

ANA PAULA REZENDE COSTA CHAGAS

**Associação do consumo de ácidos graxos ômega 3
com a resposta inflamatória sistêmica e função
endotelial em pacientes com infarto do miocárdio**

Brasília, 2014

ANA PAULA REZENDE COSTA CHAGAS

**Associação do consumo de ácidos graxos ômega 3
com a resposta inflamatória sistêmica e função
endotelial em pacientes com infarto do miocárdio**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília para obtenção do Título de Doutor

Orientador: Prof.Dr. Andrei Carvalho Sposito

Brasília, 2014

Agradecimentos

A **Deus**, por minha vida e por toda força que me concedeu no enfrentamento dos obstáculos nesses intensos quatro anos

Ao **meu esposo**, pelo amor, companheirismo e compreensão nas turbulências da vida

Aos **meus pais** e **minha irmã**, pelo amor incondicional e cuidados preciosos

Ao **Prof. Dr. Andrei Sposito**, orientador e amigo, por sua confiança, parceria e incentivo ao trilhar novos caminhos científicos

Aos **alunos, colegas** e **amigos** que contribuíram e ainda contribuem com o trabalho de pesquisar e assistir aos pacientes da Coorte *Brasília Heart Study* (BHS)

Aos **pacientes**, objetivo maior de toda atividade científica

Sumário

| | |
|---|-----|
| Lista de Siglas..... | III |
| Lista de Figuras..... | V |
| Lista de Quadros..... | V |
| Lista de Tabelas..... | V |
| 1. Resumo..... | 1 |
| 2. Abstract..... | 2 |
| 3. Introdução..... | 3 |
| 4. Revisão..... | 6 |
| 4.1. A epidemiologia da doença arterial coronariana..... | 6 |
| 4.2. O papel da alimentação como fator de risco ou proteção cardiovascular..... | 7 |
| 4.3. Os ácidos graxos..... | 8 |
| 4.3.1. As fontes alimentares e o consumo de ômega-3..... | 11 |
| 4.3.2. O ômega-3 e os efeitos cardiovasculares..... | 14 |
| a) Eventos cardiovasculares e mortalidade..... | 14 |
| b) Arritmias cardíacas..... | 17 |
| c) Pressão arterial, reatividade vascular e função endotelial..... | 18 |
| d) Lipídeos plasmáticos..... | 20 |
| e) Inflamação..... | 21 |
| f) Aterosclerose..... | 23 |
| 4.3.3. Recomendações de consumo de ômega-3..... | 25 |
| 4.4. Justificativa do estudo..... | 27 |
| 5. Objetivos..... | 29 |
| 6. Métodos..... | 30 |
| 6.1. Casuística..... | 30 |
| 6.2. Delineamento do estudo..... | 30 |
| 6.3. Avaliação clínica..... | 31 |
| 6.4. Análises bioquímicas..... | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 6.5. Tratamento intra-hospitalar..... | 33 |
| 6.6. Acompanhamento e tratamento ambulatorial..... | 33 |
| 6.7. Avaliação da hiperemia reativa..... | 34 |
| 6.8. Avaliação da dilatação fluxo-mediada..... | 36 |
| 6.9. Avaliação antropométrica..... | 37 |
| 6.10. Avaliação do consumo alimentar..... | 39 |
| 6.11. Métodos estatísticos..... | 41 |
| 7. Resultados..... | 42 |
| 7.1. Caracterização da amostra..... | 42 |
| 7.2. Resposta inflamatória sistêmica..... | 45 |
| 7.3. Função endotelial..... | 47 |
| 8. Discussão..... | 48 |
| 8.1. Aspectos gerais..... | 48 |
| 8.2. Resposta inflamatória sistêmica..... | 49 |
| 8.3. Função endotelial..... | 50 |
| 8.4. Recomendações de consumo..... | 52 |
| 8.5. Limitações..... | 54 |
| 9. Conclusão..... | 58 |
| 10. Referências..... | 59 |
| Apêndice..... | 71 |

Lista de Siglas

| | |
|---------------|--|
| AA | Ácido Araquidônico |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| AL | Ácido Linoléico |
| ALA | Ácido Alfa-Linolênico |
| ANCOVA | Análise de Covariância |
| ASC | Área de Superfície Corpórea |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| BHS | <i>Brasília Heart Study</i> |
| CA | Circunferência abdominal |
| CK-MB | Creatino-Fosfoquinase Fração MB |
| CV | Cardiovascular |
| DAC | Doença Arterial Coronariana |
| DART | <i>Diet And Reinfarction Trial</i> |
| DCV | Doença Cardiovascular |
| DF | Distrito Federal |
| DFM | Dilatação Fluxo-Mediada |
| DHA | Ácido Docosahexaenoico |
| DM | Diabete Melito |
| DNA | Ácido Desoxirribonucléico |
| DNFM | Dilatação Não Fluxo-Mediada |
| EDTA | Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético |
| EPA | Ácido Eicosapentaenoico |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FC | Frequência Cardíaca |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FEPECS | Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde |
| FEVE | Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo |
| GISSI | <i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico</i> |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| Hb | Hemoglobina |

| | |
|----------------|--|
| HBDF | Hospital de Base do Distrito Federal |
| HDL | Lipoproteína de Baixa Densidade |
| HOMA | <i>Homeostasis Model Assessment</i> |
| HOMA-2B | <i>Homeostasis Model Assessment</i> – função da célula beta |
| HOMA-2S | <i>Homeostasis Model Assessment</i> – sensibilidade à insulina |
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alta <i>Performance</i> |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IC | Insuficiência Cardíaca |
| IECA | Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina |
| IL | Interleucina |
| IM | Infarto do Miocárdio |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| IMCSST | Infarto do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST |
| LDL | Lipoproteína de Baixa Densidade |
| MS | Ministério da Saúde |
| NFκβ | Fator nuclear kappa das células do tipo beta |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| ON | Óxido Nítrico |
| PA | Pressão Arterial |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PCR | Proteína C Reativa |
| POF | Pesquisa de Orçamentos Familiares |
| PUFAs | Ácidos Graxos Poli-insaturados |
| QFCA | Questionário de Frequência de Consumo Alimentar |
| RNM | Ressonância Magnética |
| SBC | Sociedade Brasileira de Cardiologia |
| SES/DF | Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| TACO | Tabela Brasileira de Composição de Alimentos |
| VHS | <i>Video Home System</i> - Sistema Doméstico de Vídeo |
| VLDL | Lipoproteína de Muito Baixa Densidade |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Ácidos graxos poli-insaturados essenciais..... | 9 |
| Figura 2. Delineamento da Coorte <i>Brasília Heart Study</i> | 31 |

Lista de Quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Concentração dos ácidos linolênico, docosahexaenoico, eicosapentaenoico e valor total de ômega-3 em alimentos de origem animal e vegetal..... | 12 |
| Quadro 2. Quantidade de ácidos graxos poli-insaturados, docosahexaenoico e eicosapentaenoico de algumas das espécies de pescados mais consumidas no Brasil entre 2008 e 2009..... | 14 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Características demográficas, antropométricas, metabólicas e relacionadas ao Infarto do Miocárdio segundo o consumo de Ômega-3..... | 44 |
| Tabela 2. Características de consumo alimentar segundo o consumo de Ômega-3..... | 45 |
| Tabela 3. Níveis de PCR segundo o consumo de Ômega-3..... | 46 |
| Tabela 4. Regressão logística utilizando como variável dependente delta PCR maior que a mediana (2,2 mg/L)..... | 47 |
| Tabela 5. Função endotelial segundo o consumo de Ômega-3..... | 47 |

1. Resumo

O papel dos ácidos graxos ω -3 na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares tem sido muito estudado nos últimos tempos. Além do efeito benéfico na redução da mortalidade, o ω -3 exerce uma ampla gama de efeitos protetores no metabolismo de lipídeos, na pressão arterial sistêmica, na atividade elétrica cardíaca e na função endotelial, além de ter um potente efeito anti-inflamatório. Diante da ausência de dados nacionais, o presente estudo foi delineado para avaliar numa coorte prospectiva de indivíduos com infarto do miocárdio (IM), se o consumo de ω -3 no trimestre precedente ao evento, avaliado por um questionário de frequência de consumo alimentar, associa-se à resposta inflamatória sistêmica, avaliada pela proteína C reativa (PCR), e à função endotelial, avaliada pela dilatação fluxo-mediada (DFM), pós-IM. Foram incluídos 421 pacientes, todos com consumo de ω -3 proveniente exclusivamente de fonte alimentar, sendo 221 com consumo \geq a mediana (1,7g/dia) e 200 com consumo $<$ 1,7g/dia. Os resultados mostraram que os pacientes com maior consumo de ω -3 apresentaram menor elevação na PCR no 5º dia pós-IM ($p=0,005$) e melhor resposta na função endotelial ($p=0,029$), quando comparados ao grupo de menor consumo de ω -3. Concluiu-se que os pacientes que consumiam mais de 1,7g de ω -3/dia nos três meses anteriores ao IM apresentaram menor resposta inflamatória, quantificada pelos valores de PCR, e melhor função endotelial, quantificada pela DFM, no período pós-IM.

2. Abstract

The role of ω -3 fatty acids in primary and secondary prevention of cardiovascular disease has been extensively studied in recent times. Besides the beneficial effect in reducing mortality, ω -3 exerts a broad range of protective effects on lipid metabolism, systemic arterial pressure, cardiac electrical activity, endothelial function and has a potent anti-inflammatory effect. Given the absence of national data, this study was designed to evaluate in a prospective cohort of patients post myocardial infarction (MI), if the consumption of ω -3 in the three months preceding the event, evaluated by a food frequency questionnaire, is associated with systemic inflammatory response, assessed by C-reactive protein (CRP), and endothelial function, assessed by flow-mediated dilation (FMD). 421 patients were included, all with ω -3 consumption exclusively by food; 221 with intake \geq median (1.7g/day) and 200 with intake $<$ 1.7 g/day. The results showed that patients with higher consumption of ω -3 had lower CRP elevation on the 5th day post-MI ($p = 0.005$) and had better response in endothelial function ($p = 0.029$), compared with the group with the lowest consumption of ω -3. It was concluded that patients post-MI who consumed more than 1.7g of ω -3/day in the three months preceding the MI had lower inflammatory response, quantified by the values of CRP, and better endothelial function, quantified by FMD.

3. Introdução

Os ácidos graxos são uma importante fonte de energia para a maioria dos tecidos e órgãos. Enquanto os carboidratos são a principal fonte energética para o funcionamento cardíaco no período pós-prandial, os ácidos graxos são responsáveis por essa função no período de jejum. Dentre os ácidos graxos considerados essenciais para o organismo humano, está o poli-insaturado ômega-3 (ω -3) que, em última instância, pode ser convertido em eicosanoides bioativos, como por exemplo leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos, os quais têm efeitos cardiovasculares distintos, sejam atuando sobre a resposta inflamatória, agregação plaquetária, permeabilidade vascular e/ou vasodilatação, contribuindo de forma benéfica para a função cardíaca [1].

O peixe é uma das principais fontes de ω -3 na alimentação humana. Em 1976, em uma comunidade de esquimós na Groenlândia, foi demonstrado que o alto consumo de óleo de peixe estava associado à redução do risco cardiovascular (CV) [2], surgindo então o interesse no uso terapêutico do ω -3 para atenuar o risco de doença cardiovascular (DCV). Desde então, evidências provenientes de observações epidemiológicas, estudos em modelos animais, celulares e em estudos clínicos sugerem que o consumo de ω -3 exerce um efeito protetor contra a doença arterial coronariana (DAC) e suas

complicações, tais como a angina, o infarto do miocárdio (IM) e a insuficiência cardíaca (IC) [3].

Nos anos subsequentes outros estudos importantes foram realizados no âmbito da prevenção primária. Em 1985, um estudo demonstrou que a presença de uma pequena quantidade de peixe rico em ω -3 na dieta estava associada a um menor risco de mortalidade por DAC [4]. Posteriormente, em uma metanálise de coortes prospectivas constituídas por indivíduos saudáveis, foi encontrado que o hábito de comer peixes foi associado a uma redução de 15% no risco de morte por DCV, sendo que um aumento de 20g/dia no consumo de peixes foi associado a um risco 7% menor de mortalidade por DCV [5].

Posteriormente surgiram estudos avaliando a proteção CV secundária do consumo de ω -3, ou seja, o seu papel na prevenção da recorrência de eventos CV ou suas complicações após um evento isquêmico. Esse papel foi inicialmente descrito pelo estudo DART (*Diet And Reinfarction Trial*) [6], que demonstrou a redução da mortalidade em homens pós-IM que consumiam uma maior quantidade de peixes. Os resultados positivos associados ao consumo do ω -3 encontrados nesse estudo foram reforçados pelo estudo GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*) [7, 8], que também demonstrou que o tratamento com ω -3 reduziu significativamente as taxas de mortalidade, acidente vascular cerebral (AVC) e ocorrência

de eventos CV não fatais pós-IM, corroborado com estudos posteriores [9][10].

Além do efeito benéfico na redução da mortalidade, estudos demonstram que os ácidos graxos ω -3 exercem uma ampla gama de efeitos protetores no metabolismo de lipídeos e lipoproteínas [11, 12], na pressão arterial sistêmica [13, 14], na atividade elétrica cardíaca [15], na complacência arterial [16] e na função endotelial [17], além de ter um potente efeito antiagregante plaquetário e anti-inflamatório [18, 19].

Dentre todas as ações do ω -3 na atividade cardíaca, os efeitos na resposta inflamatória e função endotelial são alterações potencialmente definidoras de prognóstico no pós-IM. Até o presente momento não existem dados brasileiros disponíveis em relação ao consumo de ω -3 e seus possíveis efeitos na resposta inflamatória e na função endotelial no pós-IM. Assim, o presente estudo foi delineado para avaliar, numa coorte prospectiva de indivíduos com IM, se o consumo de ω -3 no trimestre precedente ao evento se associa à resposta inflamatória sistêmica e à função endotelial no período pós-IM.

4. Revisão

4.1. A epidemiologia da doença arterial coronariana

A DCV é responsável, juntamente com outras doenças não transmissíveis, por quase 60% da mortalidade em todo o mundo e 45% da morbidade global. Dados mundiais demonstram que aproximadamente 15 milhões de pessoas em todo o mundo morrem anualmente de DCV [20, 21], que é considerada a principal causa de morte entre as pessoas com mais de 60 anos e a segunda causa entre os indivíduos na faixa etária de 15 a 59 anos [22]. De acordo com projeções da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o ano 2020, a DCV permanecerá como causa principal de mortalidade e incapacitação [23].

Durante os últimos 30 anos, os países em desenvolvimento vêm apresentando um elevado crescimento econômico, que está desencadeando grandes mudanças no estilo de vida da população e, conseqüentemente, no seu perfil de saúde pública. Como resultado desse quadro, 80% do problema global da DCV agora ocorre nos países em desenvolvimento [24], onde mais de um bilhão de pessoas irão morrer no século XXI em decorrência dessa doença [25].

Dados do perfil de mortalidade no Brasil indicam que as doenças do aparelho circulatório já representam a primeira causa de morte por doença no país [26-30].

É importante ressaltar que a morbi-mortalidade associada à DCV a torna o maior problema de saúde pública, trazendo um alto custo financeiro para os países.

4.2. O papel da alimentação como fator de risco ou proteção cardiovascular

A inadequação alimentar [31], a obesidade [32], o tabagismo [33] e a inatividade física [34] são alguns dos fatores de risco que apresentam um grande impacto no desenvolvimento da DCV.

Em contrapartida, alguns alimentos podem oferecer diversas possibilidades de proteção ao organismo contra o desenvolvimento da DCV, contribuindo para a prevenção e atenuando a progressão da doença [35-37].

