Associado à menor síntese de VLDL e TG, ainda se observa elevação da depuração plasmática de TG e atividade lipolítica aumentada devido ao aumento na atividade plasmática da lipase lipoprotéica, explicada em parte pela ativação das PPARs, resultando na conversão de VLDL em partículas maiores e menos densas de LDL, as quais são menos aterogênicas (JACOBSON, 2008; JACOBSON, *et. al.*, 2012)

Alguns estudos demonstraram aumento da concentração de LDL-c após a suplementação com ômega-3 (RIVELLESE, *et. al.*, 2003; WOODMAN, *et. al.*, 2003; THEOBALD, *et. al.*, 2004; SANDERS, *et. al.*, 2006; KELLEY, *et. al.*, 2007; NEFF, *et. al.*, 2011; OELRICH, *et. al.*, 2011). Também foi observado esse aumento em nosso estudo, entretanto, esta diferença não foi significativa (3,9%). É interessante notar que este aumento está associado à elevação no tamanho destas lipoproteínas e consequente redução na concentração de sd-LDL, representando mudança para um padrão de LDL menos aterogênico, pois partículas pequenas e densas desta lipoproteína estão associadas com maior risco de eventos cardiovasculares primários e secundários (MORI, *et. al.*, 2000; KELLEY, *et. al.*, 2007).

De fato, observou-se diminuição nos valores de LDL pequenas e densas em nosso estudo. A diminuição nos valores de sd-LDL-c não foi acompanhada de redução nos valores de LDL-c, o que indica que, paralelamente, houve aumento no número de partículas de LDL maiores e menos densas. Esses resultados corroboram os achados de Satoh, *et. al.* (2007), que observaram redução na concentração sanguínea de sd-LDL de 21,74% com a suplementação de 1,8 g de EPA por três meses em indivíduos obesos diabéticos tipo 2. Outros autores também demonstraram redução semelhante, como Kelley, *et. al.* (2007), Griffin *et. al.* (2006), Wilkinson, *et. al.*, (2005) e Mori, *et. al.* (2000).

Os estudos que esclarecem o mecanismo de ação dos w-3 no tamanho da partícula de LDL ainda são inconsistentes. Os TG são os principais determinantes do tamanho das partículas de LDL e HDL (McNAMARA, *et. al.*, 1987), em parte devido à troca de TG da VLDL por ésteres de colesterol destas lipoproteínas, que é mediada pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). A formação da LDL pequena e densa ocorre, principalmente, em razão desta troca mediada pela CETP, e a subsequente hidrólise dos TG da LDL pela lipase hepática (NEFF, *et. al.*, 2011). É possível que à medida que os TG séricos diminuam após a suplementação com w-3, menos TG seja

transferido para a LDL e HDL pela CETP, reduzindo a formação de LDL e HDL ricas em TG, o que minimiza a chance da lipase lipoprotéica de converter partículas grandes em partículas menores, através da hidrólise dos TG. Desta forma, estas lipoproteínas seriam compostas predominantemente de ésteres de colesterol e estariam menos suscetíveis à ação da lipase lipoprotéica (MORI, *et. al.*, 2000). Esta hipótese é corroborada por relatos de atividade reduzida de CETP após a suplementação com w-3, principalmente com a suplementação de DHA (ABBEY, *et. al.*, 1990; CHAPMAN, *et. al.*, 2010). Além disso, os ácidos graxos w-3 reduzem a síntese hepática e secreção de VLDL, resultando na formação de partículas de VLDL menores, que são mais rapidamente convertidas a LDL do que VLDLs maiores (MORI, 2000).

Em nosso estudo foi observada redução significativa de 7,1% nas concentrações de colesterol total após 60 dias de suplementação com w-3 (12,5 mg/dL; $P < 0,05$). Considerando que não houve alteração significativa na concentração de LDL-c ou HDL-c, pode-se concluir que a diminuição de colesterol total deve ser decorrente da redução de VLDL e IDL, representada pela fração não HDL do colesterol.

