

*Ana Paula Tardivo*

**EFEITO DA DIETA E DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3  
SOBRE OS MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS  
EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM SÍNDROME  
METABÓLICA**

**ORIENTADORA: PROFA. DRA. ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS**

**CO-ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE NAHAS NETO**

**DOUTORADO**

**Faculdade de Medicina de Botucatu**  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

**BOTUCATU**

**2013**

*Ana Paula Tardivo*

**EFEITO DA DIETA E DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 SOBRE OS  
MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM MULHERES NA  
PÓS-MENOPAUSA COM SÍNDROME METABÓLICA**

**TESE DOUTORADO**

**ORIENTADORA: PROFA. DRA. ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS**

**CO-ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE NAHAS NETO**

**Faculdade de Medicina de Botucatu**

**Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"**

**BOTUCATU**

**2013**

*Ana Paula Tardivo*

**EFEITO DA DIETA E DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 SOBRE OS  
MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM MULHERES NA  
PÓS-MENOPAUSA COM SÍNDROME METABÓLICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em  
Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Área de  
Ginecologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu-  
UNESP, para obtenção do título de Doutor na área de  
Tocoginecologia.

**ORIENTADORA: PROFA. DRA. ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS**

**CO-ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE NAHAS NETO**

**BOTUCATU**

**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Tardivo, Ana Paula.

Efeito da dieta e da suplementação de ômega-3 sobre os marcadores metabólicos e inflamatórios em mulheres na pós-menopausa / Ana Paula Tardivo. – Botucatu : [s.n.], 2013

Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2013

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Capes: 40101150

1. Síndrome metabólica. 2. Pós-menopausa. 3. Citocinas. 4. Ácidos graxos Ômega-3.

Palavras-chave: Citocinas; Menopausa; Omega-3; Síndrome metabólica.

*Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa  
do Estado de São Paulo (FAPESP) - Auxílio à Pesquisa*

*Processo n° 2009/14884-2*

*De tudo ficam três coisas:*

*A certeza de que estamos sempre começando...*

*A certeza de que precisamos continuar...*

*A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...*

*Portanto, devemos:*

*Fazer da interrupção um caminho novo...*

*Da queda, um passo de dança...*

*Do medo, uma escada...*

*Do sonho, uma ponte...*

*Da procura, um encontro...*

*Fernando Sabino*

*Dedicatoria*

*A Deus, pela luz que iluminou meu caminho e acalmou meu coração em todos os momentos da minha vida.*

*A minha querida mãe Maria Aparecida Esteves Tardivo, amor incondicional, minha fortaleza, minha vida, sempre me estimulando a crescer e me apoiando em todas as minhas decisões. Amo você!*

*A memória do meu querido pai Gilberto Tardivo, luz da minha vida, sei que estará muito feliz por mais essa conquista. Ao meu querido irmão e amigo Julio Cesar Tardivo, pelo estímulo constante, carinho e admiração.*

*A minha pequena sobrinha e afilhada Sofia Crespan Tardivo, que com sua inocência me permitiu momentos alegres.*

*Ao meu querido Fernando De Biasi, amor da minha vida, pela companhia, força e amor.*



*Agradecimento Especial*

*À minha querida Orientadora e amiga, Professora Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas, pela paciência e carinho nos momentos mais difíceis. Obrigada por compartilhar sua sabedoria, pela confiança e convivência.*

*À meu querido co-orientador e amigo, Professor Dr. Jorge Nahas Neto, que com sua amizade, confiança, apresentou-me o estado da arte na minha atuação profissional.*

*Agradecimientos*

*Muitas foram as pessoas que contribuíram fundamentalmente para meu crescimento profissional e humano, em todo o percurso deste estudo. A vocês que colaboraram direta ou indiretamente, Muito Obrigada!!!*

*Às Pacientes do ambulatório de Climatério e Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu - U.N.E.S.P., que tornaram possível a realização deste estudo.*

*Às Professores do Programa de Pós Graduação do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - U.N.E.S.P., em especial a Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Heloisa Maria De Luca Vespoli e a Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Izildinha Maestri, que contribuíram pelas valiosas sugestões para a conclusão deste estudo.*

*À Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Debra Cristina Damasceno Meirelles dos Santos por nos conceder o Laboratório da Experimental do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - U.N.E.S.P., para a centrifugação do soro para dosagem das citocinas.*

*À Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Maria Terexinha Serrão Peracoli, do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biotecnologia da U.N.E.S.P. de Botucatu, que nos cedeu o seu laboratório para armazenamento e dosagem das citocinas.*

*À Prof. Dr. José Eduardo Correnti, do Grupo de Apoio à Pesquisa (G.A.P) da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - U.N.E.S.P., pela assessoria estatística e análise dos resultados do estudo.*

*As funcionárias da Seção de Pós Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pela competência e presteza no auxílio à resolução de problemas institucionais.*

*As funcionárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, pela atenção e presteza em tudo que precisei.*

*A funcionária da Coleta da Enfermaria de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Janaina Herica pela amizade e colaboração pela coleta final dos exames laboratoriais.*

*As funcionárias do Ambulatório de Climatério da Faculdade Medicina de Botucatu UNESP, pela atenção e presteza em tudo que precisei.*

*A Bibliotecária Rosemeire Aparecida Vicente, pela elaboração da ficha catalográfica da Biblioteca Central de Campus de Botucatu - UNESP.*

*As minhas amigas Caroline Ângela Favatto e Maria Fernanda Giovanette Biagioli, pela amizade, companhia, força, além de me proporcionarem momentos alegres e contribuírem para a realização de mais essa etapa.*

*A todas as colegas do Núcleo de Nutrição e Dietética da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, que contribuíram com o estímulo para a conclusão deste estudo e em especial a minha ex-diretora Maria Helena Parenti Bruno, que permitiu com que eu concretizasse este sonho, obrigada pelo carinho e apoio.*

# *Sumário*

---

Autobiografia	16
Lista de Abreviaturas.....	19
Resumo.....	22
Abstract.....	25
<b>1. Introdução.....</b>	<b>28</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>64</b>
2.1. Objetivo Geral.....	65
2.2. Objetivos Específicos.....	65
<b>3. Publicação.....</b>	<b>66</b>
3.1. Artigo .....	67
<b>4. Conclusão.....</b>	<b>105</b>
<b>5. Anexos.....</b>	<b>106</b>

*Autobiografia*



*Dados Curriculares***ANA PAULA TARDIVO**

Nascimento: 20 de julho de 1975, Botucatu, São Paulo

Nacionalidade: brasileira

Filiação: Gilberto Tardivo e Maria Aparecida Esteves Tardivo

**FORMAÇÃO**

1992/1996 - Graduação em Nutrição, na Universidade do Sagrado Coração, Bauru.

1997/1998 - Aprimoramento profissional em Nutrição Clínica e em Saúde Pública, Faculdade de Medicina-UNESP-Botucatu.

**TÍTULOS E QUALIFICAÇÕES**

2000/2001 - Especialista em Cuidados Nutricionais do Paciente Hospitalizado, Departamento de Clínica Médica (Centro de Metabolismo e Nutrição – CeMeNutri) da Faculdade de Medicina-UNESP, Botucatu. **Monografia:** "Consumo de Fibras alimentares e câncer de cólon".  
Orientador: Prof. Dr. Roberto Carlos Burini.

2004/2005 - Especialista em Nutrição Clínica e Ortomolecular, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo, em parceria com a FAPES – Fundação de Apoio à Pesquisa e Estudo na Área de Saúde. **Monografia:** "Fibra Alimentar na Obesidade: utilização do Plantago Ovata".  
**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Jaldin.

---

2006/2013 - Membro da Comissão de Nutrição Parenteral e Enteral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-UNESP-Botucatu.

2006/2008 - Mestrado em Ginecologia, Obstetria e Mastologia, Faculdade de Medicina-UNESP, Botucatu. **Título:** "Investigação do Consumo Alimentar e dos Indicadores da Composição Corporal das Mulheres na Pós-Menopausa". **Orientador:** Prof. Dr. Jorge Nahás Neto.

2007/2008 – Especialista em Fitoterapia, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo - FACIS. **Monografia:** "Os Efeitos da Isoflavonas da Soja em Mulheres na Pós-Menopausa". **Orientadora:** Prof. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas.

2009 - Aperfeiçoamento em Nutrição Aplicada à Estética. (Carga Horária: 50h). Instituto de Pesquisas Ensino e Gestão em Saúde.

2010/Atual - Docente do Curso de Especialização em Nutrição Clínica da Universidade Sagrado Coração de Jesus. **Tema:** Suplementação Nutricional - carga horária total de 8 horas.

1997/Atual - Nutricionista do Núcleo de Nutrição e Dietética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-UNESP-Botucatu, vínculo celetista pela Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar, responsável pelas enfermarias de Gastrocirurgia, Ginecologia e Convênios e pelos Ambulatórios de Obesidade Mórbida e Pós Operatório de Cirurgia Bariátrica.

1998/Atual - Nutricionista com atendimento em consultório particular.

## *Lista de Abreviaturas*

- AA – Ácido Araquidônico
- AG – Ácidos Graxos
- ALA – Ácido  $\alpha$ -linolênico
- ATP III – *Adult Treatment Panel III*
- BIA – Impedância Bioelétrica
- CC – Circunferência da Cintura
- CDC – *Center of Disease Control*
- CH – Carboidratos
- DAC – Doença Arterial Coronariana
- DCV – Doença Cardiovascular
- DHA – Ácido Docosahexaenóico
- DM – Diabetes Mellitus
- EPA – Ácido Eicosapentaenóico
- FDA – *Food and Drug Administration*
- HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
- HDL – *High Density Lipoprotein*
- HOMA – *Homeostatic Model Assessment*
- IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
- IDF – *International Diabetes Foundation*
- IL-1 $\beta$  – Interleucina 1-Beta
- IL-6 – Interleucina 6
- IMC – Índice de Massa Corpórea
- LA – Ácido Linoléico
- LDL – *Low Density Lipoprotein*

LPL – Lipase Lipoproteica

NCEP – *National Cholesterol Education Program*

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PCR – Proteína C-reativa

PPAR – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*

PUFAS – Ácidos Graxos Poliinsaturados Essenciais

RCQ – Relação Cintura/Quadril

RI – Resistência à Insulina

SM – Síndrome Metabólica

TG – Triglicerídeos

TH – Terapia Hormonal

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral alfa

USA – *United States of American*

VCT – Valor Calórico Total

VLDL – *Very Low Density Lipoproteins*

WHO - *World Health Organization*

*Resumo*

**Objetivo:** Avaliar o efeito da dieta isolada ou associada à suplementação de Ômega-3 sobre os marcadores metabólicos e inflamatórios em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica (SM).

**Métodos:** Estudo prospectivo e aberto, envolvendo 87 mulheres na pós-menopausa (idade  $\geq 45$  anos e amenorréia  $\geq 12$  meses) com diagnóstico de SM, atendidas em Ambulatório de Especialidades, de junho de 2010 a dezembro de 2011. Critérios de não-inclusão: doença cardiovascular, diabetes insulino-dependente, câncer, doenças autoimunes e uso de estatinas ou terapia hormonal. As pacientes foram randomizadas a dieta isolada (n=43, controle) ou associada à suplementação de Ômega-3, 900mg/dia, via oral (n=44). Todas as pacientes foram submetidas à prescrição dietética individualizada. Foram realizadas avaliações antropométricas, bioquímicas e perfil inflamatório que incluiu proteína C-Reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL-1 $\beta$  e IL-6). O tempo de intervenção foi de seis meses, com avaliações nos momentos, inicial e final. Para análise estatística foram empregados Teste *t-student*, ANOVA e Teste de Tukey.

**Resultados:** O estudo foi concluído com 30 pacientes sob dieta isolada e 33 sob dieta + Ômega-3. Na comparação entre os momentos inicial e após seis meses, encontrou-se redução significativa nos valores do índice de massa corpórea e na circunferência da cintura nos dois grupos ( $p < 0,05$ ), sem mudanças significantes na gordura corporal ou massa muscular ( $p > 0,05$ ). No grupo dieta + Ômega-3 foi observado redução significativa na pressão sistólica (-12,2%) e diastólica (-8,2%); e nos valores médios de triglicerídeos (-21,4%), insulina (-11,6%) e na resistência a insulina (-13,1%) ( $p < 0,05$ ). E no perfil

inflamatório encontrou-se redução significativa apenas no valor médio de IL-6 (-28,5%) (p=0,034).

**Conclusão:** Em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica, a intervenção de dieta associada à suplementação de Ômega-3 repercutiu com redução de triglicerídeos e da pressão arterial e melhora na resistência a insulina, importantes componentes da SM, e com benefício sobre o estado inflamatório.

**Palavras-chave:** Citocinas; Menopausa; Omega-3; Síndrome metabólica.



*Abstract*

**Objective:** To evaluate the effect of diet alone or combined with omega-3 supplementation on metabolic and inflammatory markers in postmenopausal women with metabolic syndrome (MetS).

**Methods:** In this prospective, open, randomized study, 87 women (age  $\geq 45$  years and amenorrhea  $\geq 12$  months) with MetS, seeking health care at a public outpatient center of the Botucatu Medical School-UNESP, from June 2010 to December 2011 were included. Exclusion criteria were: cardiovascular disease, insulin-dependent diabetes, cancer, autoimmune diseases and use of statins or hormone therapy. Participants were randomized to diet alone (n = 43, control) or associated with Omega-3 supplementation, 900mg/dia orally (n = 44). All women underwent individualized dietary prescription. Clinic, anthropometric (body mass index, BMI and waist circumference, (WC), biochemical variables were measured. Inflammatory profile included C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukins (IL-1 $\beta$  and IL-6). The intervention time was six months, with assessments at initial and final moments. Statistical analysis employed Student's t-test, ANOVA and Tukey test.

**Results:** In the comparison of baseline clinical characteristics between the groups (diet alone or diet + Omega-3) no significant differences were observed, with aged  $55.0 \pm 7.3$  vs  $55.1 \pm 6.6$  years; duration of menopause  $7.0 \pm 4.9$  vs  $7.2 \pm 4.9$  years; and BMI  $32.0 \pm 4.6$  vs  $32.8 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>, respectively (p>0.05). Of the 87 women, 30 with diet alone and 33 with diet + Omega-3 completed the study. At the end, there were a significant reduction in BMI and WC in two groups (p<0.05) without significant changes in body fat or muscle mass. Intervention with diet + Omega-3 was associated with significant reduction in systolic pressure (-12.2%) and diastolic (-8.2%), triglycerides (-21.4%),

insulin (-11.6%) and insulin resistance (-13.1%) ( $p < 0.05$ ). And on the inflammatory markers were observed significant reduction in the IL-6 (-28.5%) ( $p = 0.034$ ).