Não é uma mera coincidência que a longevidade é caracterizada, dentre outros fatores, por comportamentos alimentares específicos [38]. Em resposta ao crescente número de doenças crônicas, a OMS recomenda uma redução no consumo de gordura, sal e açúcar, bem como um aumento no consumo de frutas, vegetais, peixes, grãos integrais e nozes [39].

As orientações de consumo alimentar direcionadas à redução das taxas de DCV têm sido um dos grandes focos de pesquisas na área da saúde, especialmente por serem instrumentos de trabalho para intervenções populacionais, que são considerados de baixo custo para

os programas de saúde pública e têm um impacto populacional importante. Ressalta-se a importância dos estudos de coorte e dos estudos clínicos aleatorizados, que têm demonstrado o papel benéfico das mudanças nutricionais em grandes populações e por um longo período de tempo na incidência de DCV [40].

Vários estudos de intervenções nutricionais demonstraram a redução de DCV e mortalidade CV com a melhora do padrão alimentar, ou seja, com a redução do consumo de gordura saturada, sódio e açúcares simples, associado ao aumento do consumo de gordura monoinsaturada, grãos integrais e peixes [41-47].

4.3. Os ácidos graxos

Os ácidos graxos mais comuns na alimentação geralmente são formados por número par de carbonos e são classificados de acordo com duas características principais: número de cadeias carbônicas e número de duplas ligações entre os carbonos. Em relação ao número de cadeias carbônicas, eles são divididos em cadeia longa ($n > 12$), cadeia intermediária ($6 < n < 12$) e cadeia curta ($2 < n < 6$). Quanto às duplas ligações, eles podem ser: saturados, com apenas ligações simples entre os carbonos; monoinsaturados, com apenas uma dupla ligação entre os carbonos; e poli-insaturados, com várias duplas ligações entre os carbonos [48, 49].

No caso dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), a nomenclatura ômega refere-se à localização da primeira dupla ligação na cadeia carbônica, contada a partir do radical metil (CH₃) [50]. A Figura 1 apresenta as duas classes de ácidos graxos poli-insaturados considerados essenciais para o organismo humano: ômega-3 (ω-3) e ômega-6 (ω-6). Eles são essenciais porque não podem ser produzidas pelo metabolismo humano, devendo ser consumidos na alimentação, e são fundamentais para o crescimento, desenvolvimento e funcionamento do cérebro, coração e outros sistemas [1].

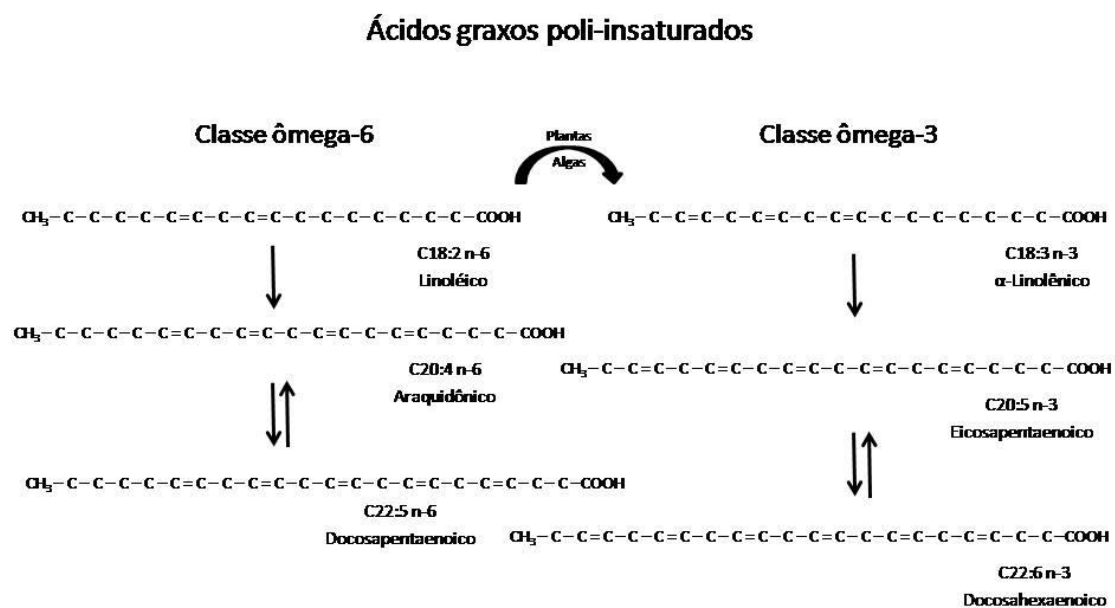


Figura 1. Ácidos graxos poli-insaturados essenciais

Fonte: adaptado de Leaf, A., J. X. Kang, et al. (2003) [51].

O mais comum dos PUFAs é o ácido linoléico ou ω -6 (AL; 18:2 n-6), encontrado no óleo de milho, amendoim e soja, que tem 18 carbonos em sua cadeia e a sua primeira dupla ligação entre os carbonos está localizada entre o sexto e o sétimo carbono contado a partir do radical metil. No organismo dos animais, incluindo os humanos, o ω -6 pode ser alongado e dessaturado por uma série de processos enzimáticos, gerando o ácido araquidônico (AA; 20:4 n-6), que por sua vez é a fonte de eicosanoides ω -6, que são resultado da oxigenação do AA pelas enzimas cicloxigenase, lipoxigenase e epoxigenase para a forma de prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas, que são potentes mensageiros celulares [51].

Nos cloroplastos das células de plantas, algas e fitoplânctons, o ω -6 pode ser dessaturado, com uma terceira dupla ligação inserida entre os carbonos 3 e 4, e transformado no ácido alfa-linolênico (ALA; 18:3 n-3), um ácido graxo da família ω -3. No metabolismo de peixes e dos homens, o ALA pode ser alongado e dessaturado, pelas mesmas enzimas que convertem o AL em AA (especialmente a enzima delta-6 dessaturase), em um análogo do AA, conhecido como ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 n-3). A eficácia dessa conversão varia consideravelmente entre os indivíduos [52], podendo atingir valores inferiores a 5% segundo alguns estudos [53, 54]. O EPA, por sua vez, pode competir com o AA pelas mesmas enzimas (cicloxigenase, lipoxigenase e epoxigenase) para formar diferentes classes de eicosanoides, os quais,

em importantes vias, podem se opor e contrabalançar os efeitos dos eicosanoides ω -6 [55]. O produto final da dessaturação da classe ω -3 é o ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6 n-3), o ácido graxo mais insaturado e de cadeia mais longa encontrado na alimentação [51]. EPA e DHA são encontrados predominantemente em óleos de peixe, e o ALA, no óleo de linhaça, soja, canola e nozes.

4.3.1. As fontes alimentares e o consumo de ômega-3

A maioria dos estudos dá enfoque ao consumo de peixes como a principal fonte de ω -3 [53]. Porém, existem outros alimentos que também contribuem para o aporte diário de ω -3, tais como carnes, ovos, cereais, leguminosas/oleaginosas, hortaliças, frutas e óleos vegetais [56]. O Quadro 1 apresenta as principais fontes de ω -3 nos alimentos.

| Alimento | ALA (mg/g) | DHA (mg/g) | EPA (mg/g) | ω-3 Total (mg/g) |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Origem animal | | | | |
| Carne bovina ¹ | 0,4 | - | - | 0,4 |
| Carne de frango ¹ | 2,5 | 0,2 | 0,2 | 2,9 |
| Leite de vaca ¹ | 0,8 | - | - | 0,8 |
| Leite de cabra ¹ | 0,4 | - | - | 0,4 |
| Ovos (galinha) ¹ | 0,5 | 1,1 | - | 1,6 |
| Peixes | | | | |
| Arenque ² | 1,3 | 11,0 | 9,1 | 21,4 |
| Bagre ³ | 1,8 | 2,2 | 1,2 | 5,2 |
| Carpa ² | 3,5 | 1,5 | 3,1 | 8,1 |
| Cavala ² | 1,1 | 7,0 | 5,0 | 13,1 |
| Salmão ² | 3,8 | 14,3 | 4,1 | 22,2 |
| Sardinha ^{1a} | 5,0 | 5,1 | 4,7 | 9,7 |
| Tilápia ² | 0,5 | 1,3 | - | 1,8 |
| Truta ² | 2,0 | 6,7 | 2,6 | 11,3 |
| Salsicha (bovina) ¹ | 0,5 | - | - | 0,5 |
| Origem vegetal | | | | |
| Cereais e Leguminosas | | | | |
| Arroz ² | 0,1 | - | - | 0,1 |
| Arroz (parboilizado) ² | 0,2 | - | - | 0,2 |
| Aveia ¹ | 1,1 | - | - | 1,1 |
| Ervilha ² | 0,3 | - | - | 0,3 |
| Feijão ² | 1,1 | - | - | 1,1 |
| Lentilha ² | 0,4 | - | - | 0,4 |
| Milho ² | 1,8 | - | - | 1,8 |
| Soja ² | 6,0 | - | - | 6,0 |
| Frutas | | | | |
| Abacate ¹ | 1,3 | - | - | 1,3 |
| Banana ¹ | 0,3 | - | - | 0,3 |
| Mamão ¹ | 0,3 | - | - | 0,3 |
| Manga ¹ | 0,1 | - | - | 0,1 |
| Morango ¹ | 0,7 | - | - | 0,7 |
| Hortaliças | | | | |
| Agrião ¹ | 1,8 | - | - | 1,8 |
| Alface ¹ | 0,9 | - | - | 0,9 |
| Brócolis ¹ | 1,1 | - | - | 1,1 |
| Beldroega ¹ | 4,1 | - | - | 4,1 |
| Couve ¹ | 1,8 | - | - | 1,8 |
| Couve-flor ¹ | 1,7 | - | - | 1,7 |
| Espinafre ¹ | 1,3 | - | - | 1,3 |
| Hortelã ¹ | 2,0 | - | - | 2,0 |
| Óleos | | | | |
| Canola | 93,0 | - | - | 93,0 |
| Linhaça | 533,0 | - | - | 533,0 |
| Milho | 11,6 | - | - | 11,6 |
| Oliva | 7,60 | - | - | 7,60 |
| Soja | 68,0 | - | - | 68,0 |

Quadro 1. Concentração dos ácidos linolênico, docosahexaenoico, eicosapentaenoico e valor total de ômega-3 em alimentos de origem animal e vegetal

¹ Alimento fresco/cru; ² Cozido; ³ Grelhado; ^a enlatada com óleo de soja; ALA = Ácido alfa-linolênico; DHA = Ácido Docosahexaenoico; EPA = Ácido Eicosapentaenoico.

Fonte: adaptado de De Lorgeril and Salen (2002); Martin et al. (2006) [57, 58].

No Brasil não existem dados populacionais pormenorizados de consumo alimentar de todos os alimentos fonte de ω -3. Os dados existentes contemplam apenas o consumo de peixes (de forma genérica) e representam o consumo indireto, baseado no orçamento familiar gasto com cada alimento para consumo doméstico, excluindo-se o detalhamento dos alimentos consumidos fora da residência (fato fortemente crescente nas últimas décadas). Dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) de 2008-2009 mostraram que o consumo de peixes frescos e suas preparações está abaixo de 10 Kg/ano *per capita* ou aproximadamente 23,4g/dia/pessoa e de óleos e gorduras aproximadamente 6,8g/dia/pessoa, entre a população com mais de 10 anos de idade [59]. A pesquisa não abordou o tipo de óleo utilizado e o consumo detalhado de outros alimentos fonte de ω -3 (nozes e linhaça, por exemplo). Apesar das variações entre os dados de abrangência nacional, obtidos por meio de diferentes métodos, o consumo de pescado no Brasil está aquém do recomendado pela OMS, que é de pelo menos 12 kg *per capita* por ano [60].

No Quadro 2 estão detalhadas as quantidades de ácidos graxos PUFA's (ω -3 e ω -6), EPA e DHA, quantificados com dados nacionais, nas espécies de peixes mais consumidas no Brasil [61].

| Pescado | Fonte | Ácidos graxos PUFAs (ω -3 e ω -6) (mg/g) | DHA (mg/g) | EPA (mg/g) |
|-----------------------------|--------------|---|---------------|---------------|
| Bacalhau fresco | Água salgada | 2,0 | 0,6 | 0,2 |
| Camarão fresco | Água salgada | 2,0 | - | 0,8 |
| Corvina fresca | Água salgada | 1,0 | 0,4 | 0,3 |
| Merluza fresca ou congelada | Água salgada | 4,0 | 1,1 | 0,3 |
| Pescada fresca | Água salgada | 9,0 | 4,3 | 1,8 |
| Sardinha em conserva | Água salgada | 119,0 | 4,6 | 4,4 |
| Sardinha fresca | Água salgada | 2,0 | 0,6 | 0,3 |
| Tucunaré fresco | Água doce | 4,0 | 1,2 | - |

Quadro 2. Quantidade de ácidos graxos poli-insaturados, docosahexaenoico e eicosapentaenoico de algumas das espécies de pescados mais consumidas no Brasil entre 2008 e 2009

DHA = Ácido Docosahexaenoico; EPA = Ácido Eicosapentaenoico; PUFAs = Poli-insaturados.
 Fonte: adaptado de Sartori, A. G. d. O. and R. D. Amancio (2012) [61].

4.3.2. O ômega-3 e os efeitos cardiovasculares

a) Eventos cardiovasculares e mortalidade

No final dos anos 70 e início dos anos 80, epidemiologistas observaram uma baixa taxa de mortalidade entre os esquimós nativos do Alasca e Groenlândia, que habitualmente consomem uma grande quantidade de peixes [2, 62]. O mesmo fenômeno também foi observado em uma população de japoneses [63]. Com base nesses estudos ecológicos, aprofundaram-se os trabalhos que relacionaram o consumo de peixes e a redução da taxa de mortalidade por DCV.

Em 1985, um estudo demonstrou que uma pequena quantidade de peixe na dieta estava associada a um menor risco de mortalidade por DAC [4]. Posteriormente, em uma metanálise de coortes prospectivas constituídas por pacientes saudáveis, foi encontrado que o hábito de comer peixes uma vez por semana, se comparado a menos de uma vez por mês, foi associado a uma redução de 15% no risco de

morte por DCV, sendo que um aumento de 20g/dia no consumo de peixes foi associado a um risco 7% menor de mortalidade por DCV [5]. De forma semelhante, uma metanálise recente demonstrou que um incremento de 100g/semana no consumo de peixes está associado a uma redução de 5% na ocorrência de síndromes coronarianas agudas [64].

Estudo recente demonstrou que a utilização de 1g de ω -3/dia nos 90 dias pós-IM, mais particularmente dentro dos primeiros 14 dias, oferece uma proteção adicional para todas as causas de mortalidade, independente dos tratamentos que estejam associados, tais como revascularização miocárdica ou tratamento medicamentoso [9]. Adicionalmente outros estudos demonstraram o efeito do ω -3 também na redução de eventos CV não fatais em pacientes com DAC pré-existente [10].

Fortes evidências mostram que o consumo de peixe e ω -3 está associado a menor mortalidade por DAC na população em geral [65] e em pacientes com DCV prévia [66], minimizando inclusive o desenvolvimento da IC [67, 68].

Muitos estudos demonstraram que os efeitos CV benéficos associados ao consumo do ω -3 foram desencadeados pelo consumo de EPA e DHA. Estudos ecológicos [2, 63], de coorte prospectiva [4, 69-71] e de intervenção [6, 7, 42, 72] demonstraram que um elevado consumo de EPA e DHA foi associado à redução da mortalidade CV.