A IC também está associada a concentrações plasmáticas aumentadas de mediadores inflamatórios, como eicosanoides e citocinas (ADAMOPOULOS, *et. al.*, 2001; AUKRUST, *et. al.*, 2006; MEHRA, *et. al.*, 2006; CANDIA, *et. al.*, 2007; SHAO, 2009; MOERTL, *et. al.*, 2011). Vários autores sugerem que estes marcadores estão envolvidos na hipertrofia de miócitos, apoptose e remodelamento ventricular, levando à IC (ADAMOPOULOS, *et. al.*, 2001; HARA, *et. al.*, 2005; SUN, *et. al.*, 2007).

Tem sido demonstrado que os ácidos graxos w-3 são capazes de reduzir as concentrações plasmáticas de algumas citocinas, como o TFN- α , em indivíduos saudáveis e cardiopatas (PHILIPS, *et. al.*, 2003; BLOOMER, *et. al.*, 2009; RAMIN, *et. al.*, 2009; DANGARDT, *et. al.*, 2010). De fato, nosso estudo demonstrou que a suplementação com 3,3 g de w-3 reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de TNF- α . Estes resultados corroboram aqueles relatados por Mehra, *et. al.*, (2006), Zhao e Shao (2009) e Moertl, *et. al.* (2011), que observaram redução nas concentrações destas citocinas.

Embora os mecanismos pelos quais os ácidos graxos w-3 afetam a síntese de citocinas não estejam bem esclarecidos, estes ácidos graxos parecem inibir a atividade do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF- κ B) (VALLEN, *et. al.*, 2001), que regula a síntese de citocinas (VALLEN, *et. al.*, 2001) e se encontra ativado na IC (WONG, *et. al.*,

1998; MATSUMORI, SASAYAMA, 2001). *In vitro*, o EPA impediu a ativação do NF- κ B e a expressão do RNAm do TNF- α induzido por lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano (ZHAO, *et. al.*, 2004). A atividade do NF- κ B é regulada negativamente pelos PPARs em miócitos cardíacos de ratos. Takano *et al.* (2000), demonstrou que os PPAR α e PPAR γ inibiram a ativação do NF- κ B e a expressão de RNAm de TNF- α em resposta aos LPS. Assim, os ácidos graxos ω -3 são capazes de ativar os PPARs, levando à supressão do NF- κ B e de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α (DUDA, *et. al.*, 2009).

Em estudos realizados *in vitro* e em ratos, os ácidos graxos ω -3 (especialmente o DHA) também inibiram o NF- κ B através do receptor acoplado à proteína G120 (GPR120) (TANAKA, *et. al.*, 2008; OH, *et. al.*, 2010). A GPR120 pode ser expressa em macrófagos pró-inflamatórios e adipócitos, e é capaz de se ligar a ácidos graxos de cadeia longa, como os ω -3 (OH, *et. al.*, 2010; IM, 2012). Estes ácidos graxos promovem sinalização anti-inflamatória nas células através da inibição da resposta dos macrófagos às endotoxinas, efeito que envolve a manutenção do inibidor do fator nuclear κ B (I κ B) citosólico e diminuição na produção de TNF- α e IL-6 (OH, *et. al.*, 2010). Além disso, os ω -3 parecem reduzir a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂), importante ativador da síntese de TNF- α em macrófagos (MAYATEPEK, *et. al.*, 1994; GALLAI, *et. al.*, 1995). Tendo em vista que pacientes com IC possuem concentrações elevadas de PGE₂, estas observações sugerem que os ω -3 são capazes de modular a produção de TNF- α na IC através da redução da produção de PGE₂ (MEHRA, *et. al.*, 2006).