**Conclusion:** In postmenopausal women with MetS, dietary intervention associated with supplementation of Omega-3 had beneficial effects on metabolic risk factors (blood pressure, triglycerides, and insulin resistance), important components of MetS, and on inflammatory marker.

# *1. Introdução*

## 1. Introdução

Com a crescente elevação na expectativa de vida das mulheres nas últimas décadas, maior atenção é dada à menopausa e às suas conseqüências. A doença cardiovascular (DCV), em especial a doença arterial coronariana (DAC), apresenta risco que aumenta ao longo de toda a vida, com especial incremento em mulheres na pós-menopausa, quando ocupa o primeiro lugar como causa de mortalidade (Mosca et al, 2007). Na atualidade, grande parte das mulheres das sociedades urbanas apresenta fatores de risco para DCV. Esta “epidemia” deve-se ao aumento na proporção de mulheres acima dos 50 anos, na obesidade abdominal, no sedentarismo e no padrão alimentar moderno, caracterizado pelo elevado consumo de alimentos de maior densidade energética com baixos índices de alimentação saudável (Drewnowski, 2000; De Caterina et al, 2006; Pines, 2009). Em 2010, Tardivo *et al.*, avaliando a qualidade da dieta em 173 mulheres brasileiras na pós-menopausa, demonstraram em apenas 3% dieta de boa qualidade, 49% dieta necessitando melhorar e 48% dieta de pobre qualidade, sendo que 75,7% eram sobrepeso ou obesas e 73,2% com deposição abdominal de gordura (Tardivo et al, 2010). A obesidade abdominal contribui para o desenvolvimento da resistência a insulina, diabetes melitus tipo II, dislipidemia, e conseqüentemente a síndrome metabólica (Grundy et al, 2004; Zhang et al, 2008).

A síndrome metabólica (SM) é definida por um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglucemia (Schneider et al, 2006). A obesidade abdominal reconhecidamente é uma característica importante no diagnóstico da SM (Grundy et al, 2004). A obesidade é um estado pro-inflamatório que contribui para a resistência insulínica (RI), condição sugerida como fator causal da dislipidemia, da intolerância a glicose e aumento da pressão arterial (Kalupahana et al, 2011). Os fatores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo (fator de necrose tumoral, interleucina 6, e proteína C-reativa) e os ácidos graxos induzem a RI por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e portanto o transporte de glicose (Dandona et al, 2005). O acúmulo central de gordura está associado ao aparecimento de outras alterações envolvidas com a SM: aumento da concentração de triglicerídeos (TG) e redução dos valores de HDL, além da elevação da glicemia e da insulinemia (Berg et al, 2004; Grundy et al, 2004). A SM sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento de DCV em mulheres na pós-menopausa (Jou-Wei et al, 2010; Vannice, 2010). E os elementos chaves envolvidos no gerenciamento da SM são modificações na dieta e no estilo de vida (Schneider et al, 2006).

### 1.1. Dieta, Doença cardiovascular e Síndrome Metabólica

As pacientes com SM devem ser orientadas na instituição de medidas não farmacológicas, relacionadas às mudanças no estilo de vida, sendo de interesse atual na saúde da mulher na pós-menopausa. O tratamento deve ser intensivo com mudança de hábitos, incluindo redução na ingestão de gordura saturada e colesterol, aumento da atividade física e controle do peso corporal (Grundy et al, 2005). Redução do peso corporal de pelo menos 5% ao ano e a prática do exercício físico periódico de moderada intensidade reduz em 58% a taxa de progressão da SM e diabetes importantes fatores de risco para DAC (Knowler et al, 2002). A adequação dietética está incluída entre as recomendações clínicas na prevenção e tratamento da DAC em mulheres na pós-menopausa (Van Horn et al, 2008). O estudo epidemiológico *the InterHeart Study*, que avaliou fatores de risco para o infarto agudo do miocárdio (IAM) em diferentes populações (52 países), total de 15.152 casos e 14.820 controles, demonstrou claramente que dieta “não saudável”, presente em aproximadamente 30% dos casos, aumentou o risco de IAM. Uma dieta “não saudável” foi caracterizada por alta ingestão de carne, salgados, frituras e baixa ingestão de frutas e vegetais (Iqbal et al, 2008). A maioria dos estudos que investiga a influência da dieta sobre o risco cardiovascular emprega escores predefinidos de qualidade da dieta; que é estimada pela quantificação das variáveis nutricionais, consideradas importantes para a saúde. Hoekstra *et al.* analisaram importantes estudos de coorte sobre qualidade da dieta em mulheres. Os componentes comuns nos escores de qualidade foram: ingestão de frutas, vegetais, cereais e o tipo de gordura dietética. Apesar do uso de diferentes escores, o efeito protetor da dieta saudável foi consistente em todos os estudos, com redução no risco de DAC entre 17% a 47% (Hoekstra et al, 2009). Escores de qualidade da dieta avaliam a

qualidade global da dieta, mas não providenciam informações sobre a relativa importância dos componentes separados. O estudo *Women's Health Initiative Dietary Modification* mostrou que redução na ingestão de gordura total e aumento de frutas, vegetais e grãos não diminuiu significativamente o risco para DCV em mulheres na pós-menopausa; somente efeitos modestos sobre os fatores de risco foram alcançados (Howard et al, 2006).

Dieta é a pedra angular na prevenção e tratamento da SM, com redução de peso a longo prazo, acompanhado de melhora do perfil de risco metabólico (Baxheinrich et al, 2012). Dois grandes estudos avaliaram o impacto da mudança da dieta, sem perda de peso, sobre a resistência a insulina (RI), componente importante da SM (Jebb et al, 2010; Tierney et al, 2011). O estudo demonimado RISCK (*Reading, Imperial, Surrey, Cambridge and Kings*) foi conduzido em 5 centros do Reino Unido com 548 participantes de ambos os sexos, randomizados a mudanças na dieta sobre a ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e carboidratos (CH) de alto ou baixo índice glicêmico durante 24 semanas. Com a redução nos índices glicêmicos dos CH foi observado diminuição nos valores de LDL e triglicédeos. Contudo, o aumento na ingestão de ácidos graxos monoinsaturados não apresentou efeito favorável sobre a RI (Jebb et al, 2010). Outro estudo multicêntrico, com a participação de oito países europeus demonimado LIPGENE (*Lipids, Genes*), avaliou o efeito das mudanças na quantidade e na qualidade da gordura ingerida de 417 participantes com SM, de ambos os sexos, sobre a sensibilidade a insulina. Após 12 semanas de intervenção não foi observada mudanças sobre a RI (Tierney et al, 2011). Estes resultados indicam a eficácia limitada da modificação da dieta para melhorar a sensibilidade à insulina na SM, na ausência de perda de peso (Griffin, 2012).



A avaliação nutricional visa detectar problemas nutricionais a fim de colaborar para a promoção ou recuperação da saúde; é necessário estabelecer a ingestão habitual do indivíduo e confrontá-la com as suas necessidades (Basiotis et al, 2002). A dieta deve ser individualizada e prever redução de peso sustentável de 5% a 10% do peso corporal inicial (Van Horn et al, 2008). A adoção de plano alimentar saudável composto por dieta de baixa densidade energética (que se refere a maior ingestão diária de frutas, vegetais e alimentos integrais ricos em fibras dietéticas), presença de gordura poli e monoinsaturada e pobre em gordura saturada/trans é fundamental. A dieta afeta a maioria dos fatores modificáveis do risco cardiovascular (Akesson et al, 2007; Lopez et al, 2008).

A modulação do processo inflamatório, componente importante na progressão e instalação da doença aterosclerótica, é influenciada por fatores nutricionais como excesso da ingestão calórica e de álcool e pelos ácidos graxos ômega-3 (Libby et al, 2002; De Caterina et al, 2006). Boyton *et al.* observaram que dieta de alta qualidade correlacionou-se com menor resposta imune-inflamatória em 110 mulheres na pós-menopausa (Boyton et al, 2007). Ma *et al.* examinaram a associação entre a ingestão de fibras dietéticas e marcadores inflamatórios em 1958 mulheres na pós-menopausa envolvidas no estudo *Women's Health Initiative*. Observaram que alta ingestão de fibras associou-se a menores valores plasmáticos da interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Ma et al, 2008). Em estudo que avaliou os efeitos da redução de peso sobre o risco cardiovascular, 72 mulheres foram submetidas a regime de 1000-1500Kcal/dia com baixa ingestão de gorduras associado a programa de exercícios físicos aeróbicos, duração de 60 minutos duas vezes na semana, durante seis meses. Os autores observaram que redução de 8% no peso corporal repercutiu com significativa

melhora nos fatores metabólicos (triglicédeos, HDL, glicemia e circunferência da cintura) do risco cardiovascular (Deibert et al, 2007).

Merchant *et al.* estudaram a inter-relação entre a ingestão de gordura e a espessura da íntima das carótidas (aterosclerose subclínica) em 620 indivíduos com idade entre 35-75 anos. Demonstraram que a ingestão da gordura saturada e da trans foi independentemente associada à maior espessura das carótidas enquanto que com as gorduras poli e monosaturada não houve associação (Merchant et al, 2008). Portanto, a atenção deve direcionar para a qualidade da gordura dietética. Gorduras saturadas devem compor no máximo 10% da energia total diária e gorduras trans devem ser evitadas (Erkkila et al, 2008). Em adição, é recomendado o aumento na ingestão de ácidos graxos Ômega-3, derivados de óleo de peixes provenientes de águas frias e profundas (Mosca et al, 2007); os mais importantes são o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA). Nos últimos anos estudos foram realizados sobre os benefícios cardiovasculares da ingestão de Ômega-3; potenciais mecanismos incluem a redução de triglicérides, diminuição de agregação plaquetária, melhora da função endotelial com redução da inflamação (Hu et al, 2002; Breslow et al, 2006; He et al, 2009). No estudo *Nurses' Health*, com avaliação da dieta de 5103 mulheres, idade 34 a 59 anos, a maior consumo de peixes e Ômega-3 associou-se com menor risco para DAC (Hu et al, 2002).

## 1.2. Ômega-3

Os ácidos graxos poliinsaturados essenciais (PUFAS) compõem uma classe de moléculas que não podem ser produzidas pelo organismo humano, mas que são fundamentais ao seu funcionamento. Neste grupo encontram-se os ácidos graxos (AG) poliinsaturados com a primeira dupla ligação ocorrendo no terceiro ou no sexto átomo de carbono metílico terminal, conhecidos como n-3 e n-6, respectivamente (Roth & Harris, 2010). Os principais representantes da família n-3 ou Ômega-3 são o ácido  $\alpha$ -linolênico ou ALA (18:3n-3), o ácido eicosapentaenóico ou EPA (20:5n-3) e o ácido docosahexaenóico ou DHA (22:6n-3) e, os principais da família n-6 são o ácido linoléico ou LA (18:2n-6) e o ácido araquidônico ou AA (20:4n-6) (Connor, 2000). Ambos AG n-3 e n-6 são incorporados aos fosfolípidos das membranas celulares, onde são precursores na produção dos eicosanóides, como as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanes (Simopoulos, 2002). No organismo humano os produtos da família n-6 levam a formação de produtos caracterizados pela ação pró-inflamatória e pró-agregadora, enquanto que os produtos da família Ômega-3 são precursores de eicosanóides com ação antiinflamatória e antiagregadora (Simopoulos, 2008). Os metabólitos eicosanóides dos AG n-6 como prostaglandina  $E_2$ , tromboxane  $A_2$  e leucotrieno  $B_4$  são derivados do ácido araquidônico por processo enzimático pela cicloxigenase e lipoxigenase e são descritos como mediadores da agregação plaquetária, resposta imune e vasoreatividade (Simopoulos, 2002).

Na dieta atual industrializada observa-se aumento no consumo de óleo rico em AG n-6, isto é, de ácido linoléico (LA) e reduzido consumo de alimentos ricos em Ômega-3. Ambos AG essenciais são importantes, mas esse desequilíbrio entre n-6 e n-

3, ou seja, elevada relação  $\hat{\Omega}$ mega-6/ $\hat{\Omega}$ mega-3, leva à conseqüências negativas a saúde, promovendo a patogênese de muitas doenças incluindo a DCV, e doenças inflamatórias e auto-imunes (Connor, 2000; Simopoulous, 2008). Os efeitos benéficos dos AG  $\hat{\Omega}$ mega-3 foram primeiramente descritos em esquimós da Groenlândia, que consumindo altas quantidades de peixes de águas frias apresentam baixas taxas de DCV, asma, diabetes e esclerose múltipla (Kromann & Green, 1980).

### **1.3. Fontes de $\hat{\Omega}$ mega-3**

Como os AG essenciais não são produzidos pelo organismo, precisam então ser obtidos pela dieta ou suplementação. As principais fontes de AG essenciais são as plantas terrestres e aquáticas (marinhas). O ácido linoléico (n-6) pode ser encontrado em abundância nas sementes de plantas oleaginosas como nos óleos de soja e milho e nas castanhas (Simopoulos, 2008). O ácido linolênico (n-3) tem com principais fontes as plantas e animais marinhos principalmente os fitoplânctos, as algas e os óleos de peixes. Os fitoplânctos se constituem a base da cadeia alimentar dos oceanos e sintetizam  $\hat{\Omega}$ mega-3 (EPA e DHA) sendo encontrados em grande concentração nos óleos de peixes de águas frias profundas, principalmente sardinha, atum, cavala, salmão e truta (Connor, 2000). Interessante, que os peixes assim como os humanos não sintetizam EPA e DHA, mas obtém de microorganismos marinhos, acumulando na sua gordura (Roth & Harris, 2010). Os  $\hat{\Omega}$ mega-3 também podem ser encontrados em menores concentrações nos óleos vegetais de linhaça e canola.

Peixes e frutos do mar não são alimentos apreciados pela maioria da população, tendo variação individual quanto a paladar e hábitos alimentares. Contudo esses

alimentos são fontes dos dois nutrientes essenciais à saúde humana: EPA e DHA. Na América do Norte, a ingestão de Ômega-3 vem reduzindo ao longo dos tempos e o balanço de outros ácidos graxos tem aumentado substancialmente, como o n-6 (óleos refinados e sementes) e n-9 (óleo de oliva). Entre os peixes marinhos, o salmão e a sardinha são boas escolhas de fonte de n-3. Entretanto nem todos têm facilidade e costume de ingerir peixes. Os vegetarianos, por exemplo, têm pouca ingestão de n-3 (Vannice, 2010). Reconhece que a ingestão de peixe é o caminho mais desejável para aumentar n-3, mas 1g por dia de Omega-3 é equivalente a 55-85g de peixe fresco diário como atum sardinha, salmão e a 625g de peixes do Atlântico (Harris, 2004). Essa alta ingestão de peixe é difícil de alcançar na maior parte do mundo. Adicionalmente, a ingestão necessária para reduzir eventos cardiovasculares provavelmente não se consegue só com a dieta (Wood et al, 2008). Esse é o argumento para prescrição de suplementos quando o aumento de Ômega-3 está indicado.