Uma metanálise de estudos clínicos randomizados composta por pacientes com DCV prévia demonstrou que a suplementação com EPA e DHA reduziu as mortes cardíacas em 20% [73]. Do ponto de vista clínico, evidências mostraram que o consumo superior a 250mg/dia de EPA e/ou DHA reduzem em 36% o risco de DAC [66].

Existem menos evidências em relação ao efeito protetor do ALA, bem como estudos clínicos randomizados [74-76], porém uma metanálise de coortes prospectivas demonstrou que o risco para DAC fatal foi 21% menor em indivíduos que consumiam uma elevada quantidade de ALA, se comparados ao grupo de menor consumo [77]. Um estudo de caso-controle realizado na Costa Rica mostrou que os níveis de ALA incorporados ao tecido adiposo estavam inversamente associados ao risco de IM não-fatal, não apresentando benefícios adicionais com a utilização de uma dose superior a 1,79g de ALA/dia [78]. Outro estudo de caso-controle realizado com idosos, que avaliou indiretamente o consumo de PUFAs pela dosagem plasmática, demonstrou uma tendência do ALA em reduzir o risco de doença isquêmica fatal [79].

Embora escassos, os estudos que compararam a atuação individual de ALA, EPA e DHA nas ações de proteção CV demonstraram, de uma forma geral, semelhanças entre eles, eventualmente um deles tendo mais impacto que o outro [80-82].

b) Arritmias cardíacas

As arritmias ventriculares são a maior causa de morte súbita em pacientes pós-IM [83]. Vários estudos sugerem que o consumo de ω -3 exerce um efeito protetor CV, prevenindo arritmias [53, 84, 85], especialmente pós-IM [86]. Os mecanismos mais prováveis seriam pelas propriedades antiarrítmicas do ALA [87], EPA e DHA [1]. Foi demonstrado que baixas doses de ω -3 reduziram os eventos de arritmia ventricular seguidas de IM fatal em pacientes pós-IM portadores de Diabetes Melito (DM), mas não reduziram os eventos de IM fatal isolado [88].

Estudos de intervenção clínica e em animais demonstraram que o ω -3 está associado à prevenção das arritmias cardíacas pós-IM, mesmo que não haja recorrência de eventos isquêmicos [8, 89].

O ω -3 altera a função eletrofisiológica de maneira a reduzir a vulnerabilidade à fibrilação ventricular [15, 90]. Possivelmente o mecanismo de ação do ω -3 ao prevenir as arritmias seja baseado na inibição dos canais de sódio [91-93] e cálcio [94, 95], bem como na estabilização elétrica dos cardiomiócitos [51]. Reconhecidamente o ω -3 induz mudanças na composição de ácidos graxos dos fosfolipídios nas membranas das células miocárdicas [51, 87, 96], alterando sua fluidez e funcionalidade, o que pode afetar os processos de transporte celular, transdução de sinais ou atividade enzimática, levando a alterações na função cardíaca [97]. Outra hipótese é que o ω -3 pode diminuir o consumo de oxigênio pelo miocárdio, garantindo assim a energia para

a manutenção dos potenciais transmembrana, possivelmente levando a uma redução na suscetibilidade à arritmia [98].

O DHA tem sido demonstrado como o ω -3 que teria um potencial maior de ser acumulado na membrana dos cardiomiócitos, se comparado ao EPA, o que poderia conferir um efeito diferenciado na estabilização da membrana, modificando as propriedades físicas, elétricas e químicas, e tendo um efeito diferenciado nos canais iônicos [99, 100]. Porém, outros estudos em animais experimentais sugerem que o ALA, o EPA e o DHA têm efeitos similares antiarrítmicos por atuarem em conjunto nos canais de sódio, cálcio e potássio [87].

Embora os mecanismos pelos quais o ω -3 exerça seu efeito antiarrítmico devam ser melhor elucidados, sejam eles nos canais iônicos cardíacos, no sistema nervoso autonômico ou na produção local de eicosanoides pró e antiarrítmicos [58], é consenso que o ω -3 tem um efeito cardioprotetor em pacientes com DAC estável [101, 102].

c) Pressão arterial, reatividade vascular e função endotelial

Nas últimas décadas tem sido demonstrado que o endotélio não é uma camada inerte que cobre a superfície dos vasos. Ele pode, inclusive, ser considerado um órgão que produz substâncias e interage ativamente com a circulação sanguínea e com os tecidos subjacentes. Um endotélio saudável é capaz de inibir a adesão de plaquetas e

leucócitos à superfície vascular e manter o equilíbrio entre atividade fibrinolítica e trombótica [103].

As anormalidades funcionais do endotélio precedem o desenvolvimento da placa aterosclerótica, mas estudos recentes mostram o papel inflamatório do endotélio em todos os estágios da aterosclerose: início, progressão e complicação da placa avançada [104, 105]. Eventos CV agudos podem ser desencadeados por uma disfunção endotelial, que reflete o desbalanço entre a vasoconstrição e a vasodilatação [106]. Por outro lado, a disfunção endotelial pode ser também ocasionada ou exacerbada pelo IM e influenciará acentuadamente seu prognóstico clínico. Novos estudos têm ressaltado a importância do endotélio íntegro na evolução clínica pós-IM, demonstrando, por exemplo, que a preservação da função endotelial na área infartada está associada a uma maior recuperação da função ventricular esquerda [107].

Existem vários mecanismos pelos quais o ω -3 pode influenciar a função vascular, incluindo a supressão de prostaglandinas vasoconstritoras, estimulando a produção de óxido nítrico (ON), reduzindo a noradrenalina plasmática, alterando o fluxo de cálcio e aumentando a fluidez da membrana [17, 108].

Estudos demonstraram o efeito benéfico direto do consumo de ω -3 também na pressão arterial (PA) [14], porém, não confirmados em ensaios maiores [109, 110]. Uma metanálise com 36 estudos clínicos

randomizados demonstrou que a suplementação de óleo de peixe (em uma dose média de 3,7g/dia) mostrou reduzir a pressão arterial sistólica (PAS) em 3,5mmHg e a pressão arterial diastólica (PAD) em 2,4mmHg [111]. Os possíveis mecanismos propostos para essa ação seriam a redução do tônus adrenérgico e da resistência vascular sistêmica [112].

d) Lipídeos plasmáticos

A modificação dos lipídeos plasmáticos representa o maior mecanismo de ação antiaterogênica do ω -3. Estudos em animais e em humanos têm demonstrado a redução de aproximadamente 20-30% dos níveis de triglicérides plasmáticos, tendo como mecanismo primário a supressão da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade carreadora de colesterol (VLDL-colesterol) hepática e com pouco efeito nos níveis de Lipoproteína de Baixa Densidade carreadora de colesterol (LDL-colesterol) e Lipoproteína de Alta Densidade carreadora de colesterol (HDL-colesterol) [11, 12, 72, 113, 114].

Uma acentuada redução dos quilomícrons pós-prandiais e remanescentes também foi descrita após o consumo de ω -3, sendo demonstrado que o ω -3 acelera a degradação de quilomícrons por facilitar a atividade da lipoproteína lipase mediadora da lipólise [115-117].

Alguns estudos demonstraram que o ω -3 reduziu a ligação do LDL aos receptores de fibroblastos e reduziu a captação do LDL pelos macrófagos, levando a uma menor peroxidação lipídica [118, 119].

O consumo de ω -3 em terapia combinada com o uso de estatinas demonstrou efeitos benéficos adicionais no perfil lipídico de pacientes hiperlipidêmicos, com uma redução de colesterol total, triglicérides, LDL e apolipoproteína-B [120], além de um aumento de HDL [121], quando comparado à monoterapia com estatinas. A associação de ω -3 com a terapia combinada de estatinas e fibratos também demonstrou um efeito adicional na redução de triglicérides em pacientes diabéticos [122, 123]. Adicionalmente, o ω -3 parece não ter interação medicamentosa com os medicamentos comumente usados na prevenção e tratamento da DAC [90].

e) Inflamação

O consumo alimentar de ω -3 parece ser efetivo no aumento do ω -3 nas membranas das células miocárdicas, reduzindo a produção local de tromboxanos pró-inflamatórios [87] e a circulação de citocinas pró-inflamatórias no tecido miocárdico [124] no pós-IM.

EPA e DHA possuem propriedades anti-inflamatórias também por inibir as múltiplas cascatas inflamatórias [125], reduzindo a oxidação de LDL *in vitro* [126] e a formação de radicais livres pelos cardiomiócitos [90].

Além dos efeitos na arritmia cardíaca e na aterosclerose [6, 7, 42, 127], os ácidos graxos podem ter um papel relevante no remodelamento cardíaco pós-isquemia. Esse é um ponto crítico, visto que o tamanho da área infartada é o maior determinante do remodelamento cardíaco, o que é fator causal no desenvolvimento de complicações CV, tais como redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e arritmia ventricular fatal, que são as principais causas de morte cardíaca em humanos [128]. Um estudo realizado em ratos demonstrou que um maior consumo de ω -3 resultou em uma menor extensão da área isquêmica resultante do IM [128]. A principal justificativa apontada pelos autores foi a de que o ω -3 atuou inibindo a ação do AA, que está presente nas complicações CV e é provavelmente o responsável pelo dano celular após o remodelamento cardíaco [129]. Grande quantidade de metabólitos do AA tem sido encontrada no miocárdio após uma isquemia [130, 131] e tem um potente efeito pró-inflamatório por ser um precursor de leucotrienos pró-inflamatórios, o que leva a um aumento nas desordens inflamatórias, incluindo as complicações ateroscleróticas e a morte súbita [105]. O ômega-3 inibe o alongamento e a dessaturação do ácido linoléico (18:2 n=6, ômega-6) em AA, levando a uma redução no dano celular durante o remodelamento cardíaco [105, 130-132]. Estudos experimentais sugerem que um regular consumo de ω -3 é efetivo na prevenção dos danos causados pela isquemia do miocárdio [133].

Estudos transversais e de coorte demonstraram que o consumo de ω -3 está associado a menores níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, dentre eles as moléculas de adesão e a Proteína C reativa (PCR) [134, 135].

Além disso, ao ω -3 também é atribuída a função de ser um potente agente antiplaquetário [136], pois foi demonstrado que ele pode reduzir a resposta inflamatória por inibir a adesão de macrófagos e monócitos e diminuir a produção do tromboxano A₂, que induz a adesão plaquetária e a vasoconstrição [137]. Proteínas semelhantes ao fator de crescimento plaquetário também são suprimidas pelo ω -3, que pode atenuar a proliferação de células endoteliais [138, 139].

Outra possível explicação para a ação anti-inflamatória do ω -3 seria a sua participação na modulação da expressão gênica, reduzindo, por exemplo, a expressão dos genes da interleucina-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β e molécula de adesão endotelial [140, 141].

f) Aterosclerose

Estudos experimentais têm demonstrado que o ω -3 contribui para estabilizar a placa aterosclerótica por meio de vários mecanismos, que incluem as propriedades anti-inflamatórias (redução da produção de prostaglandinas e leucotrienos inflamatórios), inibição da lipoproteína lipase na placa aterosclerótica, absorção seletiva do LDL-colesterol e inibição de fatores de transcrição, tais como o gene do Fator nuclear

kappa das células do tipo beta (NF- κ B), que está relacionado ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, metaloproteinases da matriz extracelular e quimiocinas [142, 143]. Foi demonstrado também que o ω -3 afeta os marcadores homeostáticos da aterosclerose, tais como as trombomodulinas e o fator de Von Willebrand [144].

Suplementos de ω -3 têm-se demonstrado efetivos na redução da progressão das lesões ateroscleróticas em humanos. Em pacientes com coronárias comprometidas que foram selecionados para receber 1,5g/dia de óleo de peixe ou placebo, foi demonstrado que aqueles que consumiram óleo de peixe tiveram menos progressão da lesão ou mesmo regressão após 2 anos [145]. Outros autores também demonstraram uma menor incidência de reestenose em pacientes pós-angioplastia [146]. Vários mecanismos podem estar envolvidos, tais como a supressão dos fatores de crescimento celular e a inibição da progressão de células musculares lisas, redução da infiltração de macrófagos na parede do vaso, atenuação da produção de citocinas e interleucinas e a estimulação do ON [147, 148]. Alguns estudos demonstraram que o ALA pode desacelerar a formação e a calcificação da placa aterosclerótica [149, 150], além de ter um papel importante na estabilização da placa já existente [151].

4.3.3. Recomendações de consumo de ômega-3

Os ácidos graxos ω -3 fazem parte da alimentação dos homens há cerca de 2 a 4 milhões de anos, tempo em que os genes humanos vem se adaptando ao meio ambiente, inclusive aos hábitos alimentares [152]. Embora seja conhecido o efeito benéfico do consumo de ω -3 nas doenças CV, a recomendação exata de consumo, o tempo e as melhores fontes (alimentação x suplementação, modo de preparo e outros) ainda permanecem incertos.

Estudos de coorte demonstraram que doses pequenas de ω -3 são suficientes para reduzir o risco CV [5, 77, 153]. Alguns autores acreditam que uma dose de 1g de ω -3/dia seja efetiva [10], ou seja, o consumo de pelo menos 2 porções de peixe rico em ω -3 por semana [154]. Outros autores também afirmam que as mudanças celulares benéficas ocasionadas pelo consumo de ω -3, bem como os benefícios anti-inflamatórios e antiaterogênicos, podem levar um certo tempo para se estabelecer [10], pois alguns estudos e metanálises que incluíram pacientes com seguimento inferior a um ano falharam em detectar algum benefício clínico relacionado ao ω -3 [72]. Além disso, não está claro se a suplementação tem os mesmos efeitos de uma intervenção no consumo alimentar, pois vários estudos demonstraram uma heterogeneidade de resultados nesse sentido [155], especialmente demonstrando que os benefícios podem ser obtidos da própria alimentação, sem a necessidade de suplementos [156] e também que

a suplementação parece não ter efeitos benéficos adicionais em pacientes que consomem peixes regularmente em sua alimentação [157].

Com as recentes pesquisas, a Associação Americana de Cardiologia (*American Heart Association - AHA*) recomenda que todos os indivíduos, jovens e adultos, devam consumir pelo menos 2 refeições com peixes ricos em ω -3 por semana (equivalente a aproximadamente 1g de ω -3/dia), o que significa uma recomendação preventiva para toda a população [158]. Para aqueles que tem uma história familiar ou pessoal de DAC, a recomendação é de 600mg de EPA associado a DHA/dia. Se houver caso de morte súbita na família, a suplementação deve ser aumentada para 1 a 2g de EPA associado a DHA [51]. A Sociedade Européia de Cardiologia (*European Society of Cardiology - ESC*) e outras sociedades nacionais de cardiologia também convergem na recomendação de 1g de ω -3/dia para pacientes pós-IM para a prevenção secundária [159-161]. De acordo com o FDA (*Food and Drug Administration*) um consumo de até 3,5g de óleo de peixe/dia seria seguro para o consumo humano.

A sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) não faz nenhuma recomendação quantitativa de consumo de ω -3 na prevenção primária, porém, sinaliza a importância de pelo menos duas refeições a base de peixe/semana para diminuição de risco CV, e a suplementação de 1g de ω -3/dia para pacientes com alto risco CV ou

pós-IM como sendo fortes determinantes dos benefícios associados ao consumo [162].

4.4. Justificativa do estudo

Embora vários estudos tenham demonstrado os benefícios do aumento do consumo de ω -3 na redução de eventos CV, outros falharam em demonstrar esses resultados [157, 163, 164], inclusive em pacientes pós-IM com doses de medicações otimizadas [165]. Essa discrepância de resultados entre os estudos pode estar relacionada a vários fatores: diferentes métodos utilizados para avaliar o consumo alimentar [70] ou para classificar os desfechos finais [166] e às diferentes características básicas das populações estudadas (gênero, idade e história familiar de DCV). Alguns estudos demonstraram que apenas os indivíduos de alto risco CV [166] ou que tinham um consumo prévio muito baixo de ω -3 (<0,3g/dia) apresentaram os efeitos benéficos CV associados ao aumento do consumo de ω -3 [164].