O efeito dos ácidos graxos ω -3 em outros marcadores inflamatórios ainda é inconsistente. Embora a suplementação com ácidos graxos ω -3 tenha diminuído a concentração das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6, MCP-1 e VEGF e, conseqüentemente, o quadro inflamatório de baixo grau em diversos estudos (THIES, *et. al.*, 2001; CIUBOTARU, *et. al.*, 2003; LOPEZ - GARCIA, *et. al.* 2004; LENNIE, *et. al.*, 2005; MEHRA, *et. al.*, 2006; FARZANEH, *et. al.*, 2009; HE, *et. al.*, 2009; ZHAO, *et. al.*, 2009; DANGARDT, *et. al.*, 2010; MOERTL, *Et. al.*, 2011; ULU, *et. al.*, 2013), em nosso estudo esta redução não foi significativa, corroborando os resultados demonstrados por alguns autores (LEE, *et. al.*, 2006; SKULAS-RAY, *et. al.*, 2011; SPENCER, *et. al.*, 2013). A ausência de diferença estatística nos valores de citocinas encontrada em nosso estudo, com exceção do TNF- α , pode ser decorrente do número reduzido de pacientes incluídos no estudo, do

tempo de acompanhamento ou da quantidade fornecida de EPA e DHA.

No presente estudo os indivíduos não apresentaram variações significativas ou expressivas nos valores de calorias totais e na ingestão de carboidratos, proteínas, lipídeos, AGS, AGMI, AGPI (incluindo w-3) e fibras. Esta ausência de mudança no consumo alimentar e o fato de os indivíduos já estarem adaptados ao exercício físico reforçam a hipótese de que as melhoras observadas no perfil lipídico e inflamatório seriam decorrentes apenas da suplementação com ácidos graxos ômega-3.

Assim, com base em nossos resultados, os quais mostraram as propriedades benéficas dos ácidos graxos ômega-3 associados ao exercício físico em atuar na diminuição dos fatores de risco associados a eventos secundários em pacientes com IC, como hiperlipidemias e alguns marcadores inflamatórios, sugere-se a expansão desse estudo, incluindo maior número de participantes e tempo prolongado de intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHA (*American Heart Association*). PASTERNAK, R.C.; PEARSON, T.; PFEFFER, M.A.; TAUBERT, K.A. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. **Circulation**, v. 113, n. 19, p. 2363-2372, 2006.

AUSTIN, M.A.; HOKANSON, J.E.; EDWARDS, K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **Am J Cardiol**, v. 81, 7B-12B, 1998.

BALK, E.M.; LICHTENSTEIN, A.H.; CHUNG, M. *et. al.* Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk, a systematic review. **Atherosclerosis**, v. 189, p. 19-30, 2006.

BARÓ, L.; FONOLLÁ, J.; PEÑA, J. L.; MARTINEZ-FÉREZ, A.; LUCENA, A.; JIMÉNEZ, J.; BOZA, J. J.; LÓPEZ-HUERAS, E. N-3 fatty acids plus oleic acid and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. **Clin Nutr**, v. 22, n. 2, p. 175-182, 2003.

BELARDINELLI, R.; GEORGIU, D.; CIANCI, G.; PURCARO, A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. **Circulation**, v. 99, p. 1173-1182, 1999.

BOCCHI, E.A.; MARCONDES-BRAGA, F.G.; AYUB-FERREIRA, S.M.; ROHDE, L.E.; OLIVEIRA, W.A.; ALMEIDA, D.R. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, supl. 1, p. 1-71, 2009.

CAVALCANTE, L.S.; SILVA, E.L. Application of a modified precipitation method for the measurement of small dense LDL-cholesterol (sd-LDL-C) in a population in southern Brazil. **Clin Chem Lab Med**, Article in press, 2012. DOI 10.1515/cclm-1011-0797.

CHAPMAN, M.J.; LE GOFF, W.; GUARIN, M.; KONTUSH, A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, aolesteryl ester protein inhibitors. **Eur Heart J**, v. 31, p. 149-164, 2010.