Os PUFAS marinhos Ômega-3 estão presentes em óleos de peixes e comercialmente nas preparações farmacêuticas concentradas. Como os suplementos são popularmente muito empregados, vários benefícios à saúde têm sido atribuídos ao Ômega-3. Alguns consensos recomendam o uso em doenças cardíacas, decorrente de muitas pesquisas realizadas nessa área nas três últimas décadas (Kris-Etherton et al, 2002; NICE, 2007). Os suplementos providenciam EPA e DHA de algas e óleos purificados de peixe (sardinha ou anchova, em geral). As doses variam de 200g a 800g de EPA + DHA em cápsulas de 1 g. O ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA) não é uma boa fonte de n-3, pois a taxa de conversão do ALA em EPA é de aproximadamente 5% e em DHA de 0,5%, taxas muito baixas (Saravanan et al, 2010). Os suplementos geralmente contêm 1g de óleo de peixe, mas usualmente só 300 a 400mg de EPA + DHA. O nome genérico para essa classe de produto é ácido etil éster Ômega-3. É sempre importante

reconhecer nos produtos a concentração de EPA + DHA, para se quantificar a ingestão de n-3 necessária para o efeito terapêutico (Roth & Harris, 2010).

#### 1.4. Recomendações de Ômega-3

Em geral, um típico ocidental consome 0,7-1,6g por dia de n-3, equivalente a 0,2-0,7% do total de calorias. A maior parte é na forma de ALA, o n-3 derivado de plantas. A ingestão de n-3 marinho (EPA e DHA) corresponde a menos de 0,1-0,2g/dia (Kris-Etherton et al, 2000). Em contraste, nos estudos clínicos empregam-se de 1-9g por dia de n-3, principalmente na forma de EPA + DHA (Kim et al, 2010). Com respeito à relevância fisiológica, esses valores são similares aos valores consumidos pelos esquimós da Groenlândia, isto é, 6-14g/dia, que corresponde a 2,7-6,3% da energia diária (Feskens & Kromhout, 1993).

De acordo com as recomendações do *Food and Nutrition Board of the National Academies (Institute of Medicine – USA)* a ingestão de PUFAS deve ser em torno de 10% de lipídios na dieta. Este valor vai de 5-10% para os AG n-6 e de 1-2% para AG Ômega-3 (Simopoulos, 2008). Segundo o *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* estima-se que a ingestão média ocidental de EPA + DHA é de 110mg/dia. Os valores diários recomendados são de 250 a 500mg/dia para indivíduos saudáveis (Harris et al, 2009). Em relação aos benefícios cardiovasculares, *American Heart Association* e *American College of Cardiology* recomendam consumir peixes marinhos de águas frias pelo menos duas vezes na semana, equivalente a 400 a 500mg de Ômega-3 por dia (Kris-Etherton et al, 2002; Harris et al, 2009). Para pacientes com DCV estabelecida, a suplementação de um grama de Ômega-3 (EPA +

DHA) é recomendada (Kris-Etherton et al, 2002; NICE, 2007). Para o tratamento de hipertrigliceridemia, mínimo de 2g/dia é necessário, mas 4g/dia é sugerido quando TG superior a 500mg/dl; podendo ser empregado como terapia adjuvante ou em substituição a fibratos, niacina ou estatinas em pacientes intolerantes (Roth & Harris, 2010). O *Food and Drug Administration* (FDA) considera seguro dose de até 3g de EPA+ DHA por dia (Saravanan et al, 2010). Assim, a orientação atual inclui o consumo de peixe preferencialmente duas vezes na semana; Ômega-3 em cápsulas (850-1000mg) pode ser considerado em mulheres de risco para DAC e altas doses (2-4g) podem ser utilizadas como terapia adjuvante na hipertrigliceridemia (Harris et al, 2009).

É reportado que Ômega-3 reduz a síntese de tromboxane A<sub>2</sub>, um agonista plaquetário, havendo a possibilidade de sangramento com o uso combinado a drogas antiplaquetárias ou anticoagulantes. Estudo com 4g de Ômega-3 por dia, co-prescrito com drogas anticoagulantes não se associou à maior risco de sangramento (Watson et al, 2009). Há alguma discussão acerca da ingestão de mercúrio com consumo de alguns peixes como tubarão e peixe espada, que têm alto conteúdo de mercúrio em seus músculos. Entretanto, nas preparações comerciais de Ômega-3 são comumente empregados óleos de peixes do tipo atum, sardinha, cavala, truta, salmão que não contêm concentrações de mercúrio (Saravanan et al, 2010). Como efeitos adversos do Ômega-3 são descritos: “gosto de peixe na boca”, distúrbios gastrointestinais, sangramento, hiperglicemia, elevação do LDL-colesterol. Todos são doses-dependente, sendo mais problemáticos com doses superiores a 3g/dia de EPA + DHA e raros com doses de 1g/dia (Breslow, 2006). Quanto a possível reação alérgica, sabe-se que os quadros de alergia são pela proteína do peixe e os suplementos são extraídos do óleo de peixe, particularmente na forma de etilester altamente concentrado e purificado, não contendo proteína. Assim, em pacientes com história de reações alérgicas a ingestão de

peixe e/ou frutos do mar, uso dos suplementos não estão contraindicados, podendo ser prescritos (Roth & Harris, 2010).

### **1.5. Ômega-3 e Doença Cardiovascular**

Desde que, os primeiros estudos epidemiológicos realizados na população de esquimós da Groenlândia revelaram associação negativa entre o consumo de AG Ômega-3 de origem marinha (EPA e DHA) e a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM), que investigações ocorrem sobre o risco de DCV (Saravanan et al, 2010). Esses achados formaram a base da teoria que Ômega-3 poderia prevenir a aterosclerose, trombose e suas doenças associadas. Estudos epidemiológicos, observacionais e ensaios clínicos randomizados têm estabelecidos efeitos positivos cardiovasculares do Ômega-3 (Rudkowska, 2010; Abeywardena & Patten, 2011). Potenciais mecanismos benéficos incluem: efeito antiarrítmico, antitrombótico, e antiinflamatório; redução dos TG; melhora da função endotelial; diminuição da velocidade de progressão da placa aterosclerótica; e diminuição da pressão arterial (Connor, 2000, Breslow, 2006; Rudkowska, 2010). Assim, Ômega-3 de óleo de peixe poderia ter substancial papel na prevenção primária e secundária da DAC (Roth & Harris, 2010).

Contudo, informações a cerca do papel dos PUFAS da dieta ou suplementação na prevenção primária da DAC é escassa, mas evidencias sugerem benefícios nos pacientes com hiperlipidemia e diabetes (Saravanan et al, 2010). Pesquisas observacionais relatam menor placa ateromatosa em japoneses nativos quando comparados a japoneses morando em outros países. Esses achados são atribuídos à alta



ingestão de n-3 na tradicional dieta japonesa (Sekikawa et al, 2008). O *Japan EPA Lipid Intervention Study* (JELIS) avaliou o efeito do EPA sobre o risco de DAC (prevenção primária) em pacientes com hipercolesterolemia sob uso de estatinas, sem evidência de DAC. Foram randomizados 7503 pacientes, de ambos os sexos, para receber 1,8 g/dia de EPA purificado isolado e 9319 pacientes como controles, com seguimento de 4,6 anos. No subgrupo de pacientes com TG elevados e HDL baixo, o uso de EPA reduziu significativamente o risco de evento adverso coronariano em 53% (Saito et al, 2008). Estudo de coorte, com 25.573 homens e 28.653 mulheres, observou que a alta ingestão de peixe (>6g de peixe/dia) esteve associada com 30% menor risco de síndrome coronariana aguda em homens durante seguimento de 6,7 anos quando comparados aos participantes que ingeriram baixa quantidade de peixe. Esses resultados significativos não foram observados em mulheres (Bjerregard et al, 2010). Em revisão da Cochrane realizada até 2002, que incluiu 48 estudos clínicos randomizados controlados, não demonstraram redução na mortalidade total, combinando evento cardiovascular ou câncer na população geral, com a suplementação de Ômega-3 na dieta (Hooper et al, 2004).

A DAC apresenta risco que aumenta ao longo de toda a vida, com especial incremento em mulheres na pós-menopausa (Mosca et al, 2007). Diferenças de gênero em relação ao risco de DAC são conhecidas: mulheres vivem mais que os homens e desenvolvem doenças coronarianas em idades mais avançadas (Yussuf et al, 2004). No *Nurses' Health Study*, 84.688 mulheres, com idade entre 34 a 59 anos e livres de DCV, foram seguidas durante 16 anos, sendo avaliada a dieta. Nesse período ocorreram 1513 casos de DCV. Quando comparadas com as mulheres que raramente relataram ingestão de peixe (< 1 vez ao mês), aquelas com alta ingestão de peixe tiveram reduzido risco de morte por DCV. Para o consumo de uma vez por semana o risco relativo foi de 0,71 (IC

0,58-0,87), mostrando-se cada vez mais significativo com o aumento da ingestão na semana (Hu et al, 2002). Estudo prospectivo (*Atherosclerosis Risk in Communities*), avaliando 3592 mulheres e homens brancos seguidos durante 14,2 anos, encontrou que elevadas concentrações séricas de Ômega-3, especialmente de DHA, esteve associado à menor incidência de falência cardíaca em mulheres (Yamagishi et al, 2008).

Dado a importância do tema, nos Estados Unidos iniciou-se grande estudo denominado *Vitamin D and Omega-3 trial* (VITAL), com o emprego da suplementação de Ômega-3 e vitamina D. Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, em que 20.000 homens (>50 anos) e mulheres (>55 anos), serão randomizados em 4 grupos: Ômega-3 1g/dia associado a vitamina D 2000UI/dia, Ômega 3 1g/dia isolado, vitamina D 2000 UI/dia isolado e placebo. O recrutamento para o estudo iniciou em janeiro de 2010, e o seguimento previsto de cinco anos. O estudo objetiva avaliar a redução do risco de desenvolvimento de DCV e câncer em indivíduos sem história prévia da doença (Manson et al, 2012).

### **1.6. Ômega-3 e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)**

Há substancial evidência que o Ômega-3 reduza a pressão arterial (PA), com maior efeito entre pacientes hipertensos (Mori, 2010). A HAS é importante fator de risco para DCV, e muitos estudos indicam que altas doses de Ômega-3 estão associadas à modesta redução da PA (Saravanan et al, 2010). Em 2002, metaanálise avaliando o efeito da ingestão de Ômega 3 sobre a PA, incluiu 22 estudos clínicos randomizados de 1966 a 2001. Demonstrou que com a ingestão média de 3,7g/dia de óleo de peixe, houve redução de 1,7 mmHg na pressão sistólica e 1,6 mmHg na diastólica. Esse efeito

foi mais pronunciado em populações de pacientes hipertensos e com idade superior a 45 anos (Geleijnse et al, 2002). Mecanismos propostos para esse efeito incluem redução na produção do vasoconstritor tromboxane A<sub>2</sub>, aumento na síntese de vasodilatador óxido nítrico, aumento na reatividade e complacência vascular e ação na função autonômica nervosa (Mori, 2010). Redução de 0,66 mmHg na sistólica e 0,35 mmHg na diastólica com 1g de n-3 pode ajudar a explicar alguns dos efeitos benéficos do Ômega-3 sobre a DCV (Saravanan et al, 2010). A dose requerida do Omega parece ser de 3-4 g/dia. Entretanto a magnitude da redução torna-se importante quando se associa redução da ingestão de sal e programa de atividade física (Mori, 2010).

Em estudo clínico, randomizado, avaliando o efeito de 1,3 g de Ômega-3 em 486 pacientes com SM, de ambos os sexos, não mostrou efeito sobre a PA no período de três meses de suplementação (Gulseth et al, 2010). Semelhantemente, outro estudo com 86 pacientes sobrepeso, com hipertrigliceridemia, não encontrou modificação significativa na PA após seis meses de suplementação de 1g de EPA+DHA (Murphy et al, 2007). Por outro lado, dois estudos relataram redução significativa da PA em pacientes com SM (Benito et al, 2006; Ebrahim et al, 2009). Contudo, nesses estudos os pacientes perderam peso, o que pode afetar os resultados quanto ao efeito do Ômega-3 (Lopez-Huertas, 2012).

### **1.7. Ômega-3 e Hipertrigliceridemia**

Um consistente efeito do Ômega-3 está na redução das concentrações plasmáticas de TG (Kris-Etherton et al, 2002; Abeywardena & Patten, 2011). Esse efeito é atribuído à combinação da redução da síntese hepática de TG e aumento da

depuração na circulação periférica (Harris & Bulchandani, 2006; Harris et al, 2009). Para isso propõem-se doses de 2-4 g de EPA + DHA, para pacientes com hipertrigliceridemia, com redução de 25-30% nos valores de TG (Breslow, 2006). Estudo de revisão incluiu 15 ensaios clínicos para determinar a redução de TG dose-resposta ao Ômega-3. Os autores empregando equação de curva, concluíram que com a dose de 200-500mg a redução de TG variou de 3,1-7,2% (Musa-Veloso et al, 2010). Em recente metanálise, a administração de doses > 1g por pelo menos três meses, produziu significativa redução do TG de 7-25% (Lopez-Huertas, 2012). Preparações farmacêuticas de Ômega-3 são registradas para essa indicação em alguns países (Saravanan et al, 2010). Muitas teorias têm sido propostas para explicar os mecanismos de ação do Ômega-3 em reduzir as concentrações de TG em humanos. Três potenciais mecanismos seriam: (1) os AG Ômega-3 inibem duas enzimas chaves (diacilglicerol acetiltransferase e ácido fosfatídico fosfohidrolase) envolvidos na biossíntese hepática de TG, resultando na diminuição hepática da secreção de VLDL; (2) o aumento da  $\beta$ -oxidação peroxissomal de AG livres resultando em diminuição da disponibilidade de AG livres para síntese de TG; (3) atividade aumentada da lipase lipoproteica (LPL) resultando na conversão da VLDL em partículas menos densas de LDL (Jacobson, 2008).

Existe uma relação dose-resposta entre os valores de TG e o consumo de Ômega-3; quanto maior o consumo, maior o benefício na redução (Kris-Etherton et al, 2002). Por outro lado, doses maiores ou iguais a 3g/dia pode levar ao aumento nos valores de LDL-colesterol, possivelmente pelo aumento na conversão do VLDL em LDL e na regulação negativa dos receptores hepáticos de LDL (Simão et al, 2010). Enquanto a redução de TG é um evidente benefício cardiovascular, o concomitante aumento do LDL com doses moderadas a altas de Ômega-3 representa um risco. A dose

diária de EPA + DHA e o tempo necessário para produzir relevante redução de TG, ainda precisam ser determinados em pacientes com SM (Lopez-Huertas, 2012).