Em outra análise, alguns estudos demonstraram que houve uma maior redução de mortalidade em pacientes de alto risco e uma maior redução de eventos CV não fatais em pacientes de risco moderado, também não tendo sido capaz de avaliar a dose-resposta adequada de ω -3 [10]. De acordo com alguns estudos, chegou-se à conclusão que o efeito CV positivo de baixas doses de ω -3 é difícil de ser comprovado,

especialmente entre pacientes pós-IM que recebem um cuidado clínico otimizado [167].

Adicionalmente, até o presente momento não existem dados nacionais disponíveis em relação ao consumo de ω -3 e seus possíveis efeitos na resposta inflamatória e função endotelial no pós-IM.

5. Objetivos

5.1 Primário

Investigar a influência do consumo de ω -3 na resposta inflamatória e vasomotora arterial sistêmica pós-IM.

5.2 Secundários

Investigar a influência do consumo de ω -3 sobre:

- a) a evolução clínico-laboratorial pós-IM;
- b) as características de consumo alimentar.

6. Métodos

6.1. Casuística

A população estudada é composta de participantes da Coorte *Brasília Heart Study* (BHS). Nesta coorte, pacientes consecutivos com Infarto do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IMCSST) ao eletrocardiograma atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) desde junho de 2006 foram arrolados. Foram considerados critérios de inclusão: (i) menos de 24 horas desde o início dos sintomas de IM, (ii) supradesnivelamento do segmento ST, (iii) comprovação de necrose miocárdica pela elevação da Creatino-Fosfoquinase Fração MB (CK-MB) e troponina, e (iv) ausência de dificuldades cognitivas que impossibilitassem a resposta verbal aos questionários. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), sob protocolo número 130/2006. Todos os pacientes admitidos no estudo foram previamente instruídos sobre os procedimentos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a Declaração de Helsinque e a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

6.2. Delineamento do estudo

Conforme a Figura 2, o estudo foi realizado em uma coorte prospectiva na qual a avaliação nutricional, antropométrica e de

consumo alimentar, e a sua associação com os desfechos clínicos foram delineados.

Delineamento

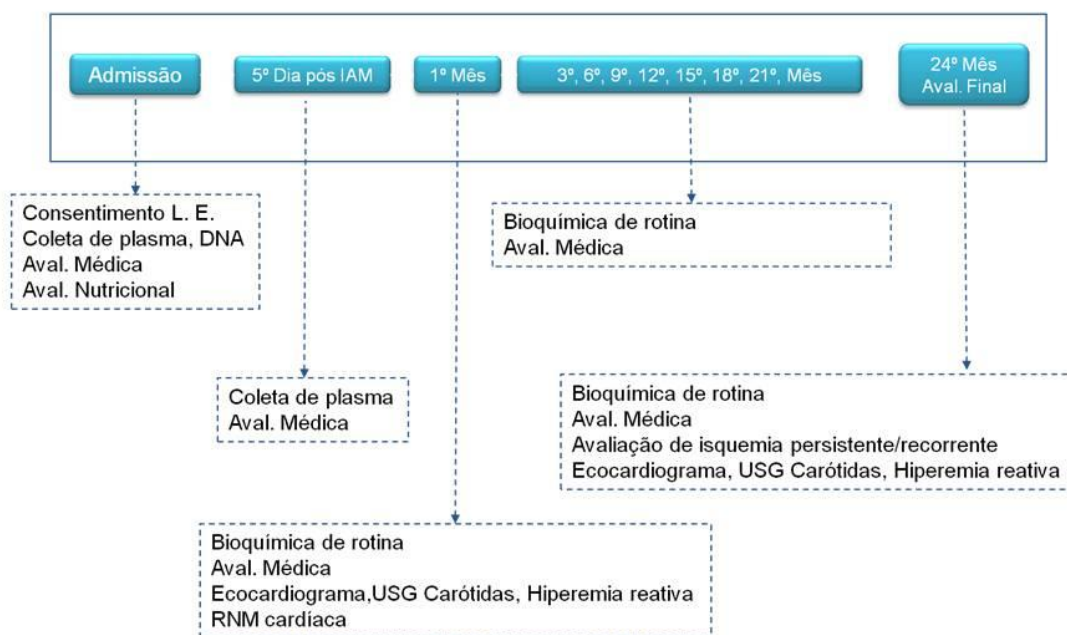


Figura 2. Delineamento da Coorte Brasília Heart Study

Aval. = Avaliação; DNA = Ácido Desoxirribonucleico; IAM = Infarto Agudo do Miocárdio; L.E. = Livre e esclarecido; RNM = Ressonância Nuclear Magnética; USG = Ultrassonografia.

6.3. Avaliação clínica

Na avaliação admissional foram realizadas: (i) avaliação antropométrica e de consumo alimentar, (ii) avaliação clínica e (iii) coletas de sangue para análises bioquímicas.

Na admissão e no quinto dia de internação foi colhido sangue e centrifugado em Ácido Etilendiamino Tetra-Acético (EDTA) para a separação do plasma e dos leucócitos, para extração do Ácido

Desoxirribonucléico (DNA). Nas visitas diárias, foram levados em consideração: o estadiamento clínico conforme classificação de Killip, as medicações utilizadas e o surgimento de eventos isquêmicos recorrentes.

6.4. Análises bioquímicas

Após coleta, o sangue foi centrifugado em EDTA a 5° C, 4500 rpm por 15 minutos para separação do plasma e dos leucócitos. Amostras de plasma e dos leucócitos foram congeladas a -80° C para posterior análise. Numa alíquota das amostras colhidas, foram dosados colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), triglicérides (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA) e HDL colesterol (HDL colesterol sem pré-tratamento, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA). O LDL colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald. Além destes, também o foram: glicose (Glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), insulina (por eletroquimioluminescência, Roche Diagnostics, Mannheim, USA), peptídeo-C (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) e hemoglobina glicada, que foi determinada por cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC), por método comercialmente disponível (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA).

A secreção e a sensibilidade à insulina foram estimadas através de software gratuito e disponível desenvolvido pela Universidade de

Oxford (The HOMA Calculator© versão 2.2; The University of Oxford 2004, Oxford, Reino Unido). O *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) 2ª edição (HOMA2) foi utilizado para estimar a função da célula beta pancreática (%B) – HOMA2B, determinado com base no peptídeo-C – e a sensibilidade à insulina (%S) – HOMA2S, determinado com base na insulina plasmática–, no estado basal, em jejum. [168].

A PCR foi determinada por método de alta sensibilidade, a imunonefelometria (Cardiophase, Dade Behring, Marburg, EUA).

6.5. Tratamento intra-hospitalar

Avaliação médica e análises das amostras de sangue foram realizadas na admissão hospitalar. Os tratamentos realizados foram integralmente decididos pelo médico da unidade de emergência, sem qualquer influência dos pesquisadores.

6.6. Acompanhamento e tratamento ambulatorial

Trinta dias após o evento coronariano, os pacientes retornaram para avaliação médica e orientação terapêutica no ambulatório; realizaram o ecocardiograma e a ressonância magnética (RNM) cardíaca. A dose de estatina prescrita foi ajustada para reduzir o LDL colesterol para um nível abaixo de 100mg/dL ou para atingir a dose máxima. A adição de ezetimiba ou fibratos foi utilizada quando necessário para atingir a meta do LDL colesterol ou para aumentar o

nível de HDL colesterol para um nível acima de 40mg/dL ou triglicérides inferiores a 150mg/dL.

Foram realizadas orientações gerais quanto ao estilo de vida, alimentação, tabagismo, atividade física e controle do peso corporal para todos os pacientes. As prescrições médicas no acompanhamento dos pacientes também incluíram captopril ou losartana para hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou para pacientes com FEVE <40%, metformina e glibenclamida para o controle glicêmico; aspirina 100mg/dia associada a clopidogrel 75mg/dia para pacientes submetidos à angioplastia coronária percutânea; e terapia anti-isquêmica quando clinicamente indicado (propranolol e dinitrato de isossorbida, isoladamente ou em combinação).

6.7. Avaliação da hiperemia reativa

A função endotelial foi estudada em todos os participantes aproximadamente no trigésimo dia pós-IM. Para isso foi utilizada a avaliação da vasodilatação fluxo-mediada dependente do endotélio (DFM) e a vasodilatação não dependente do endotélio (DNFM), na artéria braquial esquerda por ultrassonografia de alta resolução não invasiva. Os exames foram realizados sempre no início da manhã (8h e 8h30), em sala com controle de luminosidade e temperatura, em equipamento da marca Philips, modelo IE 33 e transdutor linear de 3-9 MHz. Todos os participantes estavam em jejum de doze horas, com

medicações vasoativas suspensas 48 horas antes, não estavam no período menstrual para as mulheres, e nas 24 horas anteriores ao exame não fizeram exercícios, não ingeriram alimentos com cafeína, alto teor de gordura ou vitamina C e não fumaram.

O paciente permaneceu em repouso (em posição supina) por 10 minutos até o início do exame. Os ciclos cardíacos foram monitorizados simultaneamente por eletrocardiografia acoplada ao equipamento. Imagens bidimensionais da artéria braquial foram obtidas em eixo longitudinal, aproximadamente dois centímetros acima da fossa antecubital. Quando as primeiras imagens em repouso foram adquiridas, a pele foi marcada para que todas as obtenções a partir daí fossem feitas no mesmo local. Antes de qualquer registro definitivo, os parâmetros foram ajustados para melhorar a definição das imagens, sem mais alterações no curso do exame. O fluxo sanguíneo foi analisado colocando-se a amostra-volume do Doppler pulsado no centro da artéria braquial, com angulação corrigida e apropriada ($\hat{\text{a}}\text{ngulo} \leq 60^\circ$).

A hiperemia reativa (DFM) foi induzida pela insuflação de manguito acoplado a manômetro de mercúrio no antebraço esquerdo, 50mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente. Após cinco minutos, a pressão do manguito era liberada e a variação do fluxo local registrada nos primeiros 15 segundos da hiperemia reativa e as imagens bidimensionais durante os dois minutos seguintes.

Após essa sequência, o paciente permanecia em repouso por mais 10 minutos para a recuperação do vaso. Uma segunda aquisição de imagens da artéria braquial foi obtida após a administração de 0.4mg de nitroglicerina spray sublingual, e a imagem bidimensional da artéria braquial (DNFM) foi gravada em sistema doméstico de vídeo (VHS - *Video Home System*) continuamente por 4 minutos. A dilatação máxima do diâmetro do vaso foi medida entre o terceiro e quarto minuto da gravação.

6.8. Avaliação da dilatação fluxo-mediada

Todos os exames foram gravados em VHS e analisados posteriormente por um único observador, sem conhecimento de qualquer detalhe clínico dos pacientes. Os diâmetros luminais da artéria braquial foram medidos no momento do pico da onda R do ciclo cardíaco (final da diástole), correspondendo à distância entre a superfície médio-intimal da parede anterior e a superfície lúmen-intimal da parede posterior da artéria, numa linha perpendicular às paredes do vaso. Foram obtidas 3 medidas na fase basal (em repouso, antes da interrupção do fluxo - D1) e 3 durante a hiperemia reativa (D2). Calculou-se a média dos diâmetros de cada fase (D1 e D2) e a DFM foi obtida pela fórmula: $DFM = \frac{D2 - D1}{D1}$, expressa em percentual.

6.9. Avaliação antropométrica

Na avaliação nutricional segundo a antropometria foram avaliados peso, altura, circunferência abdominal (CA) e pregas cutâneas (tricipital, bicipital, supra-ílica e subescapular), obtidos por alunos previamente treinados para os procedimentos padronizados descritos a seguir. O peso foi aferido com a utilização de uma balança digital portátil (MS 160, Marte Balanças e Aparelhos de Precisão, São Paulo, SP), com o indivíduo posicionado em pé, no centro da balança, sem sapatos e com a menor quantidade de vestimenta possível. A altura foi mensurada com o indivíduo em pé, com a linha da visão perpendicular ao corpo, sem sapatos, com os calcanhares juntos e o peso distribuído em ambos os pés, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo, utilizando-se o antropômetro. A partir dos dados de peso e altura foi obtido o índice de massa corporal (IMC) em Kg/m², calculado pelo peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado, e classificado de acordo com a recomendação da OMS [169]. A área de superfície corpórea (ASC) foi calculada pela fórmula: $ASC (m^2) = 0,007184 \times (Altura (cm))^{0,725} \times (Peso (kg))^{0,425}$ [170]. A CA foi medida com o paciente em pé, utilizando uma fita métrica não extensível, que circundou o indivíduo no ponto médio entre a última costela e a crista ílica, cuja leitura foi realizada no momento da expiração. Para classificação de risco CV foi utilizada a recomendação da OMS [169].

As pregas cutâneas foram avaliadas em triplicata, do lado direito do corpo, com a utilização de um adipômetro (WCS Plus[®], Cardiomed, Curitiba, PR) para o cálculo do percentual de gordura corporal segundo o método de Durnin e Womersley [171]. Nessa técnica, a composição corporal é estimada utilizando-se a somatória de quatro pregas cutâneas: bicipital, tricipital, subescapular e supra-ílica. Para a obtenção da prega cutânea tricipital, o braço direito estava flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°, onde foi localizado e marcado o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Após este passo, foi solicitado ao indivíduo que ficasse com o braço estendido ao longo do corpo com a palma da mão voltada para a coxa, sendo separada levemente a prega do braço, desprendendo-a do tecido muscular e aplicado o adipômetro formando um ângulo reto. Para a prega cutânea bicipital, o indivíduo deveria estar com a palma da mão voltada para frente, onde foi marcado o local da medida (1 cm acima do local marcado para a prega tricipital), foi segurada a prega verticalmente e aplicado o adipômetro em ângulo reto com a prega. Para a obtenção da prega cutânea subescapular, foi marcado o local logo abaixo do ângulo inferior da escápula, levantada a prega 1 cm abaixo desse ângulo de tal forma que se pudesse observar um ângulo de 45° entre esta e a coluna vertebral, aplicando-se o adipômetro em ângulo reto com a prega, estando o indivíduo com os braços e ombros relaxados. A prega cutânea supra-ílica foi coletada formando-se na

linha média axilar, com o dedo indicador logo acima da crista-íliaca, na posição diagonal, aplicando-se o adipômetro também em ângulo reto com a prega [172].

Para a avaliação de adequação do percentual de gordura corporal segundo gênero e idade foi utilizada a classificação de Pollock e Wilmore [173].

6.10. Avaliação do consumo alimentar

A coleta de dados de consumo alimentar foi realizada por alunos previamente treinados para os procedimentos padronizados descritos a seguir. Foi utilizado um questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA) semi-quantitativo desenvolvido para a população adulta do Distrito Federal (DF) [174], adaptado e validado para a população em estudo (Apêndice). Neste questionário, o indivíduo relatou como foi o seu consumo dos alimentos em questão durante os últimos noventa dias. O questionário avaliou o consumo alimentar de 62 itens alimentares, divididos em 10 grupos: a) leite e derivados; b) ovos e carnes; c) óleos; d) petiscos e enlatados; e) cereais e leguminosas; f) hortaliças e frutas; g) sobremesas e doces; h) bebidas; i) produtos *diet* e *light*; j) temperos. O item temperos avaliava as quantidades de sal e óleo consumidas mensalmente pela família. Foram avaliadas sete frequências de consumo: a) uma vez por dia; b) duas ou mais vezes por

dia; c) uma vez por semana; d) duas a quatro vezes por semana; e) cinco a seis vezes por semana; f) uma a três vezes por mês; g) raro/nunca.