DANGARDT, F.; OSIKA, W.; CHEN, Y.; NILSSON, U.; GAN, L.M.; GRONOWITZ, E.; STRANDVIK, B.; FRIBERG, P. Omega-3 fatty acid supplementation improve vascular function and reduce inflammation in obese adolescents. **Atherosclerosis**, v. 212, n.2, 2010.

DEMONTY, I.; CHAN, Y.; PELLÉD, D.; JONES, P.J.H. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. **Am J Clin Nutr**, v. 84, p. 1534- 1542, 2006.

DUDA, M.K.; O'SHEA, K.M.; STANLEY, W.C. N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. **Cardiovascular Research**, 2009.

ESLICK, G.D.; HOWE, P.R.C.; SMITH, C. PROEST, P.; BENSOUSSAN, A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**, v. 136, p. 4-16, 2009.

EGERT, S.; KANNENBERG, F.; SOMOZA, V.; ERBERSDOBLER, H.F.; WAHRBURG, U. Dietary α -linolenic acid, EPA and DHA have

differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profile in normolipidemic humans. **The Journal of Nutrition**, 2009.

JACOBSON, T. A. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 6, p. 1981S-1990S, 2008.

JACOBSON, T.A.; GLICKSTEIN, S.B.; ROWE, J.; SONI, P.N. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and others lipids: A review. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 6, p. 5-18, 2012.

JUMP, D.B. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. **Curr Opin Lipidol**, v. 19, p. 242-247, 2008.

KELLEY, D.S.; SIEGEL, D.; VEMURI, M.; MACKEY, B.E. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 2, p. 324-333, 2007.

LAVIE, C.J.; MILANI, R.V.; VENTURA, H. O.; MESSERLI, F.H.; MURGO, J.P. Cardiac Rehabilitation, exercise training, and preventive cardiology research. **Heart Inst J**, v. 22, p.44-52, 1995.

LEE, K.W.; BLANN, A.D.; LIP, G.Y. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. **Thromb Res**, v. 118, n. 3, 2006.

LENNIE, T.A.; CHUNG, M.I.; HABASH, D.L.; MOSER, D.K. Dietary fat intake and proinflammatory cytokine levels in patients with heart failure. **J Card Fail**, v. 11, p. 613-618, 2005.

LIBBY, P.; OKAMOTO, Y.; ROCHA, V.Z.; FOLCO, E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. **Circ J**, v. 74, n.2, p. 213-220, 2010.

LOMBARDO, Y.B.; CHICCO, A.G. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. **J Nutr Biochem**, v. 17, p. 1-13, 2006.

LOPEZ-GARCIA, E.; SCHULZE, M.B.; MANSON, J.E.; MEIGS, J.B.; ALBERT, C.M.; RIFAI, N.; WILLET, W.C.; HU, F.B. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. **J Nutr**, v. 134, n. 7, p. 1806-11, 2004.

MARX, N.; DUEZ, H.; FRUCHART, J.C.; STAELS, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. **Circ Res**, v. 94, p. 1168-1178, 2004

MCKELVIE, R.S.; TEO, K.K.; MCCARTNEY, R.S.; ROBERTS, R.S.; COSTANTINI, L.A.; MONTAGUE, T.J.; HUMEN, D.P.; GUYATT, G.H.; YUSUF, S. Randomized controlled trial of exercise training in patients with congestive heart failure (EXERT). **J Am Coll Cardiol**, v. 31; p. 1226-1231, 2002.

MCNAMARA, J.R.; CAMPOS, H.; ORDOVAS, J.M.; PETERSON, J.; WILSON, P.W.; SCHAEFER, E.J. Effect of gender, age and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. **Arteriosclerosis**, v. 7, p. 483-490, 1987.

MEHRA, M.R.; LAVIE, C.J.; VENTURA, H.O.; MILANI, R.V. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. **J Heart Lung Transplant**, v. 25, p. 834-838, 2006.