### 1.8. Ômega-3 e Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes o risco de morbimortalidade por DCV (Meigs, 2002; Ford et al, 2004; Nahas et al, 2009). Essa síndrome associa-se a desordem metabólica denominada de resistência à insulina (RI) em que a ação normal da insulina está prejudicada. Fatores ambientais, particularmente obesidade abdominal e inatividade física, estão amplamente implicados, mas alguns indivíduos são geneticamente predispostos à RI (NCEP, 2001; Meigs, 2002; Millen et al, 2006). Em 1999, a *World Health Organization (WHO) Diabetes Group* propôs a definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para DCV, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da PA, aumento de TG, redução do HDL, obesidade (índice de massa corpórea,  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ) ou aumento da relação cintura/quadril (RCQ), e RI definida pela presença de diabetes tipo II ou intolerância a glicose ou hiperinsulinemia (Alberti & Zimmet, 1999). Em 2001, *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) desenvolveu outra definição diagnóstica, que incluiu alguns dos critérios propostos pela WHO e excluiu o IMC e a RCQ (Millen et al, 2006). A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP/ATP III considera três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (circunferência da cintura), elevação da PA, redução de HDL, aumento de TG e intolerância a glicose (NCEP, 2001). A *International Diabetes Federation (IDF)* propôs

nova definição em 2005, tendo a obesidade central como essencial, associada a mais dois critérios como aumento dos TG, redução do HDL, elevação da PA ou aumento da glicemia de jejum (IDF, 2005). É fundamental salientar que todos os critérios têm como foco o papel da RI no aumento de risco para DCV(Reaven, 2005).

Os efeitos do Ômega-3 sobre a sensibilidade à insulina em humanos têm resultados variáveis (Browning et al, 2007; Simão et al, 2010). Em pacientes com SM, três estudos administrando doses de 1,2-2,5g/dia, por 3 meses não demonstraram efeitos sobre a RI (Brady et al, 2004; Satoh et al, 2007; Tierney et al, 2011). Em estudo brasileiro, 37 mulheres e três homens com SM, 47 anos em média, foram randomizados a receber 10 cápsulas/dia de óleo de peixe (3g de Ômega-3) ou placebo. Após 90 dias de intervenção, verificou-se aumento dos valores de glicose e da RI no grupo tratado (Simão et al, 2010). Esse efeito é observado em doses elevadas de suplementação. Revisão sistemática sobre os ação do Ômega-3 no controle da glicemia em pacientes diabéticos, não identificou efeitos adversos, com substancial redução dos TG (Hartweg et al, 2008). Futuros estudos são necessários para determinar a dose de EPA + DHA que poderia melhorar a RI em pacientes com SM (Lopez-Huertas, 2012). Os possíveis efeitos do Ômega-3 sobre a sensibilidade à insulina incluem a modulação da função da membrana celular, decorrente da diminuição dos valores plasmáticos de TG e do LDL de pequena densidade, aumentando a fluidez da membrana celular (Lopez-Huertas, 2012). Outros efeitos incluem ação sobre receptor de sinalização de insulina e elevação da adiponectina via ativação do sistema gama PPAR (*Peroxisome proliferator-activated receptor*) que regula a homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e inflamação (Borkman et al, 1993; Taouis et al, 2002; Kalupahana et al, 2011).

O Ômega-3 reduz a PA e modula o metabolismo lipídico com diminuição TG; por esses mecanismos pode reduzir o risco de SM (Poudyal et al, 2011; Lopez-Huertas,

2012). Estudo transversal demonstrou que a maior ingestão de Ômega-3 associou-se com menor risco de SM, especialmente em homens quando comparados a mulheres. Os autores encontraram valor médio de EPA + DHA em mulheres e homens que comem peixe diariamente de 796mg e 811mg, significativamente superior quando comparados aos que ingerem peixe menos de uma vez na semana, de 37mg e 40mg, respectivamente. Entre os indivíduos com ingestão diária de peixe, observaram redução de 57% no risco para SM com efeitos benéficos sobre os TG, HDL e glicemia, ou seja, três dos cinco componentes da SM (Baik et al, 2010). O efeito do consumo de Omega-3 sobre os componentes da SM em mulheres na pós-menopausa é desconhecido. Em 2012, sistemática revisão do efeito do EPA e DHA sobre pacientes com SM, revisou 11 estudos clínicos randomizados, com doses variáveis de 0,2 a 3g por dia de EPA + DHA e com tempo de duração de 6 semanas a 6 meses. Entre os estudos revisados, em um os participantes eram do sexo masculino e os demais, população mista de homens e mulheres, com idades variadas, não sendo referido o estado menopausal das participantes (Lopez-Huertas, 2012).

### **1.9. Ômega-3 e Marcadores Inflamatórios**

A primeira evidência do importante papel do Ômega-3 na inflamação foi originada de observações epidemiológicas de baixa incidência de doenças inflamatórias e auto-imunes como a psoríase, asma e esclerose múltipla na população de esquimós da Groenlândia com elevada ingestão de peixes rico em Ômega-3, quando comparados a população da Dinamarca (Kromann & Green, 1980). Entre os PUFAS, o Ômega-3 possui atividade antiinflamatória, dos quais o EPA e o DHA têm maior atividade

biológica que o ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA) (Simopoulos, 2008). Por outro lado, o crescente reconhecimento da inflamação como fator crucial no desenvolvimento da aterosclerose e DCV tem estimulado a investigação dos biomarcadores da inflamação, como proteína C-reativa (PCR), IL-6, TNF- $\alpha$ , entre outros, no risco cardiovascular (Packard & Libby, 2008).

O consumo de Ômega-3 resulta em sua incorporação (dose-dependente) nos fosfolípidos da membrana celular, influenciando a fluidez da membrana, a função dos receptores, a atividade enzimática e a produção de eicosanóides (Connor, 2000). O possível mecanismo de ação antiinflamatória seria a substituição do ácido araquidônico pelos PUFAS n-3 na membrana celular, tornando-a mais elástica e com menor potencial inflamatório. O ácido araquidônico é importante mediador inflamatório por ser precursor das prostaglandinas, tromboxanas e leucotrienos (Calder et al, 2006). Dose maior que 2g de Ômega-3 ao dia leva a redução na produção de eicosanóides pro-inflamatórios como a interleucina-1 (IL-1) e o TNF- $\alpha$ . Estudos em animais têm mostrado que o Ômega-3 pode influenciar uma série de eventos e mecanismos celulares durante o processo de inflamação, desde a transdução de sinal até a síntese protéica (Simopoulos, 2002). O *American Heart Association* recomenda que adultos comam peixe pelo menos duas porções na semana, que podem providenciar de 250 a 500mg de EPA e DHA por dia. Estes são nutrientes solúveis em gordura e não há evidência que o consumo diário ou periódico tenha diferença. O importante é manter os níveis saudáveis nas membranas celulares (Vannice, 2010).

Entre os mecanismos pelo qual Ômega-3 poderia reduzir o risco de DCV, encontra-se o efeito antiinflamatório (Kris-Etherton et al, 2002; Abeywardena & Patten, 2011). Na última década, vários estudos clínicos investigaram os possíveis efeitos antiinflamatórios da suplementação de Ômega-3 com alguns resultados encorajadores e



outros inconsistentes, pelo fato de diferenças quanto a: dosagens, característica da população estudada, fonte (suplementação ou dieta) e tempo de seguimento (Dewell et al, 2011). Ensaio clínico em populações de alto risco para DCV (homens com hiperlipidemia) apresentaram resultados satisfatórios com redução dos marcadores inflamatórios (Hjerkinn et al, 2005; Kelley et al, 2009). Em indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, as respostas dos estudos são variáveis, alguns mostraram redução (Ciubotaru et al, 2003; Trebble et al, 2003; Browning et al, 2007) e outros nenhuma alteração sobre o estado inflamatório (Vega-Lopez et al, 2004; Nelson et al, 2007; Damsgaard et al, 2008; Pot et al, 2009; Dewell et al, 2011; Skulas-Ray et al, 2011). Dose e população parecem ser fatores importantes para avaliar o potencial efeito antiinflamatório do Ômega-3 (Dewell et al, 2011). Possivelmente indivíduos de risco para DCV, cronicamente com elevados marcadores inflamatórios poderiam ser mais susceptíveis aos efeitos benéficos da suplementação com Ômega-3 (Dandona et al, 2005).

Até o momento, poucos estudos na literatura avaliam o efeito do Ômega-3 sobre marcadores inflamatórios em mulheres na pós-menopausa, reconhecidamente de risco para DCV (Ciubotaru et al, 2003; Lopez-Garcia et al, 2004). Em estudo de corte transversal, a partir de dados do *Nurses' Health Study*, 727 mulheres saudáveis, com idade entre 43-69 anos, foram avaliadas quanto a ingestão alimentar de Ômega-3 e a relação com biomarcadores inflamatórios. A ingestão de Ômega-3 foi inversamente associada às concentrações plasmáticas de PCR, IL-6 e E-selectina, após ajuste para idade, peso, atividade física e uso de terapia hormonal (TH). Em conclusão, a ingestão de Ômega-3 esteve associado a menor estado inflamatório, que poderia explicar em parte os efeitos do Ômega-3 na prevenção da DCV (Lopez-Garcia et al, 2004). Em estudo clínico, 30 mulheres na pós-menopausa usuárias de TH foram randomizadas para

receber óleo de cártamo, rico em Ômega-3 de origem vegetal (ALA) ou óleo de peixe, rico em Ômega-3 de origem marinha (EPA + DHA), durante cinco semanas. Ao final, foi observada redução significativa dos valores de PCR e IL-6 no grupo de usuarias de óleo de peixe, quando comparado ao óleo de cártamo, demonstrando potencial efeito sobre o risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa (Ciubotaru et al, 2003).

### **1.10. Conclusão**

A avaliação da SM em mulheres na pós-menopausa alerta para mudanças do hábito alimentar e no estilo de vida com conseqüente redução do risco de DCV, de interesse atual na saúde dessas mulheres (Schneider et al, 2006). Após o diagnóstico da SM, a conduta direciona-se em reduzir fatores causais, como a obesidade e inatividade física e, o tratamento associado dos fatores lipídicos (dislipidemias) e não lipídicos (HAS) (NCEP, 2001). O tratamento deve ser intensivo com mudança de hábitos, incluindo redução na ingestão de gordura saturada e colesterol, aumento da atividade física e controle do peso corporal (Grundy et al, 2005). A suplementação de Ômega-3 poderia ser potencialmente benéfica em reduzir fatores de risco da SM como a hipertrigliceridemia, disglicemia e HAS (Vannice, 2010). Contudo, em mulheres na pós-menopausa a relação entre SM e suplementação de Ômega-3 ainda é incerta, havendo escassez de informações. A maioria dos estudos que investiga o papel do Ômega-3 em diferentes populações de pacientes com SM tem resultados variáveis (Lopez-Huertas, 2012) e não existe o foco em mulheres na pós-menopausa, que reconhecidamente são de risco para DCV.

## *Referências*

- Abeywardena MY, Patten GS, Role of  $\omega$ 3 long-chain polyunsaturated fatty acids in reducing cardio-metabolic risk factors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011;11(3):232-46.
- Akesson A, Weismayer C, Newby PK, Wolk A. Combined effect of low-risk dietary and lifestyle behaviors in primary prevention of myocardial infarction in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2122-7.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1999; 15:539-553.
- Baik I, Abbott RD, Curb JD, Shin C. Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1018-26.
- Basiotis PP, Carlson A, Gerrior SA, Juan WY, Lino M. The Health Eating Index 1999-2000. Washington(DC): US Dept of Agriculture, Center for Nutrition Policy and Promotion; 2002.
- Baxheinrich A, Stratmann B, Lee-Barkey YH, et al. Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of  $\alpha$ -linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2012;108:682-91.
- Benito P, Caballero J, Moreno J, et al. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2006;25:581-7.
- Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res* 2004;36:215-20.

- Bjerregaard LJ, Joensen AM, Dethlefsen C, et al. Fish intake and acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2010; **31**: 29–34.
- Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; 328: 238–244.
- Boyton A, Neuhauser ML, Wener MH, et al. Associations between healthy eating patterns and immune function or inflammation in overweight or obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1445-55.
- Brady LM, Williams CM, Lovegrove JA. Dietary PUFA and the metabolic syndrome in Indian Asians living in the UK. *Proc Nutr Soc* 2004;63:115-25.
- Breslow JL. N-3 Fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83(supl):1477-82
- Browning LM, Krebs JD, Moore CS, Mishra GD, O’Connell MA, Jebb SA. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:70–80.
- Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Nutr* 2006;83(suppl):S1505-S9.
- Ciubotaru I, Lee YS, Wander RC. [Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT.](#) *J Nutr Biochem* 2003;14(9):513-21
- Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):171S–5S.

- Damsgaard CT, Frokiaer H, Andersen AD, Lauritzen L. Fish oil in combination with high or low intakes of linoleic acid lowers plasma triacylglycerols but does not affect other cardiovascular risk markers in healthy men. *J Nutr* 2008;138:1061–6.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448–54.
- De Caterina R, Zampolli A, Del Truco S, Madonna R, Massaro M. Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83:421S-6S.
- Deibert O, Konig D, Vitolins MZ, et al. Effect of a weight loss intervention on anthropometrics measures and metabolic risk factors in postmenopausal women. *Nutr J* 2007;6:1-7
- Dewell A, Marvasti FF, Harris WS, Tsao P, Gardner CD. Low- and high-dose plant and marine (n-3) fatty acids do not affect plasma inflammatory markers in adults with metabolic syndrome. *J Nutr* 2011;141:2166–71.
- Drewnowski A. Nutrition transition and global dietary trends. *Nutrition* 2000;16:486-7.
- Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M, Rezaiean S. Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity. *Acta Cardiol* 2009;64:321-7.
- Erkkila A, Riserus E, Laaksonen DE. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog Lipid Res* 2008;47:172-87.

- Feskens EJ, Kromhout D. Epidemiologic studies on Eskimos and fish intake. *Ann N Y Acad Sci* 1993;683:9-15.
- Ford ES, Giles WH, Mokad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-9.
- Griffin BA. [Goldilocks and the three bonds: new evidence for the conditional benefits of dietary  \$\alpha\$ -linolenic acid in treating cardiovascular risk in the metabolic syndrome.](#) *Br J Nutr* 2012;108(4):579-80
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2005;109:551-6.
- Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, et al. Dietary fat modifications and blood pressure in subjects with the metabolic syndrome in LIPGENE dietary intervention study. *Br J Nutr* 2010;104:160-3.
- Harris WS. Fish oil supplementation: evidence for health benefits. *Cleve Clin J Med* 2004;71:208-10.