As porções alimentares em medidas caseiras foram padronizadas entre os avaliadores com a ajuda do Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos [175]. As medidas caseiras dos alimentos consumidos coletadas foram transformadas em gramaturas com a utilização da Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras [176], por um único avaliador. Para estimar a porção diária consumida, a porção total do alimento consumida (em gramatura) era multiplicada por um dos seguintes valores, conforme a frequência de consumo do mesmo: uma vez por dia=1; duas ou mais vezes por dia=2; uma vez por semana=0,14; duas a quatro vezes por semana=0,43; cinco a seis vezes por semana=0,79; uma a três vezes por mês=0,07; e raro/nunca=0.

O consumo alimentar foi quantificado também pelo mesmo avaliador segundo dados de composição de alimentos da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) – versão 2 [177], a partir da qual foram calculados, além do consumo de ω -3 (em gramas e percentual calórico) e sua distribuição em ALA (em gramas), EPA (em gramas) e DHA (em gramas), o consumo de colesterol (em mg), o consumo energético (em kilocalorias), e o consumo total (em gramas) e a participação calórica (% calórico) de carboidratos, proteínas, lipídeos, gordura saturada, monoinsaturada, poli-insaturada e trans. Quando os

itens de macronutrientes mencionados não estavam disponíveis na tabela de referência utilizada, foram consultadas fontes adicionais para o cálculo da composição de nutrientes [176, 178, 179] ou mesmo o rótulo de alimentos (exclusivamente para os refrigerantes).

6.11. Métodos estatísticos

Os dados foram apresentados como média \pm desvio-padrão para dados normalmente distribuídos ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui-quadrado. A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para avaliar o efeito do consumo de ω -3 sobre a PCR e medidas da reatividade braquial. Pré-requisitos para os modelos ANCOVA (linearidade, normalidade da distribuição e igualdade de variância) foram verificados, utilizando-se histogramas, gráficos de probabilidade e de resíduos. Variáveis não paramétricas, como PCR, foram submetidas à transformação logarítmica e confirmação da distribuição normalizada antes da avaliação por ANCOVA. Ajustes para PCR basal, idade e gênero foram realizados para a comparação das médias de variação da PCR entre grupos. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram realizadas usando-se SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Mac versão 20.0.

7. Resultados

7.1. Caracterização da amostra

Foram incluídos 421 pacientes, todos com consumo exclusivamente alimentar de ω -3, sendo 221 com consumo \geq a mediana (1,7g/dia) e 200 com consumo $<$ 1,7g/dia. Não foi referida a utilização de suplementação de ω -3 por nenhum paciente.

Os pacientes com maior consumo de ω -3 apresentaram maior nível de escolaridade e maior prevalência de história familiar para DAC em comparação aos pacientes com menor consumo de ω -3. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a idade, gênero, antecedentes pessoais de IM, DM, HAS, tabagismo e sedentarismo (Tabela 1).

Os grupos não apresentaram diferenças significantes quanto às características antropométricas e bioquímicas/metabólicas avaliadas e descritas na Tabela 1, com exceção do colesterol total. Os pacientes que consumiam mais ω -3 apresentaram colesterol total mais elevado, porém, sem diferença estatística entre as frações de colesterol e triglicérides (Tabela 1).

De forma geral, os pacientes apresentaram baixo risco para mortalidade segundo o escore de gravidade Killip, pois ambos os grupos tiveram um baixo percentual de pacientes com Killip $>$ 1.

Apesar de não haver diferença significativa entre os grupos quanto à prevalência de HAS, observou-se que os pacientes que

consumiam mais ω -3 apresentaram maiores médias de PAS e PAD, se comparados aos pacientes de menor consumo (Tabela 1).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tipo de tratamento e medicações utilizadas (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas, metabólicas e relacionadas ao Infarto do Miocárdio segundo o consumo de Ômega-3

| Características | ≥1,7g/dia n = 221 | <1,7g/dia n = 200 | p |
|--|----------------------|----------------------|--------------|
| Demográficas | | | |
| Idade (anos) | 64 ± 14 | 64 ± 12 | 0,959 |
| Gênero Masculino (%) | 76% | 75% | 0,361 |
| Escolaridade (anos de estudo) | 11 (3) | 8 (7) | 0,001 |
| Antecedentes pessoais de IM (%) | 12 | 11 | 0,765 |
| História Familiar para DAC (%) | 50 | 29 | 0,001 |
| DM (%) | 32 | 33 | 0,913 |
| Tabagismo (%) | 35 | 39 | 0,377 |
| Sedentarismo (%) | 59 | 51 | 0,085 |
| HAS (%) | 63 | 57 | 0,209 |
| Antropométricas | | | |
| IMC (Kg/m ²) | 29 ± 7 | 27 ± 4 | 0,157 |
| CA (cm) | 102 ± 65 | 96 ± 11 | 0,297 |
| Percentual de gordura corporal (%) | 33 ± 7 | 34 ± 7 | 0,256 |
| Metabólicas | | | |
| Colesterol total (mg/dL) | 197 ± 52 | 184 ± 49 | 0,011 |
| LDL colesterol (mg/dL) | 125 ± 41 | 117 ± 40 | 0,057 |
| HDL colesterol (mg/dL) | 37 ± 11 | 40 ± 12 | 0,056 |
| Triglicérides (mg/dL) | 146 (126) | 117 (83) | 0,071 |
| Insulina (µU/L) | 29 ± 20 | 26 ± 17 | 0,376 |
| Glicemia (mg/dL) | 150 ± 67 | 146 ± 72 | 0,609 |
| Hb glicada (HbA1c) (%) | 6,5 ± 1,8 | 6,7 ± 2 | 0,298 |
| HOMA2-S (%) | 48 (32) | 52 (40) | 0,142 |
| HOMA2-B (%) | 90 (80) | 89 (74) | 0,651 |
| Relacionadas ao IM | | | |
| Tempo entre sintomas e chegada ao hospital (minutos) | 102 (70) | 120 (77) | 0,230 |
| Gravidade pelo Killip - Killip > I (%) | 8 | 10 | 0,300 |
| PAS (mmHg) | 140 ± 29 | 133 ± 30 | 0,013 |
| PAD (mmHg) | 89 ± 19 | 84 ± 18 | 0,009 |
| FC (bpm) | 77 ± 17 | 77 ± 17 | 0,927 |
| FEVE - Método de Simpson (%) | 53 ± 11 | 53 ± 12 | 0,900 |
| Pico CK-MB (mg/dL) | 205 (163) | 192 (129) | 0,581 |
| Angioplastia Primária - primeiras 24h (%) | 15 | 18 | 0,437 |
| Trombólise (%) | 72 | 70 | 0,662 |
| Uso de estatinas - Sinvastatina (%) | 72,3 | 68,9 | 0,300 |
| Uso de betabloqueadores (%) | 60 | 63 | 0,691 |
| Uso de bloqueadores de canais de cálcio (%) | 4,3 | 3,2 | 0,800 |
| Uso de bloqueadores de receptores de angiotensina ou IECA (%) | 68,4 | 65,5 | 0,470 |
| Uso de ácido acetilsalicílico (%) | 98 | 99 | 0,251 |
| Uso de heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (%) | 87 | 83 | 0,700 |
| Uso de inibidor da glicoproteína 2b/3a (%) | 7,4 | 7,7 | 0,522 |
| Uso de clopidogrel (%) | 89 | 91 | 0,600 |

CA = Circunferência Abdominal; CK-MB= Fração MB da creatinina fosfoquinase; DAC = Doença Arterial Coronariana; DM = Diabetes Melito; FC = Frequência Cardíaca; FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; Hb = Hemoglobina; HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA2-B = Índice Homeostasis Model Assessment – função da célula beta; HOMA2-S = Índice Homeostasis Model Assessment – sensibilidade à insulina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IM = Infarto do Miocárdio; IMC = Índice de Massa Corporal; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PAS = Pressão Arterial Sistólica. Variáveis paramétricas (média ± desvio-padrão).

Variáveis não-paramétricas: mediana (intervalo interquartil).

O grupo de maior consumo de ω -3 apresentou consumo mais elevado de calorias, de todos os macronutrientes e de gorduras em geral. Quando o consumo calórico foi ajustado para a área de superfície corpórea (ASC), não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Características de consumo alimentar segundo o consumo de Ômega-3

| Características | $\geq 1,7\text{g/dia}$ n = 221 | $< 1,7\text{g/dia}$ n = 200 | p |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Energia (Kcal) | 3.065 (1.906) | 1.882 (1.112) | 0,001 |
| Consumo energético/ASC (Kcal/m ²) | 43 \pm 23 | 38 \pm 27 | 0,240 |
| Proteínas (g) | 127 (97) | 89 (62) | 0,001 |
| Proteínas (% calórico) | 17 (6) | 19 (6) | 0,010 |
| Carboidratos (g) | 389 (215) | 250 (159) | 0,001 |
| Carboidratos (% calórico) | 48 (14) | 52 (13) | 0,001 |
| Lipídeos (g) | 116 (80) | 56 (44) | 0,001 |
| Lipídeos (% calórico) | 34 (11) | 28 (9) | 0,001 |
| Gordura Saturada (g) | 34 (27) | 20 (16) | 0,001 |
| Gordura Saturada (% calórico) | 9,9 (5) | 9,7 (4) | 0,018 |
| Gordura Monoinsaturada (g) | 35 (26) | 18 (15) | 0,001 |
| Gordura Monoinsaturada (% calórico) | 10 (4) | 9 (3) | 0,010 |
| Gordura Poli-insaturada (g) | 26 (16) | 8 (7) | 0,001 |
| Gordura Poli-insaturada (% calórico) | 7 (5) | 3 (2) | 0,001 |
| Gordura trans (g) | 3 (4) | 2 (2) | 0,040 |
| Gordura trans (% calórico) | 1,0 (0,8) | 0,9 (0,6) | 0,450 |
| Ômega-3 (g) | 2,7 (1,2) | 1,0 (0,6) | 0,001 |
| Ômega-3 (% calórico) | 0,09 (0,06) | 0,05 (0,03) | 0,001 |
| ALA (g) | 2,6 (1,1) | 1,0 (0,5) | 0,001 |
| EPA (g) | 0,02 (0,01) | 0,01 (0,01) | 0,001 |
| DHA (g) | 0,2 (0,02) | 0,1 (0,02) | 0,005 |
| Colesterol (mg) | 816 (456) | 549 (325) | 0,001 |

ALA = Ácido alfa-linolênico; ASC = Área de Superfície Corpórea; DHA = Ácido Docosahexaenoico; EPA = Ácido Eicosapentaenoico.

Variáveis paramétricas (média \pm desvio-padrão).

Variáveis não-paramétricas: mediana (intervalo interquartil).

7.2. Resposta inflamatória sistêmica

Os valores de PCR na admissão foram equivalentes entre os dois grupos (Tabela 3), mesmo após o ajuste para gênero e idade. No quinto

dia, os valores de PCR foram menores no grupo de maior consumo de ω -3, mesmo após o ajuste para gênero, idade e valor da PCR na admissão. O delta PCR, que representa a variação da PCR no período avaliado, é calculado subtraindo-se a PCR do 1º dia da PCR do 5º dia. A diferença do delta PCR entre os grupos foi significativa e permaneceu mesmo após o ajuste para consumo total calórico, de lipídeos, carboidratos, proteínas, gordura trans e colesterol ($p=0,021$).

Tabela 3. Níveis de PCR segundo o consumo de Ômega-3

| Características | $\geq 1,7\text{g/dia}$ n = 221 | $< 1,7\text{g/dia}$ n = 200 | p |
|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------|
| PCR D1 (mg/L) | 0,6 (0,3) | 0,5 (0,2) | 0,178 |
| PCR D5 (mg/L) | 3,4 (2,1) | 3,8 (2,9) | 0,005 |
| Variação PCR (mg/L) | 2,1 (1,6) | 2,5 (2,1) | 0,006 |

D1 = Admissão.

D5 = 5º dia após a admissão.

PCR = Proteína C reativa.

Variáveis não-paramétricas: mediana (intervalo interquartil).

Análise de regressão logística foi realizada considerando o delta PCR superior ao valor mediano desta variação (2,2mg/L) como variável dependente (Tabela 4). Nos modelos não ajustado (1), ajustado para idade e gênero (2) e ajustado adicionalmente para o consumo diário calórico, de lipídeos, carboidratos, proteínas, colesterol e gordura trans (3), o consumo acima da mediana de ω -3 se associou ao menor aumento da PCR pós- IM.

Tabela 4. Regressão logística utilizando como variável dependente delta PCR maior que a mediana (2,2 mg/L)

| | | Wald | p | RC | 95% IC para RC | |
|----------|-----------------------------|--------|--------------|-------|----------------|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| Modelo 1 | ω -3 \geq 1,7g/dia | 28,042 | 0,001 | 0,378 | 0,264 | 0,542 |
| Modelo 2 | ω -3 \geq 1,7g/dia | 27,987 | 0,001 | 0,378 | 0,264 | 0,542 |
| | Gênero | 0,390 | 0,532 | 1,143 | 0,751 | 1,742 |
| | Idade | 0,096 | 0,757 | 0,999 | 0,994 | 1,004 |
| Modelo 3 | ω -3 \geq 1,7g/dia | 5,442 | 0,020 | 0,565 | 0,350 | 0,913 |
| | Gênero | 0,143 | 0,706 | 1,092 | 0,691 | 1,725 |
| | Idade | 0,244 | 0,621 | 0,999 | 0,993 | 1,004 |
| | Energia (Kcal/dia) | 3,373 | 0,066 | 0,999 | 0,998 | 1,000 |
| | Lipídeos (g/dia) | 2,553 | 0,110 | 1,009 | 0,998 | 1,020 |
| | Proteína (g/dia) | 0,837 | 0,360 | 1,002 | 0,998 | 1,005 |
| | Carboidratos (g/dia) | 2,986 | 0,084 | 1,004 | 1,000 | 1,008 |
| | Colesterol (mg/dia) | 0,477 | 0,490 | 1,000 | 0,999 | 1,001 |
| | Gordura trans (g/dia) | 0,114 | 0,736 | 1,007 | 0,968 | 1,047 |

IC = Intervalo de confiança; RC = Razões de chance.

7.3. Função endotelial

Os pacientes que consumiam mais ω -3 apresentaram uma melhor função endotelial quando comparados aos que tiveram consumo inferior à mediana (Tabela 5). Essa diferença permaneceu significativa após ajuste para idade, gênero, consumo total calórico, de lipídeos, carboidratos, proteínas, gordura trans e colesterol ($p=0,04$). No entanto, com a adição da PCR no quinto dia ou delta PCR, houve perda de significância.

Tabela 5. Função endotelial segundo o consumo de Ômega-3

| Características | \geq 1,7g/dia n = 221 | <1,7g/dia n = 200 | p |
|-----------------|----------------------------|----------------------|--------------|
| DFM (%) | 9,7 \pm 4,4 | 7,6 \pm 4,2 | 0,029 |

DFM = Dilatação Fluxo Mediada.

Variáveis paramétricas (média \pm desvio-padrão).

8. Discussão

8.1. Aspectos gerais

O presente estudo mostrou que os pacientes pós-IM com maior consumo de ω -3 apresentaram menor elevação da PCR no 5º dia após o evento e melhor resposta na função endotelial, em comparação com o grupo de menor consumo de ω -3.