MICALLEF, M.A.; GARG, M.L. The Lipid-Lowering Effects of Phytosterols and (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids are synergistic and complementary in hyperlipidemic men and women. **J. Nutr.**, v. 138, p. 1086- 1090, 2008.

MONTAGUE, C.T.; O'RAHILLY, S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. **Diabetes**, v. 49, p. 883-8, 2000.

MORI, T.A.; BURKE, V.; PUDDEY, I.B.; WATTS, G.F.; O'NEAL, D.N.; BEST, J.D.; BEILIN, L.J. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and

lipoproteins, LDL particle size, glucose and insulin in mildly hyperlipidemic men. **Am J Clin Nutr**, 2000.

NEFF, L.M.; CULINER, J.; RUNDLES, S.C.; SEIDMAN, C.; MEEHAN. Algal docosahexaenoic acid affects plasma lipoprotein particle size distribution in overweight and obese adults. **The Journal of Nutrition**, 2011.

NETTLETON, J.A.; KATZ, R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. **J Am Diet Assoc**, v. 105. p. 428-440, 2005.

OH, D.Y.; TALUKDAR, S.; BAE, E.J.; IMAMURA, T.; MORINAGA, H.; FAN, W.; LI, P.; LU, W.J., WATKINS, S.M.; OLEFSKY, J.M. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. **Cell**, v. 142, p. 687-98, 2010.

PACKARD, R.R.S.; LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. **Clin Chem**, v. 54, n. 1, p. 24-38, 2008.

PAWAR, A.; JUMP, D.B. Unsaturated fatty acid regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity in rat primary hepatocytes. **J Biol Chem**, v. 278, 2003.

PEREIRA, M.A.; LUDWIG, D.S. Dietary fiber and body weight regulation: observations and mechanisms. **Pediatr Clin North Am**, v. 48, 2001.

POWNALL, H.J.; BRAUCHI, D.; KILINC, C.; OSMUNDSEN, K.; PAYTON-ROSS, C. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. **Atherosclerosis**, v. 143, n.2, p. 285-297, 1999.

RADER, D.J. Novel Approaches to the treatment of dyslipidemia. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 480-481, 2005.

RAMBJOR, G.S.; WALEN, A.L.; WINDSOR, S.L.; HARRIS, W.S. Eicosapentaenoic acid is primarily responsible for hypotriglyceridemic effect of fish oil in humans. **Lipids**, v. 31, p. S45-S49, 1996.

RIVELLESE, A.A.; MAFFETTONE, A.; VESSBY, B. Effects of dietary saturated monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. **Atherosclerosis**, v. 167, p. 149-158, 2003.

SATOH, N.; SHIMATSU, A.; KOTANI, K.; SAKANE, N.; YAMADA, K.; TAKAYOSHI, S.; KUZUYA, H.; OGAWA, Y. Purified Eicosapentaenoic Acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v.30, n.1, 2007.

SEIXAS-CAMBÃO, M.; MOREIRA, L.A.F.; Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca crônica. **Rev Port Cardiol**, v. 28, n.4, p. 439-471, 2009.

SERHAN, C.N.; HONG, S.; GRONERT, K.; COLGAN, S.P.; DEVCHAND, P.R.; MIRICK, G. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. **J Exp Med**, v. 196, p. 1025-37, 2002.

SKULAS-RAY, A.; KRIS-ETHERTON, P.M.; HARRIS, W.S.; HEUVEL, V.D.; WAGNER, P.R.; WEST, S. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. **Am J Clin Nutr**, v. 93, p. 243-52, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, p. 1-33, 2012.

HIRANO, T.; SAEGUSA, H.; YOSHINO, G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. **J Lipid Res**, v. 44, p. 2193-2201, 2003.