- Harris WS, Bulchandani D. Why do  $\omega$ -3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387-93.
- Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr* 2009;139(suppl):S804-S819.
- Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003205.
- He K, Liu K, Daviglius ML, et al. Associations of Dietary Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Fish With Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2009;103:1238-43.
- Hjerkinn EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermann I, Sandvik L, et al. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 2005;81:583-9.
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbel L. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford, update 1 August 2004
- Hu FB, Bronner I, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acids intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815-21.
- Hoekstra T, Beulens J, van der Schouw Y. Cardiovascular disease prevention in women: impact of dietary interventions. *Maturitas* 2009;63:20-7.



- Howard BV, Van HL, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
- IDF - International Diabetes Federation: the consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. [www.idf.org](http://www.idf.org).
- Iqbal R, Anad S, Ounpuu S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation* 2008;118:1929-37.
- Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):198S-90S.
- Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, et al. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92(4):748-58.
- Jou-Wei L, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality-cohort analysis from the third national health and nutrition examination survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4258-67.
- Kalupahana NS, Claycombe KJ, Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv Nutr* 2011;2:304-16.
- Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr* 2009;139: 495-501.

Kim W, McMurray DN, Chapkin RS. n-3 Polyunsaturated fatty acids—Physiological relevance of dose. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2010;82:155-8.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. and Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

Kris-Etherton M, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, Hargrove RL, Zhao G, Etherton TD. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States, *Am J Clin Nutr* 2000;71:179S–188S.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA scientific statement—fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747–57.

Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950–1974. *Acta Med Scand* 208:401–406, 1980.

Lopez EP, Rice C, Weddle DO, Rahill GJ. The relationship among cardiovascular risk factors, diet patterns, alcohol consumption, and ethnicity among women aged 50 years and older. *J Am Diet Assoc* 2008;108:248-56.

Lopez-Garcia [E](#), [Schulze MB](#), [Manson JE](#), [Meigs JB](#), [Albert CM](#), [Rifai N](#), 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):1806-11.

- Lopez-Huertas E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2012;107:S185–S194
- Ma Y, Hébert JR, Li W, et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation the Women’s Health Initiative Observational Study. *Appl Nutr Invest* 2008;24:941-9.
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. [The VITamin D and Omega-3 Trial \(VITAL\): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease](#). *Contemp Clin Trials*. 2012 Jan;33(1):159-71
- Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002;8(suppl 11):283-92.
- Merchant AT, Kelemen LE, Koning L, et al. Interrelation of saturate fat, trans fat, alcohol intake, and sub clinical arteriosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008;87:168-74.
- Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Meigs JB, Ordovas JM, D’Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:434-41.
- Mori TA. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Cell Mol Biol* 2010;56:83-92.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007;115:1481-1501.

Murphy KJ, Meyer BJ, Mori TA, et al. Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte-3 levels and cardiovascular risk factors. *Br J Nutr* 2007; 97:749–57.

Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas AC, et al. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides. *Nutr Rev* 2010;68:155-67.

Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:431-8.

NCEP Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 2001;285:2444-9.

Nelson TL, Stevens JR, Hickey MS. Inflammatory markers are not altered by an eight week dietary alpha-linolenic acid intervention in healthy abdominally obese adult males and females. *Cytokine* 2007;38:101–6.

NICE. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guideline 48, 2007. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.

Packard RR, Libby P. [Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction.](#) *Clin Chem* 2008;54(1):24-38.

Pines A. Lifestyle and diet in postmenopausal women. *Climacteric* 2009;2(suppl1):62-5.

- Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 2011;50:372–87.
- Pot GK, Brouwer IA, Enneman A, Rijkers GT, Kampman E, Geelen A. No effect of fish oil supplementation on serum inflammatory markers and their interrelationships: a randomized controlled trial in healthy, middle-aged individuals. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1353–9.
- Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chemistry* 2005;51(6):931-8.
- Roth EM, Harris WS. Fish Oil for Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:66–72.
- Rudkowska I. Fish oils for cardiovascular disease: impact on diabetes. *Maturitas* 2010;67:25-8.
- Saito Y, Yokayama M, Origasa H, et al. Effects of EPA on coronary disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135-40.
- Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet* 2010; 375: 540-50.
- Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, et al. Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007;30:144-6.

- Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.
- Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 417–424.
- Simão ANC, Godeny P, Lozovoy MAB, Dichi JB, Dichi I. Efeito dos ácidos graxos n–3 no perfil glicêmico e lipídico, no estresse oxidativo e na capacidade antioxidante total de pacientes com síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(5):463-9.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495-505.
- Simopoulos AP. The importance of the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* 2008;233:674-88.
- Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 2011;93:243–52.
- Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M, Delarue J. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E664–E671.

- Tardivo AP, Nahas-Neto J, Nahas EAP, Maesta N, Rodrigues MH, Orsatti FL. Associations between healthy eating patterns and indicators of metabolic risk in postmenopausal women. *Nutr J* 2010; 9:64.
- Tierney AC, McMonagle J, Shaw DI, et al. Effects of dietary fat modification on insulin sensitivity and on other risk factors of the metabolic syndrome – LIPGENE: a European randomized dietary intervention study. *Int J Obes* 2011;35(6):800-9.
- Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA, et al. Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr* 2003;90:405–12.
- Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108:287-331.
- Vannice GK. N-3s from fish and the risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1014-7.
- Vega-López S, Kaul N, Devaraj S, Cai RY, German B, Jialal I. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. *Metabolism* 2004;53: 236–40.
- Watson PD, Joy PS, Nkonde C, Hessen SE, Karalis DG. Comparison of bleeding complications with omega-3 fatty acids + aspirin + clopidogrel–versus–aspirin + clopidogrel in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1052–54

Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al, on behalf of the EUROACTION Study Group.

Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.

Yamagishi K, Nettleton JA, Folsom AR, et al. Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2008;156:965-74.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52countries, Interheart study: case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.

Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008;117:1658-67.



## *2. Objetivos*

**2.1. Objetivo Geral**

Avaliar o efeito da dieta e da suplementação de Ômega-3 sobre os marcadores metabólicos e inflamatórios em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

**2.2. Objetivos Específicos**

2.2.1. Investigar o efeito da dieta isolada ou associada à suplementação de Ômega-3 sobre os marcadores metabólicos em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

2.2.2. Estudar o efeito da dieta isolada ou associada à suplementação de Ômega-3 sobre os marcadores inflamatórios em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

### *3. Publicação*

*3.1. Artigo*

**EFEITO DA DIETA E DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 SOBRE OS  
MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS EM MULHERES NA  
PÓS-MENOPAUSA COM SÍNDROME METABÓLICA**

*Effect of Diet and Omega 3 Supplementation on the Metabolic and Inflammatory  
Markers in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome*

Ana Paula Tardivo<sup>1</sup>, Eliana Aguiar Petri Nahas<sup>2</sup>, Jorge Nahas Neto<sup>2</sup>, Claudio Lera  
Orsatti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de  
Medicina de Botucatu – UNESP.

<sup>2</sup> Setor de Climatério & Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

## *Resumo*

**Objetivo:** Avaliar o efeito da dieta isolada ou associada à suplementação de Ômega-3 sobre os marcadores metabólicos e inflamatórios em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica (SM).

**Métodos:** Estudo prospectivo e aberto, envolvendo 87 mulheres na pós-menopausa (idade  $\geq 45$  anos e amenorréia  $\geq 12$  meses) com diagnóstico de SM, atendidas em Ambulatório de Especialidades, de junho de 2010 a dezembro de 2011. Critérios de não-inclusão: doença cardiovascular, diabetes insulino-dependente, câncer, doenças autoimunes e uso de estatinas ou terapia hormonal. As pacientes foram randomizadas a dieta isolada (n=43, controle) ou associada à suplementação de Ômega-3, 900mg/dia, via oral (n=44). Todas as pacientes foram submetidas à prescrição dietética individualizada. Foram realizadas avaliações antropométricas, bioquímicas e perfil inflamatório que incluiu proteína C-Reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL-1 $\beta$  e IL-6). O tempo de intervenção foi de seis meses, com avaliações nos momentos, inicial e final. Para análise estatística foram empregados Teste *t-student*, ANOVA e Teste de Tukey.

**Resultados:** O estudo foi concluído com 30 pacientes sob dieta isolada e 33 sob dieta + Ômega-3. Na comparação entre os momentos inicial e após seis meses, encontrou-se redução significativa nos valores do índice de massa corpórea e na circunferência da cintura nos dois grupos ( $p < 0,05$ ), sem mudanças significantes na gordura corporal ou massa muscular ( $p > 0,05$ ). No grupo dieta + Ômega-3 foi observado redução significativa na pressão sistólica (-12,2%) e diastólica (-8,2%); e nos valores médios de triglicérides (-21,4%), insulina (-11,6%) e na resistência a insulina (-13,1%) ( $p < 0,05$ ). E no perfil

inflamatório encontrou-se redução significativa apenas no valor médio de IL-6 (-28,5%) (p=0,034).

**Conclusão:** Em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica, a intervenção de dieta associada à suplementação de Ômega-3 repercutiu com redução de triglicérides e da pressão arterial e melhora na resistência a insulina, importantes componentes da SM, e com benefício sobre o estado inflamatório.

**Palavras-chave:** Citocinas; Menopausa; Omega-3; Síndrome metabólica.

## *Abstract*

**Objective:** To evaluate the effect of diet alone or combined with omega-3 supplementation on metabolic and inflammatory markers in postmenopausal women with metabolic syndrome (MetS).

**Methods:** In this prospective and open study, 87 women (age  $\geq$  45 years and amenorrhea  $\geq$  12 months) with MetS, seeking health care at a public outpatient center, from June 2010 to December 2011 were included. Exclusion criteria were: cardiovascular disease, insulin-dependent diabetes, cancer, autoimmune diseases and use of statins or hormone therapy. Participants were randomized to diet alone (n = 43, control) or associated with Omega-3 supplementation, 900mg/dia orally (n = 44). All women underwent individualized dietary prescription. Clinic, anthropometric (body mass index, BMI and waist circumference, WC), biochemical variables were measured. Inflammatory profile included C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukins (IL-1 $\beta$  and IL-6). The intervention time was six months, with assessments at initial and final moments. Statistical analysis employed Student's t-test, ANOVA and Tukey test.

**Results:** Of the 87 women, 30 with diet alone and 33 with diet + Omega-3 completed the study. At the end, there were a significant reduction in BMI and WC in two groups ( $p < 0.05$ ) without significant changes in body fat or muscle mass. Intervention with diet + Omega-3 was associated with significant reduction in systolic pressure (-12.2%) and diastolic (-8.2%), triglycerides (-21.4%), insulin (-11.6%) and insulin resistance (-13.1%) ( $p < 0.05$ ). And on the inflammatory markers were observed significant reduction in the IL-6 (-28.5%) ( $p = 0.034$ ).

**Conclusion:** In postmenopausal women with MetS, dietary intervention associated with supplementation of Omega-3 had beneficial effects on metabolic risk factors (blood pressure, triglycerides, and insulin resistance), important components of MetS, and on inflammatory marker.

**Key words:** Menopause; Metabolic Syndrome; Omega 3; Inflammatory Markers.



## *Introdução*

A síndrome metabólica (SM) é definida por um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglicemia<sup>1</sup>. Acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes no risco de morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV)<sup>2-4</sup>. A obesidade abdominal, frequente na pós-menopausa, é característica importante no diagnóstico da SM. Os fatores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo induzem a resistência à insulina (RI) por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e, portanto o transporte de glicose<sup>5</sup>. O acúmulo central de gordura e a RI contribuem no aparecimento das alterações envolvidas com a SM: aumento da concentração de triglicerídeos (TG), redução dos valores de HDL, além da elevação da glicemia e da insulinemia<sup>1,6</sup>. A avaliação da SM em mulheres na pós-menopausa alerta para mudanças do hábito alimentar e no estilo de vida com consequente redução do risco de DCV, principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa<sup>1,4,7</sup>.

Nos últimos anos pesquisas foram realizadas sobre os benefícios cardiovasculares da ingestão de ácidos graxos poliinsaturados essenciais (PUFAS), moléculas que não podem ser produzidas pelo organismo humano, mas fundamentais ao seu funcionamento<sup>8,9</sup>. Os principais representantes são os Ômega-3 de origem marinha, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA)<sup>10</sup>. No organismo humano são incorporados aos fosfolípidos das membranas celulares, sendo precursores na produção dos eicosanóides com ação antiinflamatória e antiagregadora<sup>8,11</sup>. Potenciais benefícios incluem a redução das concentrações plasmáticas de triglicerídeos, redução

da pressão arterial, diminuição de agregação plaquetária, melhora da função endotelial com redução da inflamação<sup>12-14</sup>.

A suplementação de Ômega-3 pode diminuir a pressão arterial<sup>15,16</sup>, modular o metabolismo lipídico, reduzindo os triglicerídeos<sup>17-19</sup>, e melhorar a RI<sup>20,21</sup>; por esses mecanismos poderia reduzir o risco de SM<sup>9,22,23</sup>. Estudo transversal demonstrou que maior ingestão de Ômega-3 associou-se com menor risco de SM. Entre os indivíduos de ambos os sexos, com ingestão diária de peixe (valor médio de Ômega-3 de 796-811mg) observou-se redução de 57% no risco para SM com efeitos benéficos sobre os triglicerídeos, HDL e glicemia, ou seja, três dos cinco componentes da SM<sup>21</sup>. O efeito do consumo de Ômega-3 sobre os componentes da SM em mulheres na pós-menopausa é desconhecido. Em 2012, revisão sistemática sobre o efeito do EPA e DHA em pacientes com SM, incluiu 11 estudos clínicos randomizados, com doses variáveis de 0,2 a 3g/dia de EPA + DHA e com tempo de duração de 6 semanas a 6 meses. Entre os estudos revisados, um os participantes eram apenas do sexo masculino e os demais, população mista de homens e mulheres, com idades variadas, não sendo referido o estado menopausal das participantes<sup>23</sup>.

No *Nurses' Health Study*, 84.688 mulheres, com idade entre 34 a 59 anos e livres de DCV, foram seguidas durante 16 anos, sendo avaliada a dieta. Nesse período ocorreram 1513 casos de DCV. Quando comparadas às mulheres que raramente relataram ingestão de peixe (< 1 vez ao mês), aquelas com alta ingestão de peixe tiveram reduzido risco de morte por DCV. Para o consumo de uma vez por semana o risco relativo foi de 0,71 (IC 0,58-0,87), mostrando-se cada vez mais significativo com o aumento da ingestão na semana<sup>12</sup>. Entre os mecanismos pelo qual o Ômega-3 poderia reduzir o risco de DCV, encontra-se o efeito antiinflamatório<sup>7,24</sup>. Na última década, vários estudos clínicos investigaram os possíveis efeitos antiinflamatórios da

suplementação de Ômega-3 com alguns resultados encorajadores e outros inconsistentes, pelo fato de diferenças quanto a: dosagens, característica da população estudada, fonte (suplementação ou dieta) e tempo de seguimento<sup>25</sup>. Até o momento, poucos estudos na literatura avaliam o efeito do Ômega-3 sobre marcadores inflamatórios em mulheres na pós-menopausa<sup>26,27</sup>, reconhecidamente de risco para DCV<sup>4</sup>.