Os resultados do GISSI demonstraram que mesmo em pacientes de menor risco, adequadamente medicados e que tinham hábitos alimentares saudáveis, a suplementação com 1g/dia de ω -3 no pós-IM demonstrou ser benéfica para o risco de mortalidade CV [7]. De forma semelhante, no presente estudo, também com pacientes de baixo risco, foi demonstrado que um maior consumo de ω -3 antes do evento isquêmico levou a menor resposta inflamatória e melhor função endotelial, possivelmente podendo ser direcionados a um melhor prognóstico clínico pós-IM.

De acordo com dados nacionais e internacionais que apontam a escolaridade como um dos principais determinantes socioeconômicos para um melhor consumo alimentar [180-182], foi encontrado que os pacientes que apresentavam um maior consumo de ω -3 tinham mais anos de estudo.

Identificar um único fator mais importante que outros quando é avaliado o consumo alimentar é muito difícil, pois geralmente o aumento do consumo de um nutriente resulta na diminuição de outros

[58], como por exemplo, o maior consumo de peixes na alimentação acarreta em um menor consumo de outras fontes protéicas, tais como carnes, tendendo a um menor consumo de gordura saturada. No presente estudo foi encontrado que o grupo de maior consumo de ω -3, além de ter apresentado consumo mais elevado de calorias e de todos os macronutrientes, apresentou também maior consumo de todos os tipos de gorduras em geral (com exceção do percentual calórico de gordura trans).

8.2. Resposta inflamatória sistêmica

Após um evento isquêmico, a resposta inflamatória desencadeada é importante no processo de reparação e estabilização das lesões provocadas pelo IM. Porém, quando essa resposta é exacerbada, com uma formação excessiva de mediadores inflamatórios, influenciará negativamente o prognóstico do IM.

No presente estudo, os pacientes com consumo mais elevado de ω -3 nos três meses precedentes ao IM apresentaram uma menor PCR no 5º dia após o evento, indicando uma menor atividade inflamatória, que poderá ser benéfica na sua evolução clínica. Após os ajustes estatísticos para os possíveis fatores de confusão, o consumo acima da mediana de ω -3 permaneceu associado ao menor aumento da PCR no pós-IM. O resultado encontrado está em consonância com estudos recentes que demonstraram a associação positiva de ω -3 e níveis mais baixos de PCR.

Dados de um estudo realizado com pacientes candidatos à angioplastia demonstraram que aqueles que tiveram maior dosagem de DHA nas membranas dos granulócitos apresentaram menores níveis de PCR, sugerindo um efeito anti-inflamatório benéfico associado ao consumo de peixes [183]. Outros estudos também demonstraram a associação inversa entre o nível de PCR e a dosagem de ω -3, seja ela realizada nos eritrócitos de pacientes com DAC estável [184] ou no plasma de pacientes saudáveis [185]. Em um estudo de intervenção, porém sem enfoque CV, cujo objetivo era reduzir a prevalência de depressão em indivíduos submetidos a um alto nível de estresse profissional, foi demonstrado que a suplementação de ω -3 esteve associada a menores níveis de PCR [186].

8.3. Função endotelial

Os pacientes com consumo mais elevado de ω -3 nos três meses precedentes ao IM apresentaram uma maior hiperemia reativa (DFM) entre o 15º e 30º dia após o evento, indicando uma função endotelial mais preservada. Após os ajustes estatísticos para os possíveis fatores de confusão, o consumo acima da mediana de ω -3 permaneceu associado a uma maior hiperemia reativa após o evento isquêmico. Estudo recente também demonstrou, mas em pacientes tabagistas, de alto risco CV, uma melhora da função endotelial com o consumo de ω -3 [187]. Um estudo clínico randomizado também demonstrou que o

consumo de 4g de ω -3/dia em pacientes com hipercolesterolemia levou a uma melhora da DFM, conseqüentemente apresentando uma melhora na função endotelial, sem alterar significativamente a DNFM [188]. Outra análise recente de 33 estudos de intervenção demonstrou que o ω -3 pode melhorar a função endotelial em pacientes dislipidêmicos, com excesso de peso e DM [189]. A justificativa encontrada por alguns autores seria que o ω -3 reduziria a disfunção endotelial por diminuir a hiperatividade simpática e estimular a vasodilatação mediada pelo ON [140, 190, 191]. Outros autores demonstraram que o DHA seria mais eficaz em inibir a disfunção endotelial, pois o número de duplas ligações entre os carbonos é mais importante que o tipo de insaturação (ω -6 versus ω -3) nesse caso [137].

Pelos dados encontrados na literatura, a dislipidemia e a PA influenciam negativamente a função endotelial. Porém, no presente trabalho, os pacientes que consumiam mais ω -3, mesmo tendo como características uma maior prevalência de história familiar positiva para DAC e maiores médias de PAS e PAD, além do colesterol total mais elevado, ainda assim apresentaram um efeito benéfico na função endotelial e resposta inflamatória. Esse resultado confirma a importância do consumo de ω -3 mesmo em pacientes com as características metabólicas adversas, objetivando a melhora da resposta inflamatória e função endotelial.

Ao adicionar os valores de PCR do quinto dia ou o delta PCR na análise de covariância, houve perda de significância estatística na relação de consumo de ω -3 com a DFM. Isso possivelmente demonstra um efeito indireto do consumo de ω -3 sobre a função endotelial, podendo ter ocorrido via efeito anti-inflamatório do ω -3. De fato, nos participantes do estudo de Framingham, a DFM foi inversamente relacionada com os níveis plasmáticos de PCR, IL-6, molécula solúvel de adesão intracelular-1 e proteína quimiotática de monócitos-1 [192]. Em consonância com esses resultados, alguns estudos também demonstraram que a PCR é um importante indicador da inflamação da parede vascular [193, 194] e que a redução da atividade inflamatória está associada com a preservação ou a melhora da função endotelial [195, 196].

8.4. Recomendações de consumo

No presente estudo a mediana de consumo de 1,7g de ω -3/dia está acima da dose que seria benéfica do ponto de vista CV encontrada por alguns autores, que demonstraram que uma dose de 1g de ω -3/dia foi efetiva para a redução de danos CV [10], ou seja, o consumo de pelo menos 2 porções de peixe rico em ω -3 por semana [154]. Os dados da mediana de consumo encontrados no presente estudo também estão acima das recomendações da AHA [158], ESC [159-161] e SBC [162], que convergem na mesma recomendação de

pelo menos 2 refeições com peixes ricos em ω -3 por semana, ou seja, o equivalente a aproximadamente 1g de ω -3/dia, para obtenção do benefício CV associado.

Apesar de não estar claro na literatura se a suplementação tem os mesmos efeitos que uma intervenção no consumo alimentar, pois vários estudos demonstraram uma heterogeneidade de resultados nesse sentido [155], no presente estudo foi demonstrado que os resultados encontrados foram exclusivamente devidos ao consumo alimentar, pois nenhum paciente fazia uso de suplementação alimentar de ω -3. O que está em consonância com resultados obtidos em outros trabalhos, que demonstraram que os benefícios podem ser obtidos da própria alimentação, sem a necessidade de suplementos [156], e também que a suplementação parece não ter efeitos benéficos adicionais em pacientes que possuem um consumo regular de peixes [157].

Exemplos do impacto de programas da mudança de hábitos alimentares na mortalidade por DCV têm sido consistentemente demonstrados. Em particular, o exemplo da cidade de Carélia do Norte na Finlândia demonstrou que a mudança dos hábitos populacionais pode mudar a expectativa de vida de uma população inteira em cerca de uma década, com a redução da mortalidade por DCV em cerca de 80% [46].

Como sugestão para programas de intervenção em nível populacional objetivando a redução de danos CV, além do consumo de peixes e outros frutos do mar, o próprio óleo de peixe pode ser usado para fortificação de produtos alimentícios, seja diretamente ou indiretamente pela alimentação animal [197]. Ao adicionar o óleo de peixe nesses produtos, as pessoas que apresentam alguma intolerância ao peixe podem aumentar o seu consumo de ω -3, sem a necessidade de suplementação. Deve-se também estimular a utilização de óleos vegetais, nozes e linhaça para aumentar o aporte de ω -3 via ALA.

8.5. Limitações

Dentre os vários métodos de avaliação do consumo alimentar, o QFCA é um instrumento validado que apresenta algumas vantagens como baixo custo e facilidade de aplicação [198], além de permitir uma avaliação por um período mais prolongado de tempo, sendo importante especialmente em estudos de coorte [199]. No entanto, as informações coletadas por um QFCA são geralmente menos precisas em comparação a outros métodos, tais como o registro alimentar ou o recordatório de 24 horas [198]. Apesar de suas limitações, no presente estudo foi escolhido o QFCA para a avaliação do consumo alimentar, visto que o recordatório 24 horas e o registro alimentar não refletiriam o consumo alimentar habitual dos pacientes, haja vista a internação

hospitalar e os sintomas associados ao IM, que normalmente afetam o consumo alimentar.

Embora a avaliação indireta do consumo de nutrientes pelos biomarcadores plasmáticos seja mais objetiva que outros métodos, ela é geralmente cara, avalia apenas um nutriente específico, sem considerar a interação com os demais nutrientes, e constitui um método invasivo quando comparado aos inquéritos dietéticos [199]. Apesar da constatação de que nenhum dos métodos é capaz de medir o consumo real sem limitações, alguns dados da literatura demonstraram que os efeitos benéficos do consumo de peixe ou ω -3 não foram modificados pelo método de avaliação do consumo alimentar [5].

Como qualquer estudo que tenha a aplicação de questionários em seus métodos, o presente trabalho está sujeito, dentre outros, ao viés de memória e ao viés da presença do entrevistador. Para minimizar esses vieses, os entrevistadores foram treinados de forma padronizada, a fim de auxiliar respostas mais completas, sem induzi-las ao que se entende por ideal de consumo, seja por parte do paciente ou do próprio entrevistador.

Outro ponto a ser levantado é em relação à deficiência de informações nas tabelas nutricionais quanto ao teor de ω -3 nos alimentos. Muitas tabelas apropriam-se de dados de quantificação obtidos em tabelas internacionais, com alimentos não habitualmente consumidos pelos brasileiros e com métodos de cultivo/criação

diferentes do modelo nacional. Para minimizar esse ponto, foi utilizada a TACO, uma tabela brasileira que quantificou os nutrientes em alimentos habitualmente consumidos e criados/cultivados no país.

A avaliação de consumo de ω -3 no presente trabalho foi de 3 meses, o que pode não ter sido suficiente para demonstrar todos os efeitos positivos desse consumo. Alguns autores afirmaram que as mudanças celulares benéficas ocasionadas pelo consumo de ω -3, bem como os benefícios anti-inflamatórios e antiaterogênicos, podem levar um certo tempo para se estabelecer [10]. Fato também demonstrado por alguns estudos e metanálises que incluíram pacientes com seguimento inferior a um ano e falharam em detectar algum benefício clínico relacionado ao ω -3 [72].

Como todo trabalho de avaliação de consumo alimentar, é frequentemente difícil determinar se os benefícios encontrados são exclusivamente provenientes do consumo de ω -3 ou da interação dele com outros nutrientes. Além disso, o maior consumo de ω -3 pode refletir outros fatores relacionados a um estilo de vida mais saudável, como por exemplo a prática mais frequente de atividade física e a redução do tabagismo, entre outros. E como é de amplo conhecimento, essa mudança de hábitos já seria um fator responsável pela redução do risco CV. Embora os fatores de confusão tenham sido devidamente controlados pelos testes estatísticos, não pode ser excluída a existência

de uma possível associação entre um maior consumo de ω -3 e outros fatores de estilo de vida não mensurados nesse estudo.

Os resultados desse estudo devem ser observados com cautela no seu aspecto causal pelo delineamento observacional, com as limitações inerentes a esse tipo de estudo.

Evidências atualmente disponíveis indicam que a magnitude da disfunção endotelial e da atividade inflamatória pós-IM estão fortemente relacionadas à incidência de morte ou recorrência de eventos coronarianos [195, 200, 201]. Porém, apenas os desfechos precedentes foram avaliados no presente estudo; os desfechos finais, de mortalidade ou reincidência de eventos, não puderam ser avaliados devido ao tamanho reduzido da amostra.

9. Conclusão

Os pacientes que consumiam mais de 1,7g de ω -3/dia nos três meses anteriores ao IM apresentaram menor resposta inflamatória, quantificada pelos valores de PCR, e melhor função endotelial, quantificada pela DFM, no período pós-IM.

10. Referências

1. Leaf, A., *Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids*. *Fundam Clin Pharmacol*, 2006. **20**(6): p. 525-38.
2. Bang, H.O., J. Dyerberg, and N. Hjoorne, *The composition of food consumed by Greenland Eskimos*. *Acta Med Scand*, 1976. **200**(1-2): p. 69-73.
3. von Schacky, C., *n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(1 Suppl): p. 224S-7S.
4. Kromhout, D., E.B. Bosschieter, and C. de Lezenne Coulander, *The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 1985. **312**(19): p. 1205-9.
5. He, K., et al., *Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies*. *Circulation*, 2004. **109**(22): p. 2705-11.
6. Burr, M.L., et al., *Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART)*. *Lancet*, 1989. **2**(8666): p. 757-61.
7. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*. *Lancet*, 1999. **354**(9177): p. 447-55.
8. Marchioli, R., et al., *Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione*. *Circulation*, 2002. **105**(16): p. 1897-903.
9. Poole, C.D., et al., *Omega-3 Fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study*. *Clin Ther*, 2013. **35**(1): p. 40-51.
10. Marik, P.E. and J. Varon, *Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review*. *Clin Cardiol*, 2009. **32**(7): p. 365-72.
11. Harris, W.S., *Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review*. *J Lipid Res*, 1989. **30**(6): p. 785-807.
12. Harris, W.S., *n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies*. *Am J Clin Nutr*, 1997. **65**(5 Suppl): p. 1645S-1654S.
13. Appel, L.J., et al., *Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials*. *Arch Intern Med*, 1993. **153**(12): p. 1429-38.
14. Morris, M.C., F. Sacks, and B. Rosner, *Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials*. *Circulation*, 1993. **88**(2): p. 523-33.
15. Leaf, A. and J.X. Kang, *Prevention of cardiac sudden death by N-3 fatty acids: a review of the evidence*. *J Intern Med*, 1996. **240**(1): p. 5-12.
16. McVeigh, G.E., et al., *Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Arterioscler Thromb*, 1994. **14**(9): p. 1425-9.
17. Chin, J.P., *Marine oils and cardiovascular reactivity. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1994. **50**(5): p. 211-22.
18. Alexander, J.W., *Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids*. *Nutrition*, 1998. **14**(7-8): p. 627-33.