TETRI, L.H.; BASARANOGLU, M.; BRUNT, E.M.; YERIAN, L.M.; NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high fructose corn syrup equivalent. **Am J Physiol Gastrointest Liver**, v. 295, 2008.

THOMAS, T.R.; SMITH, B.K.; DONAHUE, O.M.; ALTENA T.S.; JAMES-KRACKE, M.; SUN, G.Y. Effects of omega-3 fatty acid supplementation and exercise on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfractions. **Metabolism**, v. 53, p. 749-54, 2004.

WHO. Obesity Prevention and managing the global epidemic. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, Geneva: WHO, 1998.

XUNG, H.E.; LAMBERT, M.H.; MONTANA, V.G.; PARKS, D.J.; BLANCHARD, S.G.; BROWN, P.J.; STERNBACH, D.D.; LAHMANN, J.M.; WISELY, G.B.; WILSON, T.M.; KLIEWER, S.A., MILBURN, M.V. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. **Mol Cell**, v. 3, p. 397-403, 1999.

ZHAO, Y.T.; SHAO, L.; TENG, L.L.; HU, B.; LUO, Y.; YU, X.; ZHANG, D.F.; ZHANG, H. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. **J Int Med Res**, v. 37, n. 6, p. 1831-41, 2009.

ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PROJETO DE PESQUISA

Título: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NO PERFIL LIPÍDICO E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SUBMETIDOS A EXERCÍCIO FÍSICO SUPERVISIONADO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05977212.4.0000.0121

Pesquisador: Edson Luiz da Silva

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 97.120

Data da Relatoria: 10/09/2012

Apresentação do Projeto:

A pesquisa ζ Efeito da Suplementação de Ácidos Graxos ômega 3 no perfil lipídico e mediadores inflamatórios de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos a exercícios físico supervisionado, trata de um estudo que terá duração de 90 dias, sendo 30 dias de controle e 60 dias de intervenção. Nos primeiros 30 dias os indivíduos realizarão exercícios físicos supervisionados, caracterizando a fase controle. Após este período inicial, os mesmos indivíduos receberão cápsulas de óleo de peixe diariamente, na dose de 2 g de EPA e DHA, e realizarão exercícios físicos supervisionados na mesma intensidade da fase anterior. Desta forma, cada indivíduo será seu próprio controle.

Amostras de sangue serão coletadas antes e após 30 dias do período controle e após 30 e 60 dias de intervenção para as determinações dos parâmetros bioquímicos. Além das coletas sanguíneas, também será realizado o monitoramento das variáveis antropométricas e a avaliação do consumo alimentar. Durante os 90 dias de estudo os voluntários realizarão exercícios físicos três vezes por semana, sob a supervisão de profissionais de Educação Física.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Verificar o efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nos parâmetros do perfil lipídico (incluindo a concentração de sd-LDL e transferência de lipídios para a HDL) e nos mediadores inflamatórios de pacientes com insuficiência cardíaca participantes de um programa de exercício físico supervisionado.

Objetivos Específicos

Verificar a concentração sérica das variáveis do perfil lipídico (CT, TG, HDL-c e LDL-c)

Avaliar a concentração sérica de sd-LDL-c

Avaliar a transferência de lipídios para a HDL através da CETP

Verificar a concentração sérica de mediadores inflamatórios (PCR-us, IL-1, IL-6, TNF- ζ)

Avaliar o perfil de ácidos graxos nas membranas celulares de eritrócitos e leucócitos (controle da incorporação)

Verificar o consumo alimentar dos participantes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Consideramos como principal limitação da presente proposta a adesão dos voluntários à quantidade recomendada de cápsulas de óleo de peixe.

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900

UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Benefícios:
Diminuição dos riscos de eventos cardiovasculares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos estão de acordo com o solicitado pelo CEP/SH com TCLE claro e compatível com o grupo em estudo.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aprovado "ad referendum"

FLORIANOPOLIS, 13 de Setembro de 2012

Assinado por:
Washington Portela de Souza

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br