A suplementação de Ômega-3 poderia ser potencialmente benéfica em reduzir fatores de risco como hipertrigliceridemia, disglícemia, hipertensão arterial sistêmica e inflamação<sup>22</sup>. Contudo, em mulheres na pós-menopausa a relação entre SM e suplementação de Ômega-3 ainda é incerta, havendo escassez de informações. A maioria dos estudos que investiga o papel do Ômega-3 em diferentes populações de pacientes com SM tem resultados variáveis<sup>23</sup> e não existe o foco em mulheres na pós-menopausa. Baseado nestes dados, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da dieta isolada ou associada à suplementação de Ômega-3 sobre os marcadores metabólicos e inflamatórios em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

## *Metodologia*

### **1-Desenho do Estudo e Seleção da Amostra**

Trata-se de estudo clínico, prospectivo, aberto, controlado e randomizado. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Ambulatório de Climatério & Menopausa, da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), de junho de 2010 a dezembro de 2011. Para o cálculo do tamanho amostral considerou-se valores de normalidade de triglicérides (TG) < 150mg/dl e que a suplementação com Ômega-3 reduziu entre 7 a 25% os TG<sup>19</sup>. Empregando 15% de redução, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimado um tamanho mínimo de 29 pacientes em cada grupo. Foram incluídas mulheres com: (1) data da última menstruação há pelo menos 12 meses; (2) idade  $\geq$  45 anos; (3) pelo menos três critérios para o diagnóstico de SM. Os critérios de não-inclusão foram: (1) presença de doença cardiovascular manifesta atual ou prévia; (2) usuárias de drogas que afetem o metabolismo lipoproteico (terapia hormonal, estatinas); (3) etilista ou drogaditas; (4) história de doenças autoimunes; (5) antecedente de neoplasia maligna; (6) intolerância ou alergia alimentar a peixe; (7) diabetes insulino-dependente. Foram esclarecidos, para as pacientes selecionadas, os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas às assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Botucatu – UNESP. O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, recebendo parecer favorável em 05 de outubro de 2009 (Of. 399-2009 CEP).

## 2- Anamnese e Investigação Alimentar

Inicialmente foi realizada consulta para verificação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Nesse primeiro momento foram coletados, por meio de entrevista individual, os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, tabagismo, história pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes e dislipidemias, atividade física e pressão arterial. Com a paciente sentada, a pressão arterial foi aferida no braço direito com o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana<sup>28</sup>. Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program(NCEP)/Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*<sup>29</sup>: circunferência da cintura > 88 cm; triglicerídios  $\geq$  150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea  $\geq$  130/85 mmHg; glicemia de jejum  $\geq$  100 mg/dL ou sob terapia.

Todas as participantes preencheram registro alimentar de três dias, sendo dois no meio da semana e um no final de semana. Foi utilizado Registro Fotográfico para Inquérito Dietético para auxiliar na estimativa e para minimizar erro durante o processo de quantificação das porções de alimentos e preparações consumidas<sup>30</sup>. A partir desses dados foram reconhecidos os hábitos alimentares e a quantificação dietética de proteína, carboidrato e gordura. Todos esses dados foram calculados por meio do programa de nutrição “NUTWIN” contendo a composição centesimal dos alimentos<sup>31</sup>. A partir desses dados, a prescrição da ingestão calórica diária foi calculada individualmente, pelo peso real ou ajustado de acordo com os critérios da *FAO/OMS* que preconiza para a

manutenção de peso 25-35 kcal/kg peso e perda de peso 20-25 kcal/kg peso. A dieta foi fracionada em 5-6 refeições/dia, constituída de 45-65% do valor calórico total (VCT) de carboidratos; 10-35% de proteínas; 20-35% de lipídios<sup>32</sup>. Entre estas, a gordura saturada deve ser inferior a 7%, a poliinsaturada 10% e monoinsaturada 10-15% e <300 mg de colesterol/dia, respeitando-se a disponibilidade e as preferências alimentares de cada paciente. A prescrição dietética foi individualizada e reavaliada a cada dois meses, por um período de seguimento de seis meses, incluindo manejo e preparo dos alimentos e a conscientização da importância da adesão à dieta.

### **3- Protocolo de suplementação**

As pacientes foram randomizadas, em seqüência de numeração pré-estabelecida, em dois grupos: dieta isolada (controle, n=43) ou associada à suplementação de Ômega-3 900mg/dia (n=44) (Figura 1). Todas 87 participantes foram submetidas à prescrição dietética individualizada, por nutricionista especializada (Tardivo AP). E 44 mulheres receberam 900mg de Ômega-3, fracionado em três cápsulas gelatinosas/dia, via oral, durante as refeições, por seis meses. Cada cápsula de 1g de extrato de ácidos graxos poliinsaturados marinhos (Proepa®, Aché, Brasil) continham aproximadamente 180mg de ácido eicosapentaenóico (EPA), 120mg de ácido docosahexaenóico (DHA) e 2mg de antioxidante tocoferol, com 9 Kcal de valor energético e 0,8 g de gorduras totais. As participantes com suplementação foram orientadas a retornar com os frascos a cada visita para contabilizar a medicação não usada e determinar a aderência. O tempo de intervenção foi de seis meses, com avaliações a cada dois meses.

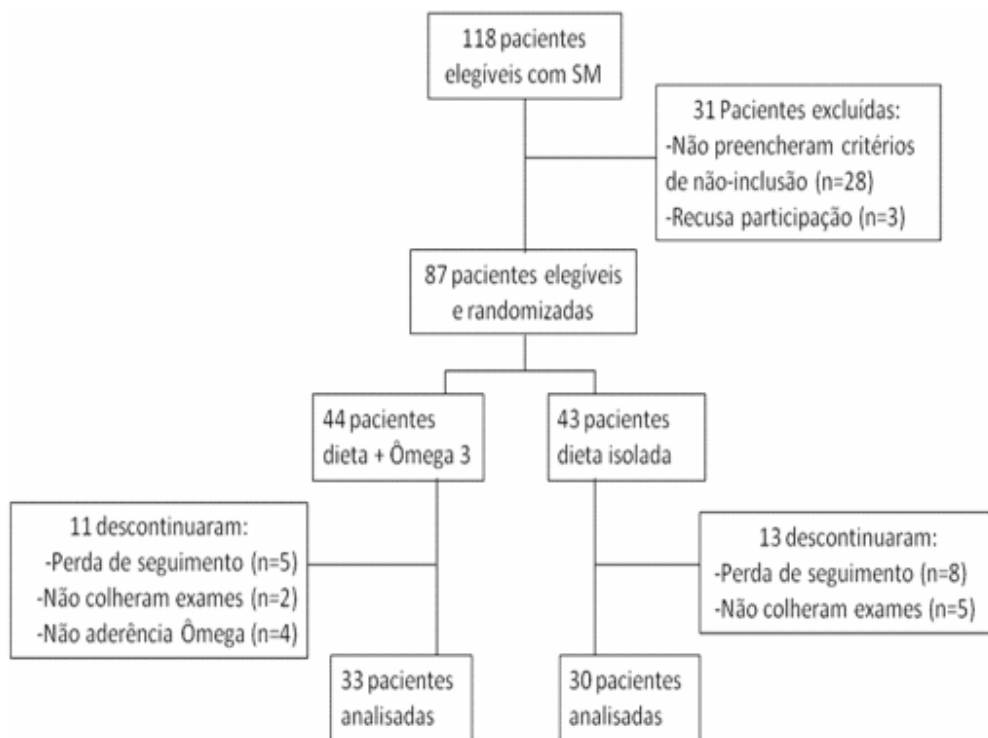


Figura 1- Fluxograma das pacientes incluídas no estudo.

#### 4- Avaliação da Composição Corporal

A composição corporal, realizada nos momentos inicial e final constou da avaliação antropométrica e da bioimpedância para cálculo da porcentagem da gordura corporal e da massa muscular. Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ( $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ ) e circunferência da cintura (CC). Para mensuração do peso, utilizou-se balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com paciente descalça e, mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization*

de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: menor que  $18,5\text{kg/m}^2$  como baixo peso, de  $18,5\text{-}24,9\text{kg/m}^2$  normal, de  $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$  sobrepeso, de  $30\text{-}34,9\text{kg/m}^2$  obesidade grau I, de  $35\text{-}39,9\text{kg/m}^2$  obesidade grau II e  $\geq 40\text{kg/m}^2$  obesidade grau III. Para a medida da CC foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm (Lange®), com a paciente em posição ortostática, na expiração; sendo considerada aumentada para mulheres, acima de  $88\text{ cm}^{29}$ .

A impedância bioelétrica (BIA) foi utilizada para medir a composição corporal (*Maltron BF* modelo 906, USA). Este método consiste de uma corrente elétrica (50 kHz) de baixo nível (500-800  $\mu\text{A}$ ) que percorre o corpo do indivíduo. A água e os eletrólitos corporais são excelentes condutores de corrente elétrica e, os tecidos magros são ricos em água e o tecido gordo é pobre em água, portanto, a resistência ao fluxo da corrente é maior em indivíduos com grande quantidade de gordura corporal<sup>33</sup>. Para a realização do teste, todas as pacientes foram instruídas a ingerir 2 litros de água no dia anterior avaliação corporais, não realizar exercício físico 24 horas antes, não ingerir cafeína e bebida alcoólica 12h antes, estar em jejum de no mínimo 4 horas, esvaziar a bexiga, e retirar os sapatos e adornos de metal. Para a medição, quatro eletrodos são colocados na mão, pulso, pé e tornozelo, conectados aos cabos da BIA, e uma corrente elétrica é aplicada aos eletrodos distais na mão e no pé e a queda de voltagem é detectada pelos eletrodos proximais no pulso e tornozelo. O teste de BIA fornece valores de massa gorda (kg), porcentagem de gordura corporal, massa livre de gordura (kg), porcentagem de massa muscular, água corporal total (Lt) e metabolismo energético basal (kcal). O exame foi realizado por único avaliador (Tardivo AP), conforme orientação pelo fabricante do equipamento e seus dados avaliados de acordo com a faixa etária da paciente.



## 5- Avaliação Laboratorial

As avaliações laboratoriais foram realizadas em dois momentos, o basal e após seis meses. Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer*®, *England*), o sangue para as dosagens laboratoriais foi coletado em tubo com gel separador e centrifugado a 3000rpm por dez minutos, para obtenção do soro, com uma amostra seguida de análise bioquímica imediata e outra alíquota congelada a -80°C até a leitura do perfil de citocinas. As avaliações bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Na análise bioquímica imediata foram dosados: glicose, colesterol total (CT), HDL, triglicerídeos (TG), proteína C-reativa (PCR) e insulina. As mensurações de TG, CT, HDL, glicose e PCR foram processadas pelo analisador bioquímico automático, modelo Vitros 950® pelo método colorimétrico de química seca (Johnson & Johnson, Rochester, NY, EUA). O LDL foi calculado pela fórmula subtraindo-se do valor do CT, a soma do HDL e TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL, glicemia <100mg/dL e PCR < 1,0 mg/dl. A insulina foi quantificada pelo Sistema Immulite® (*DPC*®, *USA*), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimio-luminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. A taxa de normalidade segundo o método empregado foi de 6,0 a 27,0 µIU/ml. Para a avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulina e glicemia de jejum). O HOMA-IR (*HOMeostasis Model Assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pela fórmula:  $\text{Insulina (mU/ml)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dl)} / 405$ . Valores que indicam RI foi definido como  $\text{Homa-IR} > 3,6^{34}$ .

As dosagens de citocinas foram realizadas no Laboratório de Imunologia do Departamento de Microbiologia e Imunologia do Instituto de Biociências, UNESP-Botucatu. Para determinação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e das interleucinas 6 (IL-6) e 10 (IL-10) aplicaram-se imunoenaios (*Human TNF, High Sensitivity Human IL-6, Human IL-10* quantikines Kits, R&D® Systems, Minneapolis, USA), pela técnica de ELISA (*Enzime-Linked ImmunoSorbent Assay*), em fase sólida, com duração de 5 horas, obedecendo às recomendações do fabricante dos Kits. Todas as dosagens foram realizadas em único momento, para evitar variação inter-ensaio, por único técnico especializado (Orsatti CL). Os coeficientes de variação intra-ensaio foram inferiores a 7%. E as sensibilidades analíticas segundo fabricante dos Kits são: TNF- $\alpha$  de 0,5-5,5 pg/ml; IL-1 $\beta$  < 1,0 pg/ml; HS IL-6 de 0,016-0,111 pg/ml.

## **6- Análise Estatística**

Das 87 pacientes incluídas, 30 mulheres com dieta isolada e 33 com dieta associada a Ômega-3 completaram o estudo. Apenas estas foram consideradas para análise estatística. Para as variáveis quantitativas foram calculados as médias e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência e porcentagem. Para comparação entre os grupos em relação às características iniciais (clínicas, antropométricas e bioquímicas) foi empregado o Teste *t-student*. Na comparação das variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas entre os momentos, basal e aos seis meses, e na comparação entre os grupos, utilizou-se o delineamento em medidas repetidas no tempo (ANOVA) seguido do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado para interação entre grupo x momento. Na análise das citocinas foi empregado

o mesmo delineamento em medidas repetidas através da distribuição Gama (assimétrica) seguido do teste de comparação múltipla de Tukey. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas utilizando-se *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

## *Resultados*

A comparação das características clínicas, dietéticas e laboratoriais iniciais entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à dieta isolada (n=30) ou associada à suplementação de Ômega-3 (n=33) estão apresentadas na Tabela 1. Observa-se que os grupos foram homogêneos para as todas as variáveis avaliadas ( $p>0,05$ ). Conforme esperado, decorrente da seleção de mulheres com SM, em ambos os grupos as pacientes em média eram obesas, com deposição abdominal de gordura, e com valores reduzidos de HDL e acima dos desejáveis de triglicérides e glicemia. Ambos os grupos referiram baixa ingestão média calórica diária, com valores dietéticos de Ômega-6 superior ao de Ômega-3 (Tabela 1). Em relação ao tabagismo e atividade física, 20,6% das mulheres referiram o hábito de fumar e 19,1% foram consideradas ativas, sem diferenças entre os grupos (dados não demonstrados).