19. Simopoulos, A.P., *Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development*. Am J Clin Nutr, 1991. **54**(3): p. 438-63.
20. Dickinson, B.D. and S. Havas, *Reducing the population burden of cardiovascular disease by reducing sodium intake: a report of the Council on Science and Public Health*. Arch Intern Med, 2007. **167**(14): p. 1460-8.
21. Havas, S., B.D. Dickinson, and M. Wilson, *The urgent need to reduce sodium consumption*. Jama, 2007. **298**(12): p. 1439-41.
22. Strazzullo, P., et al., *Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies*. Bmj, 2009. **339**: p. b4567.
23. Murray, C.L., AD, *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. 1996, USA: Harvard School of Health.
24. Gaziano, T.A., *Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management*. Circulation, 2005. **112**(23): p. 3547-53.
25. Lanas, F., et al., *Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study*. Circulation, 2007. **115**(9): p. 1067-74.
26. MS-BRASIL, *Doenças cardiovasculares no Brasil - Sistema único de saúde - SUS*, in *Secretaria nacional de ações básicas de saúde - Divisão nacional de epidemiologia*. 1993, Centro de Documentação do Ministério da Saúde.
27. Lotufo, P.A. and C.A. Lolio, *Tendências de evolução da mortalidade por doenças cardiovasculares: o caso do Estado de São Paulo*, in *Velhos e novos males da saúde do Brasil - A evolução do país e de suas doenças*, C. Monteiro, Editor. 1995, HUCITEC NUPENS/USP São Paulo. p. 279-287.
28. Barata, R., *O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva*. Rev Saúde Pública, 1997. **31**(5): p. 531-7.
29. Lotufo, P.A., *Mortalidade por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países*. Arq Bras Cardiol, 1998. **70**: p. 321 – 5.
30. Laurenti, R. and C. Buchalla, *Os mitos a respeito das doenças cardiovasculares*. Arq Bras Cardiol, 2001. **76**: p. 99-104.
31. Maruthur, N.M., N.Y. Wang, and L.J. Appel, *Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial*. Circulation, 2009. **119**(15): p. 2026-31.
32. Rimm, E.B., et al., *Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men*. Am J Epidemiol, 1995. **141**(12): p. 1117-27.
33. *Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev Med, 1986. **15**(3): p. 254-73.
34. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, and K.G. Alberti, *Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes*. Arch Intern Med, 2000. **160**(14): p. 2108-16.
35. McNaughton, S.A., C.J. Bates, and G.D. Mishra, *Diet quality is associated with all-cause mortality in adults aged 65 years and older*. J Nutr, 2012. **142**(2): p. 320-5.

36. Samieri, C., et al., *The association between dietary patterns at midlife and health in aging: an observational study*. *Ann Intern Med*, 2013. **159**(9): p. 584-91.
37. Ryden, L., et al., *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(39): p. 3035-87.
38. Boccardi, V. and U. Herbig, *Telomerase gene therapy: a novel approach to combat aging*. *EMBO Mol Med*, 2012. **4**(8): p. 685-7.
39. Waxman, A., *WHO global strategy on diet, physical activity and health*. *Food Nutr Bull*, 2004. **25**(3): p. 292-302.
40. Mente, A., et al., *A Systematic Review of the Evidence Supporting a Casual Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(7): p. 659-669.
41. Ornish, D., et al., *Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease*. *Jama*, 1998. **280**(23): p. 2001-7.
42. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. *Circulation*, 1999. **99**(6): p. 779-85.
43. Lyon, J.L., *Diet and the heart*. *Lancet*, 1982. **2**(8300): p. 711.
44. Hu, F.B., *The Mediterranean diet and mortality--olive oil and beyond*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(26): p. 2595-6.
45. de Lorgeril, M. and P. Salen, *Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon diet heart study and after*. *World Rev Nutr Diet*, 2005. **95**: p. 103-14.
46. Vartiainen, E., et al., *Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland*. *Int J Epidemiol*, 2010. **39**(2): p. 504-18.
47. Trichopoulou, A., C. Bamia, and D. Trichopoulos, *Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece*. *Arch Intern Med*, 2005. **165**(8): p. 929-35.
48. DeFilippis, A.P. and L.S. Sperling, *Understanding omega-3's*. *Am Heart J*, 2006. **151**(3): p. 564-70.
49. Lands, W.E., *Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids*. *Faseb J*, 1992. **6**(8): p. 2530-6.
50. Din, J.N., D.E. Newby, and A.D. Flapan, *Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment*. *Bmj*, 2004. **328**(7430): p. 30-5.
51. Leaf, A., et al., *Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils*. *Circulation*, 2003. **107**(21): p. 2646-52.
52. Burdge, G., *Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004. **7**(2): p. 137-44.
53. Wang, C., et al., *n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review*. *Am J Clin Nutr*, 2006. **84**(1): p. 5-17.

54. Plourde, M. and S.C. Cunnane, *Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007. **32**(4): p. 619-34.
55. Weber, P.C., et al., *The conversion of dietary eicosapentaenoic acid to prostanoids and leukotrienes in man*. *Prog Lipid Res*, 1986. **25**(1-4): p. 273-6.
56. Meyer, B.J., et al., *Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids*. *Lipids*, 2003. **38**(4): p. 391-8.
57. Martin, C.A., et al., *Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos*. *Rev. Nutr. Campinas*, 2006. **19**(6): p. 761-770.
58. De Lorgeril, M. and P. Salen, *Fish and N-3 fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease: nutrition is not pharmacology*. *Am J Med*, 2002. **112**(4): p. 316-9.
59. IBGE, *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil*. 2011, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: Rio de Janeiro.
60. WHO/FAO/UNU, *Protein and aminoacid requirements in human nutrition. Report of a joint Technical Report Series, 935*, Editor. 2007, WHO/FAO/UNU Expert Consultation, United Nations University.
61. Sartori, A.G.d.O. and R.D. Amancio, *Pescado: importância nutricional e consumo no Brasil*. *Segurança Alimentar e Nutricional*, 2012. **19**(2): p. 83-93.
62. Kromann, N. and A. Green, *Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974*. *Acta Med Scand*, 1980. **208**(5): p. 401-6.
63. Hirai, A., et al., *Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese*. *Lancet*, 1980. **2**(8204): p. 1132-3.
64. Leung Yinko, S.S., et al., *Fish Consumption and Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis*. *Am J Med*, 2014.
65. de Goede, J., et al., *Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake*. *J Nutr*, 2010. **140**(5): p. 1023-8.
66. Mozaffarian, D. and E.B. Rimm, *Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits*. *Jama*, 2006. **296**(15): p. 1885-99.
67. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. *Circulation*, 2005. **112**(12): p. e154-235.
68. Levitan, E.B., A. Wolk, and M.A. Mittleman, *Fatty fish, marine omega-3 fatty acids and incidence of heart failure*. *Eur J Clin Nutr*, 2010. **64**(6): p. 587-94.

69. Oomen, C.M., et al., *Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands*. *Am J Epidemiol*, 2000. **151**(10): p. 999-1006.
70. Daviglius, M.L., et al., *Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(15): p. 1046-53.
71. Hu, F.B., et al., *Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women*. *Jama*, 2002. **287**(14): p. 1815-21.
72. Bucher, H.C., et al., *N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Am J Med*, 2002. **112**(4): p. 298-304.
73. Leon, H., et al., *Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review*. *Bmj*, 2009. **337**: p. a2931.
74. Ascherio, A., et al., *Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States*. *Bmj*, 1996. **313**(7049): p. 84-90.
75. Hu, F.B., et al., *Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women*. *Am J Clin Nutr*, 1999. **69**(5): p. 890-7.
76. Oomen, C.M., et al., *alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study*. *Am J Clin Nutr*, 2001. **74**(4): p. 457-63.
77. Brouwer, I.A., M.B. Katan, and P.L. Zock, *Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis*. *J Nutr*, 2004. **134**(4): p. 919-22.
78. Campos, H., A. Baylin, and W.C. Willett, *Alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction*. *Circulation*, 2008. **118**(4): p. 339-45.
79. Lemaitre, R.N., et al., *n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study*. *Am J Clin Nutr*, 2003. **77**(2): p. 319-25.
80. Grimsgaard, S., et al., *Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids*. *Am J Clin Nutr*, 1997. **66**(3): p. 649-59.
81. Grimsgaard, S., et al., *Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans*. *Am J Clin Nutr*, 1998. **68**(1): p. 52-9.
82. Joensen, A.M., et al., *Dietary intake of total marine n-3 polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid and the risk of acute coronary syndrome - a cohort study*. *Br J Nutr*, 2010. **103**(4): p. 602-7.
83. Huikuri, H.V., A. Castellanos, and R.J. Myerburg, *Sudden death due to cardiac arrhythmias*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(20): p. 1473-82.
84. Balk, E., et al., *Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease*. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2004(93): p. 1-6.
85. Wang, C., et al., *Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease*. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2004(94): p. 1-8.
86. Smith, P.J., et al., *Association between n-3 fatty acid consumption and ventricular ectopy after myocardial infarction*. *Am J Clin Nutr*, 2009. **89**(5): p. 1315-20.

87. London, B., et al., *Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop*. *Circulation*, 2007. **116**(10): p. e320-35.
88. Kromhout, D., et al., *n-3 fatty acids, ventricular arrhythmia-related events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes*. *Diabetes Care*, 2011. **34**(12): p. 2515-20.
89. McLennan, P.L., M.Y. Abeywardena, and J.S. Charnock, *Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion*. *Am Heart J*, 1988. **116**(3): p. 709-17.
90. Mori, T.A. and L.J. Beilin, *Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction*. *Curr Opin Lipidol*, 2001. **12**(1): p. 11-7.
91. Xiao, Y.F., et al., *Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. **92**(24): p. 11000-4.
92. Xiao, Y.F., et al., *Fatty acids suppress voltage-gated Na⁺ currents in HEK293t cells transfected with the alpha-subunit of the human cardiac Na⁺ channel*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(5): p. 2680-5.
93. Xiao, Y.F., et al., *Coexpression with beta(1)-subunit modifies the kinetics and fatty acid block of hH1(alpha) Na(+) channels*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000. **279**(1): p. H35-46.
94. Xiao, Y.F., et al., *Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. **94**(8): p. 4182-7.
95. Leaf, A., et al., *Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids*. *Pharmacol Ther*, 2003. **98**(3): p. 355-77.
96. McLennan, P.L., et al., *Myocardial function, ischaemia and n-3 polyunsaturated fatty acids: a membrane basis*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2007. **8 Suppl 1**: p. S15-8.
97. Ku, K., et al., *Beneficial effects of omega-3 fatty acid treatment on the recovery of cardiac function after cold storage of hyperlipidemic rats*. *Metabolism*, 1999. **48**(10): p. 1203-9.
98. Pepe, S. and P.L. McLennan, *Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function*. *Circulation*, 2002. **105**(19): p. 2303-8.
99. McLennan, P.L., *Myocardial membrane fatty acids and the antiarrhythmic actions of dietary fish oil in animal models*. *Lipids*, 2001. **36 Suppl**: p. S111-4.
100. Charnock, J.S., et al., *Differences in fatty acid composition of various tissues of the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) after different lipid supplemented diets*. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol*, 1992. **101**(2): p. 387-93.
101. Kromhout, D., *Fish consumption and sudden cardiac death*. *Jama*, 1998. **279**(1): p. 65-6.
102. Bigger, J.T., Jr. and T. El-Sherif, *Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular events: a fish tale*. *Circulation*, 2001. **103**(5): p. 623-5.
103. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature*, 2002. **420**(6917): p. 868-74.

104. Landmesser, U., B. Hornig, and H. Drexler, *Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis?* *Circulation*, 2004. **109**(21 Suppl 1): p. II27-33.
105. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease.* *N Engl J Med*, 1999. **340**(2): p. 115-26.
106. Abeywardena, M.Y. and R.J. Head, *Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function.* *Cardiovasc Res*, 2001. **52**(3): p. 361-71.
107. Matsuo, S., et al., *Impact of endothelial dysfunction on left ventricular remodeling after successful primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction--analysis by quantitative ECG-gated SPECT.* *Ann Nucl Med*, 2006. **20**(1): p. 57-62.
108. Mori, T.A., et al., *Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men.* *Circulation*, 2000. **102**(11): p. 1264-9.
109. Wing, L.M., et al., *Lack of effect of fish oil supplementation on blood pressure in treated hypertensives.* *J Hypertens*, 1990. **8**(4): p. 339-43.
110. *The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I.* *Jama*, 1992. **267**(9): p. 1213-20.
111. Geleijnse, J.M., et al., *Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials.* *J Hypertens*, 2002. **20**(8): p. 1493-9.
112. Grynberg, A., *Hypertension prevention: from nutrients to (fortified) foods to dietary patterns. Focus on fatty acids.* *J Hum Hypertens*, 2005. **19 Suppl 3**: p. S25-33.
113. Harris, W.S., *n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies.* *Lipids*, 1996. **31**(3): p. 243-52.
114. Weber, P. and D. Raederstorff, *Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids--a review.* *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000. **10**(1): p. 28-37.
115. Brown, A.J. and D.C. Roberts, *Moderate fish oil intake improves lipemic response to a standard fat meal. A study in 25 healthy men.* *Arterioscler Thromb*, 1991. **11**(3): p. 457-66.
116. Weintraub, M.S., et al., *Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. Chronic and acute effects of fat saturation on postprandial lipoprotein metabolism.* *J Clin Invest*, 1988. **82**(6): p. 1884-93.
117. Harris, W.S., et al., *N-3 fatty acids and chylomicron metabolism in the rat.* *J Lipid Res*, 1997. **38**(3): p. 503-15.
118. Vericel, E., et al., *The influence of low intake of n-3 fatty acids on platelets in elderly people.* *Atherosclerosis*, 1999. **147**(1): p. 187-92.
119. Hsu, H.C., Y.T. Lee, and M.F. Chen, *Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients.* *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(1): p. 28-35.
120. Contacos, C., P.J. Barter, and D.R. Sullivan, *Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia.* *Arterioscler Thromb*, 1993. **13**(12): p. 1755-62.
121. Nakamura, N., et al., *Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid*

- concentrations in patients with hyperlipidemia. *Int J Clin Lab Res*, 1999. **29**(1): p. 22-5.
122. Zeman, M., et al., [Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma lipid, LDL lipoperoxidation, homocysteine and inflammation indicators in diabetic dyslipidemia treated with statin + fibrate combination]. *Cas Lek Cesk*, 2005. **144**(11): p. 737-41.
 123. Zeman, M., et al., N-3 fatty acid supplementation decreases plasma homocysteine in diabetic dyslipidemia treated with statin-fibrate combination. *J Nutr Biochem*, 2006. **17**(6): p. 379-84.
 124. Rondeau, I., et al., Effects of different dietary omega-6/3 polyunsaturated fatty acids ratios on infarct size and the limbic system after myocardial infarction. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011. **89**(3): p. 169-76.
 125. Oh, D.Y., et al., GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 2010. **142**(5): p. 687-98.
 126. Ramirez-Tortosa, C., et al., Olive oil- and fish oil-enriched diets modify plasma lipids and susceptibility of LDL to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr*, 1999. **82**(1): p. 31-9.
 127. de Lorgeril, M., et al., Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 1994. **343**(8911): p. 1454-9.
 128. Zeghichi-Hamri, S., et al., Protective effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury in rats. *Nutr Res*, 2010. **30**(12): p. 849-57.
 129. Hjelte, L.E. and A. Nilsson, Arachidonic acid and ischemic heart disease. *J Nutr*, 2005. **135**(9): p. 2271-3.
 130. Oe, H., et al., Calcium overload and cardiac myocyte cell damage induced by arachidonate lipoxygenation. *Am J Physiol*, 1994. **267**(4 Pt 2): p. H1396-402.
 131. Adamek, A., et al., Role of 5-lipoxygenase in myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *Eur J Pharmacol*, 2007. **571**(1): p. 51-4.
 132. Gross, G.J., et al., Cytochrome P450 and arachidonic acid metabolites: role in myocardial ischemia/reperfusion injury revisited. *Cardiovasc Res*, 2005. **68**(1): p. 18-25.
 133. Abdukeyum, G.G., A.J. Owen, and P.L. McLennan, Dietary (n-3) long-chain polyunsaturated fatty acids inhibit ischemia and reperfusion arrhythmias and infarction in rat heart not enhanced by ischemic preconditioning. *J Nutr*, 2008. **138**(10): p. 1902-9.
 134. Lopez-Garcia, E., et al., Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr*, 2004. **134**(7): p. 1806-11.
 135. Niu, K., et al., Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr*, 2006. **84**(1): p. 223-9.
 136. Mori, T.A., et al., Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. **17**(2): p. 279-86.

137. De Caterina, R., J.K. Liao, and P. Libby, *Fatty acid modulation of endothelial activation*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(1 Suppl): p. 213S-23S.
138. Hughes, D.A. and A.C. Pinder, *n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(1 Suppl): p. 357S-60S.
139. Caughey, G.E., et al., *The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil*. *Am J Clin Nutr*, 1996. **63**(1): p. 116-22.
140. De Caterina, R., et al., *The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells*. *Arterioscler Thromb*, 1994. **14**(11): p. 1829-36.
141. Clarke, S.D. and D.B. Jump, *Regulation of gene transcription by polyunsaturated fatty acids*. *Prog Lipid Res*, 1993. **32**(2): p. 139-49.
142. Calder, P.C., *Polyunsaturated fatty acids and inflammation*. *Biochem Soc Trans*, 2005. **33**(Pt 2): p. 423-7.
143. Torrejon, C., U.J. Jung, and R.J. Deckelbaum, *n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: actions and molecular mechanisms*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2007. **77**(5-6): p. 319-26.
144. Johansen, O., et al., *The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(7): p. 1681-6.
145. von Schacky, C., et al., *The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(7): p. 554-62.
146. Gapinski, J.P., et al., *Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis*. *Arch Intern Med*, 1993. **153**(13): p. 1595-601.
147. Connor, W.E., *Importance of n-3 fatty acids in health and disease*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(1 Suppl): p. 171S-5S.
148. Connor, S.L. and W.E. Connor, *Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease?* *Am J Clin Nutr*, 1997. **66**(4 Suppl): p. 1020S-1031S.
149. Djousse, L., et al., *Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. *Am J Clin Nutr*, 2003. **77**(4): p. 819-25.
150. Djousse, L., et al., *Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. *Circulation*, 2005. **111**(22): p. 2921-6.
151. Thies, F., et al., *Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2003. **361**(9356): p. 477-85.
152. Leaf, A. and P.C. Weber, *A new era for science in nutrition*. *Am J Clin Nutr*, 1987. **45**(5 Suppl): p. 1048-53.
153. He, K., et al., *Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies*. *Stroke*, 2004. **35**(7): p. 1538-42.
154. Albert, C.M., et al., *Fish consumption and risk of sudden cardiac death*. *Jama*, 1998. **279**(1): p. 23-8.

155. Hooper, L., et al., *Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD003177.
156. Erkkila, A.T., et al., *n-3 Fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease*. Am J Clin Nutr, 2003. **78**(1): p. 65-71.
157. Nilsen, D.W., et al., *Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol*. Am J Clin Nutr, 2001. **74**(1): p. 50-6.
158. Krauss, R.M., et al., *AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association*. Circulation, 2000. **102**(18): p. 2284-99.
159. De Backer, G., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. Eur Heart J, 2003. **24**(17): p. 1601-10.
160. Van de Werf, F., et al., *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2003. **24**(1): p. 28-66.
161. Smith, S.C., Jr., et al., *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, 2006. **113**(19): p. 2363-72.
162. Santos, R.D., et al., *I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular*. Arq Bras Cardiol, 2013. **100**(1Supl.3): p. 1-40.
163. Macchia, A., et al., *Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(4): p. 463-8.
164. Manger, M.S., et al., *Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and coronary events in Norwegian patients with coronary artery disease*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(1): p. 244-51.
165. Kromhout, D., E.J. Giltay, and J.M. Geleijnse, *n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction*. N Engl J Med, 2010. **363**(21): p. 2015-26.
166. Marckmann, P. and M. Gronbaek, *Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies*. Eur J Clin Nutr, 1999. **53**(8): p. 585-90.
167. Grundy, S.M., *N-3 fatty acids: priority for post-myocardial infarction clinical trials*. Circulation, 2003. **107**(14): p. 1834-6.
168. Caumo, A., et al., *New insights on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and beta-cell function with the HOMA2 method*. Diabetes Care, 2006. **29**(12): p. 2733-4.
169. WHO, W.H.O., *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.*, in WHO Technical Report Series 894. 2000, World Health Organization: Geneva, Switzerland.

170. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. *Nutrition*, 1989. **5**(5): p. 303-11; discussion 312-3.
171. Durnin, J.V. and J. Womersley, *Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years*. *Br J Nutr*, 1974. **32**(1): p. 77-97.
172. Lohman, T.R., AF; Martorell, R, *Anthropometric standardization reference manual*. 1991: Abridged edition. 90.
173. Pollock, M.L. and J.H. Wilmore, *Exercícios na Saúde e na Doença. Avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação*. 2ª ed. 1993, Rio de Janeiro: Medsi.
174. Ribeiro, A.S., KEO; Rodrigues, MLCF; Costa, THM; Schmitz, BAS, *Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta*. *Rev Nutr*, 2006. **19**(5): p. 553-62.
175. Zaboto, C.B., R.P.d.T. Viana, and M.d.F. Gil, *Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos - Utensílios e Porções*. 1996, Goiânia: UNICAMP/UFG/MS.
176. Benzecry, E.P., ABV; Lacerda, EMA; Gomes, MCS; Costa, VM, *Tabela para Avaliação de consumo Alimentar em Medidas Caseiras*. 4ª ed. 1998, Rio de Janeiro Produção Independente. 75.
177. NEPA/UNICAMP, N.D.E.E.P.E.A.U.E.D.C., *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) - versão 2*. 2ª ed. 2006, Campinas. 105.
178. Franco, G., *Tabela de Composição Química dos Alimentos*. 9ª ed. 1999, São Paulo: Atheneu.
179. Philippi, S.T., *Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional*. 2001, Brasília: ANVISA/FINATEC-UnB.
180. Myrland, O., et al., *Determinants of seafood consumption in Norway: Lifestyle, revealed preferences, and barriers to consumption*. *Food Quality and Preference*, 2000. **11**: p. 169-188.
181. Mozaffarian, D., et al., *Dietary fish and omega-3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults*. *Circulation*, 2008. **117**(9): p. 1130-7.
182. Schlindwein, M.M., et al., *Influência de fatores socioeconômicos sobre o padrão de consumo alimentar domiciliar na região Centro-oeste, in Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD – Dourados – MS)*. 2005.
183. Madsen, T., et al., *C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease*. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(10): p. 1139-42.
184. Farzaneh-Far, R., et al., *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*, 2009. **205**(2): p. 538-43.
185. Micallef, M.A., I.A. Munro, and M.L. Garg, *An inverse relationship between plasma n-3 fatty acids and C-reactive protein in healthy individuals*. *Eur J Clin Nutr*, 2009. **63**(9): p. 1154-6.
186. Khajehnasiri, F., et al., *Effect of omega-3 and ascorbic acid on inflammation markers in depressed shift workers in Shahid Tondgoyan Oil Refinery, Iran: a randomized double-blind placebo-controlled study*. *J Clin Biochem Nutr*, 2013. **53**(1): p. 36-40.

187. Din, J.N., et al., *Effect of omega-3 fatty acid supplementation on endothelial function, endogenous fibrinolysis and platelet activation in male cigarette smokers*. *Heart*, 2013. **99**(3): p. 168-74.
188. Goodfellow, J., et al., *Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(2): p. 265-70.
189. Egert, S. and P. Stehle, *Impact of n-3 fatty acids on endothelial function: results from human interventions studies*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011. **14**(2): p. 121-31.
190. Tagawa, H., et al., *Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999. **33**(4): p. 633-40.
191. Chin, J.P., et al., *Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans*. *Hypertension*, 1993. **21**(1): p. 22-8.
192. Vita, J.A., et al., *Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study*. *Circulation*, 2004. **110**(23): p. 3604-9.
193. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
194. Ridker, P.M., *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 363-9.
195. Fichtlscherer, S., S. Breuer, and A.M. Zeiher, *Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient*. *Circulation*, 2004. **110**(14): p. 1926-32.
196. Sposito, A.C., et al., *Timing and dose of statin therapy define its impact on inflammatory and endothelial responses during myocardial infarction*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. **31**(5): p. 1240-6.
197. Geleijnse, J.M., et al., *Effect of low doses of n-3 fatty acids on cardiovascular diseases in 4,837 post-myocardial infarction patients: design and baseline characteristics of the Alpha Omega Trial*. *Am Heart J*, 2010. **159**(4): p. 539-546 e2.
198. Marques-Vidal, P., et al., *Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire for French-speaking Swiss adults*. *Food Nutr Res*, 2011. **55**.
199. Subar, A.F., *Developing dietary assessment tools*. *J Am Diet Assoc*, 2004. **104**(5): p. 769-70.
200. Anzai, T., et al., *C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction*. *Circulation*, 1997. **96**(3): p. 778-84.
201. Pietila, K.O., et al., *Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment*. *Eur Heart J*, 1996. **17**(9): p. 1345-9.

Apêndice

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL COORTE BRASÍLIA HBDF – SES/DF

Paciente: _____

Data de nascimento: ___ / ___ / ___

Número do questionário: _____

Data: ___ / ___ / ___

| ANTROPOMETRIA | | | |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|--|
| 1. Peso : _____ Kg | 2. Altura : _____ cm | 3. Circ. Abdominal : _____ cm | |
| 4. IMC : _____ Kg/m ² | | | |

| PREGAS CUTÂNEAS | | | | | |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| | Prega | 1ª Medida | 2ª Medida | 3ª Medida | Média |
| 5. | Bicipital | | | | |
| 6. | Tricipital | | | | |
| 7. | Subescapular | | | | |
| 8. | Suprailíaca | | | | |
| 9. | Somatório | | | | |
| 10. | % Gordura Corporal | | | | |

| FREQÜÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA) | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|---------------------------------|------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------|-----------|
| | Produtos | Porção Consumida (nº Descrição) | Frequência | | | | | | R / N | Qtd gl/ml |
| | | | 1 vez dia | 2 / mais vezes dia | 1 vez semana | 2 a 4 vezes semana | 5 a 6 vezes semana | 1 a 3 vezes mês | | |
| LEITE E DERIVADOS | | | | | | | | | | |
| 11. | Leite desnatado ou semidesnatado | | | | | | | | | |
| 12. | Leite Integral | | | | | | | | | |
| 13. | Iogurte | | | | | | | | | |
| 14. | Queijo Branco (minas / frescal) | | | | | | | | | |
| 15. | Queijo Amarelo (prato / Mussarela) | | | | | | | | | |
| 16. | Requeijão | | | | | | | | | |

| FREQÜÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA) | | | | | | | | | | |
|---|---|------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------------|--|-------|-----------|
| Produtos | Porção Consumida (nº Descrição) | Frequência | | | | | | | R / N | Qty gl/ml |
| | | 1 vez dia | 2 / mais vezes dia | 1 vez semana | 2 a 4 vezes semana | 5 a 6 vezes semana | 1 a 3 vezes mês | | | |
| OVOS E CARNES | | | | | | | | | | |
| 17. | Ovo Frito | | | | | | | | | |
| 18. | Ovo Cozido | | | | | | | | | |
| 19. | Carne Boi | | | | | | | | | |
| 20. | Carne Porco | | | | | | | | | |
| 21. | Frango | | | | | | | | | |
| 22. | Peixe Fresco | | | | | | | | | |
| 23. | Peixe Enlatado (sardinha/atum) | | | | | | | | | |
| 24. | Carne conservada sal (bacalhau, carne seca/sol, pertences feijoada) | | | | | | | | | |
| 25. | Vísceras (fígado, rim, coração) | | | | | | | | | |
| 26. | Embutidos (salsicha, presunto, mortadela, salame) | | | | | | | | | |
| ÓLEOS | | | | | | | | | | |
| 27. | Azeite | | | | | | | | | |
| 28. | Molho Salada | | | | | | | | | |
| 29. | Bacon Toucinho | | | | | | | | | |
| 30. | Manteiga | | | | | | | | | |
| 31. | Margarina | | | | | | | | | |
| 32. | Maionese | | | | | | | | | |
| PETISCOS E ENLATADOS | | | | | | | | | | |
| 33. | Snacks (Batata-frita, sanduíche, pizza, esfiha, salgado, cheetos, amendoim) | | | | | | | | | |
| 34. | Enlatados (milho, ervilha, palmito, azeitona) | | | | | | | | | |

| FREQÜÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA) | | | | | | | | | | |
|---|--|------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------------|--|-------|-----------|
| Produtos | Porção Consumida (nº Descrição) | Frequência | | | | | | | R / N | Qtd gl/ml |
| | | 1 vez dia | 2 / mais vezes dia | 1 vez semana | 2 a 4 vezes semana | 5 a 6 vezes semana | 1 a 3 vezes mês | | | |
| CEREAIS E LEGUMINOSAS | | | | | | | | | | |
| 35. | Arroz Integral | | | | | | | | | |
| 36. | Arroz Polido | | | | | | | | | |
| 37. | Pão Integral | | | | | | | | | |
| 38. | Pão Francês / Forma | | | | | | | | | |
| 39. | Biscoito Salgado | | | | | | | | | |
| 40. | Biscoito Doce | | | | | | | | | |
| 41. | Beiju / Cuscuz | | | | | | | | | |
| 42. | Bolos | | | | | | | | | |
| 43. | Macarrão | | | | | | | | | |
| 44. | Feijão | | | | | | | | | |
| 45. | Sopa | | | | | | | | | |
| HORTALIÇAS E FRUTAS | | | | | | | | | | |
| 46. | Folha Crua - - | | | | | | | | | |
| 47. | Folha Refogada / Cozida - - | | | | | | | | | |
| 48. | Hortaliça Crua - - | | | | | | | | | |
| 49. | Hortaliça Cozida - - | | | | | | | | | |
| 50. | Tubérculos (cará, mandioca, batata, inhame) | | | | | | | | | |
| 51. | Frutas - - | | | | | | | | | |

FREQÜÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA)

| Produtos | Porção Consumida (nº Descrição) | Frequência | | | | | | | R / N | Qtd gl/ml |
|----------|---------------------------------|------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------------|--|-------|-----------|
| | | 1 vez dia | 2 / mais vezes dia | 1 vez semana | 2 a 4 vezes semana | 5 a 6 vezes semana | 1 a 3 vezes mês | | | |

SOBREMESAS E DOCES

| | | | | | | | | | | |
|-----|----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 52. | Sorvete | | | | | | | | | |
| 53. | Tortas | | | | | | | | | |
| 54. | Geléia | | | | | | | | | |
| 55. | Doces e Balas | | | | | | | | | |
| 56. | Chocolate, Achoc. e Bombom | | | | | | | | | |

BEBIDAS

| | | | | | | | | | | |
|-----|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 57. | Café com Açúcar | | | | | | | | | |
| 58. | Café sem Açúcar | | | | | | | | | |
| 59. | Suco Natural com Açúcar | | | | | | | | | |
| 60. | Suco Natural sem Açúcar | | | | | | | | | |
| 61. | Suco Artificial com Açúcar | | | | | | | | | |
| 62. | Suco Artificial sem Açúcar | | | | | | | | | |
| 63. | Refrigerante Normal | | | | | | | | | |
| 64. | Bebida alcoólica fermentada (cerveja, vinho) | | | | | | | | | |
| 65. | Bebida alcoólica destilada (pinga, vodka, uísque) | | | | | | | | | |
| 66. | Chá | | | | | | | | | |

PRODUTOS DIET E LIGHT

| | | | | | | | | | | |
|-----|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 67. | Adoçante | | | | | | | | | |
| 68. | Margarina | | | | | | | | | |
| 69. | Requeijão – Iogurte | | | | | | | | | |
| 70. | Refrigerante | | | | | | | | | |

TEMPEROS / PREPARO DAS REFEIÇÕES

| | | |
|-----|------|-----------------------------------|
| 71. | Óleo | _____ latas / mês / _____ pessoas |
| 72. | Sal | _____ g / mês / _____ pessoas |