Nas Tabelas de 2 a 5 estão apresentados os resultados da comparação entre grupos e entre os momentos, basal e seis meses, dos indicadores da composição corporal, dos parâmetros bioquímicos, da ingestão alimentar e dos marcadores inflamatórios. Encontrou-se redução significativa nos valores médios do IMC e circunferência da cintura (CC) entre os momentos, nas duas intervenções ( $p<0,05$ ), sem mudanças significantes na porcentagem de gordura corporal ou de massa muscular. A porcentagem de variação do IMC no grupo de dieta + Ômega-3 foi de -5,5% e dieta isolada de -0,9%, e na CC de -4,3% e -3,3%, respectivamente (Tabela 2). Em relação à pressão arterial observou-se redução significativa na pressão sistólica no grupo dieta isolada e associado ao Ômega-3, e na pressão diastólica apenas no grupo dieta + Ômega-3, com porcentagens de variações de -2,2% e -12,2%, e -1,6% e -8,2%, respectivamente ( $p<0,05$ ) (Tabela 2). Na análise da ingestão alimentar, houve redução

significativa nos valores médios de calorias totais (Kcal) e na % da gordura total ingerida entre os momentos nas duas intervenções ( $p < 0,05$ ). E quanto ao tipo da gordura ingerida, ocorreu diminuição na ingestão de gordura poliinsaturada em ambos os grupos (Tabela 3).

Na avaliação dos bioquímicos, observou-se diminuição significativa apenas no grupo de dieta + Ômega-3, nos valores de triglicerídeos, insulina e da RI pelo HOMA; as porcentagens de redução foram de -21,4%, -11,6% e -13,1%, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Houve uma tendência à redução nos TG de -8,1% no grupo com dieta isolada ( $p = 0,054$ ) (Tabela 4). Na comparação dos marcadores inflamatórios, encontrou-se redução significativa apenas no valor médio de IL-6 no grupo dieta + Ômega-3, correspondente a -28,5% ( $p < 0,05$ ). Nos demais marcadores, as variações não foram significantes (Tabela 5).

No grupo com a suplementação de Ômega-3, quatro participantes abandonaram o estudo por queixas gastrointestinais como “gosto de peixe na boca”, epigastralgia e dificuldade em ingestão das três cápsulas ao dia.

**Tabela 1.** Comparação das características clínicas, dietéticas e laboratoriais iniciais entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à dieta isolada (n=30) ou associada à suplementação de Omega-3 (n=33) (valores médios  $\pm$  desvio padrão).

Parâmetros	Dieta	Dieta + Omega-3	Valore de p*
Idade (anos)	55.0 $\pm$ 7.3	55.1 $\pm$ 6.6	0.946
Idade da menopausa (anos)	48.1 $\pm$ 5.9	47.9 $\pm$ 4.4	0.909
Tempo de menopausa (anos)	7.0 $\pm$ 4.9	7.2 $\pm$ 4.9	0.884
PAS (mmHg)	135.5 $\pm$ 12.1	138.3 $\pm$ 14.4	0.271
PAD (mmHg)	85.3 $\pm$ 6.9	86.2 $\pm$ 8.8	0.193
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32.0 $\pm$ 4.6	32.8 $\pm$ 4.7	0.513
CC (cm)	104.1 $\pm$ 11.3	106.4 $\pm$ 9.1	0.377
Gordura Corporal (%)	43.9 $\pm$ 6.6	41.2 $\pm$ 6.7	0.098
Massa Muscular (%)	58.4 $\pm$ 7.2	60.2 $\pm$ 7.6	0.064
Dieta (Kcal)	1457.7 $\pm$ 437.1	1495.6 $\pm$ 406.6	0.723
Ac. Linoléico (Ômega-6)	13.4 $\pm$ 6.6	12.9 $\pm$ 5.9	0.783
Ac. Linolênico (Ômega-3)	1.7 $\pm$ 0.7	1.6 $\pm$ 0.8	0.901
Colesterol Total (mg/dl)	221.5 $\pm$ 39.3	219.1 $\pm$ 33.2	0.791
HDL (mg/dl)	44.6 $\pm$ 8.2	45.9 $\pm$ 6.2	0.465
LDL (mg/dl)	134.3 $\pm$ 35.0	134.8 $\pm$ 29.6	0.954
Triglicerídeos (mg/dl)	188.6 $\pm$ 57.4	192.5 $\pm$ 65.4	0.818
Glicemia (mg/dl)	104.0 $\pm$ 23.9	103.8 $\pm$ 33.1	0.981
Insulina ( $\mu$ UI/ml)	12.9 $\pm$ 5.5	13.8 $\pm$ 6.4	0.557
HOMA-IR	3.5 $\pm$ 2.2	3.8 $\pm$ 2.3	0.639
PCR (mg/dl)	0.8 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.8	0.644

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PAS, pressão arterial sistólica, PAD, pressão arterial diastólica; Ac., ácido; HDL, *high-density lipoprotein*, LDL, *low-density lipoprotein*; Homa-IR, *Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*; PCR, proteína reativa. \*Diferença significativa se  $p < 0,05$  (Teste *t Student*).

**Tabela 2-** Comparação dos indicadores da composição corporal e pressão arterial entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à dieta isolada (n=30) ou associada à suplementação de Omega-3 (n=33) nos momentos basal e após 6 meses de intervenção (valores médios  $\pm$  desvio padrão).

<b>Indicador/Grupo</b>	<b>Basal</b>	<b>6 meses</b>	<b>Varição (%)</b>	<b>*Valor de p</b>
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>				
Dieta	32.0 $\pm$ 4.6 <sup>a</sup>	31.7 $\pm$ 4.1 <sup>a</sup>	-0.3 (-0.9%)	<b>0.003</b>
Dieta+Omega	32.8 $\pm$ 4.7 <sup>a</sup>	31.0 $\pm$ 4.6 <sup>a</sup>	-1.8 (-5.5%)	<b>&lt;0.001</b>
<i>CC (cm)</i>				
Dieta	104.1 $\pm$ 11.3 <sup>a</sup>	100.7 $\pm$ 10.5 <sup>a</sup>	-3.4 (-3.3%)	<b>0.002</b>
Dieta+Omega	106.4 $\pm$ 9.1 <sup>a</sup>	101.8 $\pm$ 8.1 <sup>a</sup>	-4.6 (-4.3%)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Gordura Corporal (%)</i>				
Dieta	43.9 $\pm$ 6.6 <sup>a</sup>	42.9 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	-1.0 (-2.3%)	0.149
Dieta+Omega	41.2 $\pm$ 6.7 <sup>a</sup>	39.3 $\pm$ 7.1 <sup>b</sup>	-1.9 (-4.6%)	0.104
<i>Massa Muscular (%)</i>				
Dieta	58.4 $\pm$ 7.2 <sup>a</sup>	58.4 $\pm$ 6.2 <sup>a</sup>	0.0 (0.0%)	0.468
Dieta+Omega	60.2 $\pm$ 7.6 <sup>a</sup>	62.1 $\pm$ 7.1 <sup>b</sup>	1.9 (3.1%)	0.981
<i>PAS (mmHg)</i>				
Dieta	134.5 $\pm$ 12.1 <sup>a</sup>	131.5 $\pm$ 11.6	-3.0 (-2.2%)	<b>0.027</b>
Dieta+Omega	138.3 $\pm$ 14.4 <sup>a</sup>	121.4 $\pm$ 23.0	-16.9 (-12.2%)	<b>&lt;0.001</b>
<i>PAD (mmHg)</i>				
Dieta	85.3 $\pm$ 6.9 <sup>a</sup>	83.9 $\pm$ 4.5	-1.4 (-1.6%)	0.718
Dieta+Omega	86.2 $\pm$ 8.8 <sup>a</sup>	79.1 $\pm$ 5.0	-7.1 (-8.2%)	<b>&lt;0.001</b>

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. Variação Absoluta: 6 meses – valores basais

\*p-valor mostra a diferença significativa entre momentos ( $p < 0.05$ ) e (a,b) mostram diferenças significante entre grupos e (a,a) sem diferença ( $p > 0,05$ ) (ANOVA seguida de Teste de Tukey).

**Tabela 3-** Comparação dos parâmetros da ingestão alimentar entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à dieta isolada (n=30) ou associada à suplementação de Omega-3 (n=33) nos momentos basal e após 6 meses de intervenção (valores médios  $\pm$  desvio padrão).

Parâmetros/Grupo	Basal	6 meses	Variação (%)	*Valor de p
<i>Calorias totais (Kcal)</i>				
Dieta	1457.7 $\pm$ 437.1 <sup>a</sup>	1279.2 $\pm$ 451.4 <sup>a</sup>	-178.4 (-12.2%)	<b>0.016</b>
Dieta+Omega	1495.6 $\pm$ 406.6 <sup>a</sup>	1230.0 $\pm$ 225.0 <sup>a</sup>	-256.6 (-17.7%)	<b>0.002</b>
<i>Carboidrato (%)</i>				
Dieta	53.3 $\pm$ 9.2 <sup>a</sup>	55.0 $\pm$ 8.8 <sup>a</sup>	1.7 (3.1%)	0.431
Dieta+Omega	50.4 $\pm$ 8.5 <sup>a</sup>	51.7 $\pm$ 6.1 <sup>a</sup>	1.3 (2.5%)	0.197
<i>Proteína (%)</i>				
Dieta	19.1 $\pm$ 4.8 <sup>a</sup>	20.6 $\pm$ 5.1 <sup>a</sup>	-1.5 (-7.3%)	0.467
Dieta+Omega	19.0 $\pm$ 5.1 <sup>a</sup>	19.5 $\pm$ 5.6 <sup>a</sup>	0.5 (2.6%)	0.605
<i>Gordura (%)</i>				
Dieta	42.2 $\pm$ 13.1 <sup>a</sup>	32.4 $\pm$ 8.4 <sup>a</sup>	-9.8 (-23.2%)	0.064
Dieta+Omega	43.1 $\pm$ 11.2 <sup>a</sup>	28.3 $\pm$ 5.8 <sup>a</sup>	-14.8 (-34.3%)	<b>&lt;0.001</b>
<i>G. Saturada (%)</i>				
Dieta	12.1 $\pm$ 6.2 <sup>a</sup>	11.4 $\pm$ 4.1 <sup>a</sup>	-0.7 (-5.7%)	0.509
Dieta+Omega	13.2 $\pm$ 5.5 <sup>a</sup>	11.7 $\pm$ 6.8 <sup>a</sup>	-1.5 (-11.4%)	0.254
<i>G. Poliinsaturada(%)</i>				
Dieta	15.2 $\pm$ 7.4 <sup>a</sup>	10.1 $\pm$ 3.8 <sup>a</sup>	-5.1 (-33.5%)	<b>0.016</b>
Dieta+Omega	14.2 $\pm$ 6.8 <sup>a</sup>	11.4 $\pm$ 5.9 <sup>a</sup>	-2.8 (-19.7%)	<b>0.014</b>
<i>G. Mooninsaturada(%)</i>				
Dieta	15.0 $\pm$ 7.7 <sup>a</sup>	12.2 $\pm$ 6.7 <sup>a</sup>	-2.8 (-18.6%)	0.082
Dieta+Omega	14.4 $\pm$ 4.8 <sup>a</sup>	12.4 $\pm$ 4.4 <sup>a</sup>	-2.0 (-13.8%)	0.071

G., gordura. Variação Absoluta: 6 meses – valores basais .

\*p-valor mostra a diferença significativa entre momentos ( $p < 0.05$ ) e (a,b) mostram diferenças significante entre grupos e (a,a) sem diferença ( $p > 0,05$ ) (ANOVA seguida de Teste de Tukey).



**Tabela 4-** Comparação dos parâmetros bioquímicos entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à dieta isolada (n=30) ou associada à suplementação de Omega-3 (n=33) nos momentos basal e após 6 meses de intervenção (valores médios  $\pm$  desvio padrão).

Bioquímicos/Grupo	Basal	6 meses	Variação (%)	*Valor de p
<i>CT (mg/dL)</i>				
Dieta	221.5 $\pm$ 39.3 <sup>a</sup>	219.6 $\pm$ 47.1 <sup>a</sup>	-1.9 (-0,8%)	0.753
Dieta+Omega	219.1 $\pm$ 33.2 <sup>a</sup>	210.2 $\pm$ 41.4 <sup>a</sup>	-8.9 (-4,1%)	0.191
<i>HDL (mg/dL)</i>				
Dieta	44.9 $\pm$ 8.2 <sup>a</sup>	45.1 $\pm$ 8.8 <sup>a</sup>	0.2 (0,4%)	0.715
Dieta+Omega	45.7 $\pm$ 6.2 <sup>a</sup>	45.9 $\pm$ 9.1 <sup>a</sup>	0.2 (0,4%)	0.847
<i>LDL (mg/dL)</i>				
Dieta	134.3 $\pm$ 35.0 <sup>a</sup>	138.2 $\pm$ 37.8 <sup>a</sup>	3.9 (2,8%)	0.496
Dieta+Omega	134.8 $\pm$ 38.6 <sup>a</sup>	133.0 $\pm$ 29.6 <sup>a</sup>	-1.8 (-1,3%)	0.758
<i>TG (mg/dL)</i>				
Dieta	187.6 $\pm$ 57.4 <sup>a</sup>	172.4 $\pm$ 57.6 <sup>a</sup>	-15.2 (-8,1%)	0.058
Dieta+Omega	192.5 $\pm$ 65.4 <sup>a</sup>	151.3 $\pm$ 55.4 <sup>a</sup>	-41.2 (-21,4%)	<b>0.002</b>
<i>Glicemia (mg/dL)</i>				
Dieta	104.0 $\pm$ 23.9 <sup>a</sup>	106.0 $\pm$ 27.7 <sup>a</sup>	2.0 (-1,9%)	0.383
Dieta+Omega	103.8 $\pm$ 33.1 <sup>a</sup>	101.5 $\pm$ 27.4 <sup>a</sup>	-2.3 (-2,2%)	0.475
<i>Insulina(<math>\mu</math>UI/ml)</i>				
Dieta	12.9 $\pm$ 5.5 <sup>a</sup>	13.6 $\pm$ 6.0 <sup>a</sup>	0.7 (5,1%)	0.383
Dieta+Omega	13.8 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	12.2 $\pm$ 5.5 <sup>a</sup>	-1.6 (-11,6%)	<b>0.016</b>
<i>HOMA-IR</i>				
Dieta	3.5 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>	3.7 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	0.2 (5,4%)	0.366
Dieta+Omega	3.8 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	3.3 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	-0.5 (-13,1%)	<b>0.046</b>

CT, colesterol total; TG, triglycerides. HDL, *high-density lipoprotein*, LDL, *low-density lipoprotein*; Homa-IR, *Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*; PCR, protein C-reativa.

Variação Absoluta: 6 meses – valores basais .

\*p-valor mostra a diferença significativa entre momentos ( $p < 0.05$ ) e (a,b) mostram diferenças significante entre grupos e (a,a) sem diferença ( $p > 0,05$ ) (ANOVA seguida de Teste de Tukey).

**Tabela 5-** Comparação dos marcadores inflamatórios entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à dieta isolada (n=30) ou associada à suplementação de Omega-3 (n=33) nos momentos basal e após 6 meses de intervenção (valores médios  $\pm$  desvio padrão).

Parâmetros/Grupo	Basal	6 meses	Varição (%)	Valor de p
<i>PCR (mg/dl)</i>				
Dieta	0.8 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	0.8 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	0.0 (0.0%)	0.774*
Dieta+Omega	0.9 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>	0.7 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	-0.2 (-22.2%)	0.401*
<i>IL-1<math>\beta</math> (pg/ml)</i>				
Dieta	0.58 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 0.63 <sup>a</sup>	0.3 (36.9%)	0.257**
Dieta+Omega	0.47 $\pm$ 0.46 <sup>a</sup>	0.77 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	0.3 (38.9%)	0.174**
<i>IL-6 (pg/ml)</i>				
Dieta	1.25 $\pm$ 1.0 <sup>a</sup>	1.84 $\pm$ 1.33 <sup>a</sup>	0.6 (32.1%)	0.096**
Dieta+Omega	1.65 $\pm$ 1.0 <sup>a</sup>	1.18 $\pm$ 1.02 <sup>b</sup>	-0.5 (-28.5%)	<b>0.034**</b>
<i>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</i>				
Dieta	2.12 $\pm$ 2.06 <sup>a</sup>	2.93 $\pm$ 2.33 <sup>a</sup>	0.8 (27.6%)	0.214**
Dieta+Omega	2.12 $\pm$ 1.74 <sup>a</sup>	2.73 $\pm$ 2.65 <sup>a</sup>	0.6 (22.3%)	0.123**

PCR, protein C-reativa; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral

Varição Absoluta: 6 meses – valores basais .

p-valor mostra a diferença significativa entre momentos ( $p < 0.05$ ) e (a,b) mostram diferenças significante entre grupos e (a,a) sem diferença ( $p > 0,05$ ) (ANOVA\* ou Distribuição Gama \*\*, seguida de Teste de Tukey).

## *Discussão*

A síndrome metabólica (SM) sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento de DCV em mulheres na pós-menopausa<sup>4,9</sup>. Fatores como a obesidade abdominal, a inatividade física e o padrão alimentar moderno caracterizado pelo elevado consumo de alimentos de maior densidade energética com baixos índices de alimentação saudável, estão amplamente implicados na SM<sup>35,36</sup>. A adequação dietética, em especial a qualidade da gordura dietética, está incluída entre as recomendações clínicas na prevenção e tratamento da SM em mulheres na pós-menopausa<sup>37,38</sup>. É recomendado o aumento na ingestão de ácidos graxos Ômega-3, derivados do óleo de peixes provenientes de águas frias e profundas<sup>10,37</sup>. A orientação atual inclui o consumo de peixe preferencialmente duas vezes na semana; a suplementação de Ômega-3 em cápsulas (850-1000mg) pode ser considerada em mulheres de risco para DCV e altas doses (2-4g) podem ser utilizadas como terapia adjuvante na hipertrigliceridemia<sup>39</sup>. No presente estudo, a intervenção de dieta associada à suplementação de Ômega-3 repercutiu com redução de triglicerídeos e da pressão arterial e melhora na resistência a insulina, importantes componentes da SM, e com benefícios sobre o estado inflamatório, em mulheres na pós-menopausa.

Em concordância com os resultados desta pesquisa, um consistente efeito do Ômega-3 está na redução das concentrações plasmáticas de TG<sup>16-18,24</sup>. No presente estudo, a suplementação de 900mg/dia de EPA+DHA reduziu 21,4% os valores de TG em mulheres na pós-menopausa com SM. Esse efeito é atribuído à combinação da redução da síntese hepática de TG e aumento da depuração na circulação periférica<sup>18,39</sup>. Para isso propõem-se doses de 2-4g de EPA + DHA, em pacientes com hipertrigliceridemia, com redução de 25-30% nos valores de TG<sup>13</sup>. Estudo de revisão

incluiu 15 ensaios clínicos para determinar a redução de TG dose-resposta ao Ômega-3. Os autores empregando equação de curva, concluíram que com a dose de 200-500mg a redução de TG variou de 3,1-7,2%<sup>19</sup>. Em recente metanálise, a administração de doses  $\geq$  1g por pelo menos três meses, produziu significativa redução do TG de 7-25%<sup>23</sup>. Muitas teorias têm sido propostas para explicar os mecanismos de ação do Ômega-3 em reduzir as concentrações de TG em humanos; três potenciais mecanismos seriam: (1) inibição de duas enzimas chaves (diacilglicerol acetiltransferase e ácido fosfatídico fosfohidrolase) envolvidas na biossíntese hepática de TG, resultando na diminuição hepática da secreção de VLDL; (2) aumento da  $\beta$ -oxidação peroxissomal de ácidos graxos livres resultando na diminuição da disponibilidade destes para síntese de TG; (3) atividade aumentada da lipase lipoproteica (LPL) resultando na conversão da VLDL em partículas menos densas de LDL<sup>40</sup>.

Neste estudo foi observada redução da pressão arterial (PA) sistólica e diastólica entre as usuárias de Ômega-3. De acordo com dados na literatura, há substancial evidência que o Ômega-3 reduza a PA, com maior efeito entre pacientes hipertensos<sup>15</sup>. A HAS é importante fator de risco para DCV, e muitos estudos indicam que altas doses de Ômega-3 estão associadas à modesta redução da PA<sup>16</sup>. Em 2002, uma metaanálise avaliando o efeito da ingestão de Ômega 3 sobre a PA, incluiu 22 estudos clínicos randomizados de 1966 a 2001. Demonstrou que com a ingestão média de 3,7g/dia de óleo de peixe, houve redução de 1,7 mmHg na pressão sistólica e 1,6 mmHg na diastólica. Esse efeito foi mais pronunciado em populações de pacientes hipertensos e com idade superior a 45 anos<sup>41</sup>. Mecanismos propostos para esse efeito incluem redução na produção do vasoconstritor tromboxane A<sub>2</sub>, aumento na síntese de vasodilatador óxido nítrico, aumento na reatividade e complacência vascular e ação na função autonômica nervosa<sup>15</sup>. Redução na PA sistólica e diastólica com a suplementação de 1g

pode ajudar a explicar alguns dos efeitos benéficos do Ômega-3 sobre a DCV<sup>16</sup>. Em estudo clínico, randomizado, avaliando o efeito de 1,2 g de Ômega-3 em pacientes com SM, de ambos os sexos, não mostrou efeito sobre a PA no período de apenas três meses de suplementação<sup>42</sup>. Semelhantemente, outro estudo com 86 pacientes sobrepeso, com hipertrigliceridemia, não encontrou modificação significativa na PA após seis meses de suplementação de 1g de EPA+DHA<sup>43</sup>. Por outro lado, dois estudos relataram redução significativa da PA em pacientes com SM<sup>44,45</sup>. Contudo, nesses estudos, os pacientes perderam peso, o que pode afetar os resultados quanto ao efeito do Ômega-3<sup>23</sup>. No presente estudo também houve redução do IMC em ambos os grupos, mas a diminuição da PA no grupo suplementado foi superior quando comparado ao grupo com dieta isolada.

Nesta pesquisa, observou-se redução significativa nos valores da insulina e do HOMA-IR de 11,6% e 13,1%, respectivamente, apenas entre as usuárias de Ômega-3, apesar de ambos os grupos cursarem com redução da circunferência da cintura. Dois grandes estudos avaliaram o impacto da mudança da dieta isolada sobre a RI, componente importante da SM<sup>46,47</sup>. O estudo demonimado RISCK (*Reading, Imperial, Surrey, Cambridge and Kings*) foi conduzido em 5 centros do Reino Unido com 548 participantes de ambos os sexos, randomizados a mudanças na dieta quanto a ingestão de ácidos graxos monoinsturados e carboidratos (CH) de alto ou baixo índice glicêmico durante 24 semanas. Com a redução nos índices glicêmicos dos CH foi observado diminuição nos valores de LDL e triglicerídeos. Contudo, o aumento na ingestão de ácidos graxos monoinsturados não apresentou efeito favorável sobre a RI<sup>46</sup>. Outro estudo multicêntrico, com a participação de oito países europeus demonimado LIPGENE (*Lipids, Genes*), avaliou o efeito das mudanças na quantidade e na qualidade da gordura ingerida sobre a sensibilidade a insulina em 417 participantes

com SM, de ambos os sexos. Após 12 semanas de intervenção não foi observada mudanças na RI<sup>47</sup>. Estes resultados ressaltam a eficácia limitada da modificação da dieta isolada para melhorar a sensibilidade à insulina na SM, na ausência de perda de peso ou de outras intervenções<sup>48</sup>.

Os efeitos do Ômega-3 sobre a sensibilidade à insulina em humanos têm resultados variáveis<sup>20</sup>. Em pacientes com SM, três estudos administrando doses de 1,0-2,5g/dia, por três meses não demonstraram efeitos sobre a RI<sup>47,49,50</sup>. Por outro lado, em estudo brasileiro, 37 mulheres e três homens com SM foram randomizados a receber 10 cápsulas/dia de óleo de peixe (3g de Ômega-3) ou placebo. Após 90 dias de intervenção, verificou-se aumento dos valores de glicose e da RI no grupo tratado<sup>51</sup>. Esse efeito é observado em doses elevadas de suplementação. Revisão sistemática sobre a ação do Ômega-3 no controle da glicemia em pacientes diabéticos, não identificou efeitos adversos sobre a RI, com substancial redução dos TG<sup>52</sup>. Os possíveis efeitos do Ômega-3 sobre a sensibilidade à insulina incluem ação sobre o receptor de sinalização de insulina e modulação da função da membrana celular, decorrente da diminuição dos valores plasmáticos de TG e do LDL de pequena densidade, aumentando a fluidez da membrana celular<sup>23,38</sup>.

O crescente reconhecimento da inflamação como fator crucial no desenvolvimento da aterosclerose e DCV, tem estimulado a investigação dos biomarcadores da inflamação, como a proteína C-reativa (PCR), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas (IL), entre outros, no risco cardiovascular<sup>53</sup>. A modulação do processo inflamatório pode ser influenciada por fatores nutricionais como pelo aumento na ingestão de PUFAS n-3<sup>11</sup>. O consumo de Ômega-3 resulta em sua incorporação (dose-dependente) nos fosfolípides da membrana celular, influenciando a fluidez da membrana, a função dos receptores, a atividade enzimática e a produção de

eicosanóides<sup>54</sup>. O possível mecanismo de ação antiinflamatória seria a substituição do ácido araquidônico pelos PUFAS n-3 na membrana celular, tornando-a mais elástica e com menor potencial inflamatório<sup>11</sup>. O *American Heart Association* recomenda que adultos comam peixe pelo menos duas porções na semana, que podem providenciar de 250 a 500mg de EPA e DHA por dia<sup>17</sup>. Estes são nutrientes solúveis em gordura e não há evidência que o consumo diário ou periódico tenha diferença. O importante é manter os níveis adequados de Ômega-3 nas membranas celulares<sup>9</sup>.

Neste estudo, a suplementação de Ômega, na dose de 900mg/dia mostrou benefício sobre o estado inflamatório, com redução significativa na IL-6. Em conformidade com esse resultado, estudo de corte transversal, a partir de dados do *Nurses' Health Study*, com 727 mulheres saudáveis, idade entre 43-69 anos, avaliou a relação entre biomarcadores inflamatórios e a ingestão alimentar de Ômega-3. Esta foi inversamente associada às concentrações plasmáticas de PCR, IL-6 e E-selectina. Em conclusão, a ingestão de Ômega-3 esteve associada com menor estado inflamatório, que poderia explicar em parte seus efeitos na prevenção da DCV<sup>27</sup>. Em estudo clínico, 30 mulheres na pós-menopausa usuárias de terapia hormonal (TH) foram randomizadas para receber óleo de cártamo, rico em Ômega-3 de origem vegetal (ácido  $\alpha$ -linolênico, ALA) ou óleo de peixe, rico em Ômega-3 de origem marinha (EPA + DHA), durante cinco semanas. Ao final, foi observada redução significativa dos valores de PCR e IL-6 no grupo de usuárias de óleo de peixe, quando comparado ao óleo de cártamo, demonstrando potencial efeito sobre o risco cardiovascular na pós-menopausa<sup>26</sup>. Ensaio clínico com suplementação de Ômega-3 em população de alto risco para DCV (homens com hiperlipidemia) apresentou resultado satisfatório com redução dos marcadores inflamatórios<sup>55</sup>. Contudo, em indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, as respostas dos estudos são variáveis, alguns mostraram redução<sup>20,26,56</sup> e outros nenhuma alteração sobre

o estado inflamatório<sup>57-61</sup>. A dose e o tipo de população parecem ser fatores importantes para avaliar o potencial efeito antiinflamatório do Ômega-3<sup>25</sup>. Possivelmente indivíduos de risco para DCV, cronicamente com elevados marcadores inflamatórios poderiam ser mais susceptíveis aos efeitos benéficos da suplementação com Ômega-3<sup>5,8</sup>.

O presente estudo tem como ponto forte o desenho prospectivo, randomizado e controlado, com 6 meses de suplementação, período superior a maioria dos estudos citados nesta discussão. Assim como adequada taxa de aderência dentro do calculo amostral, além da avaliação periódica da dieta, que pode ser fator confundidor se não controlada. Entre as limitações, destaca-se primeiro a não utilização da PCR de alta sensibilidade que poderia demonstrar melhor o efeito antiinflamatório do Ômega-3. Segundo, o controle na correta ingestão das cápsulas de Ômega-3 deu-se pelo relato das participantes e retorno das embalagens vazias. E finalmente, estes resultados são específicos para a população deste estudo, e não podem ser estendidos a outras mulheres que podem ter diferentes níveis subjacentes de inflamação crônica.



## *Conclusão*

A avaliação da SM em mulheres na pós-menopausa alerta para mudanças do hábito alimentar e no estilo de vida com conseqüente redução do risco de DCV, de interesse atual na saúde dessas mulheres. No presente estudo, a intervenção de dieta associada à suplementação de Ômega-3 repercutiu com redução de triglicérides e da pressão arterial e melhora na resistência a insulina, importantes componentes da SM, e com benefício sobre o estado inflamatório em mulheres na pós-menopausa.

## *Referências*

1. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.
2. Ford ES, Giles WH, Mokad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
3. Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:431-8.
4. Jou-Wei L, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality-cohort analysis from the third national health and nutrition examination survey. *J Clin Endocrin Metab* 2010;95:4258-67.
5. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
6. Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res* 2004;36:215-20.
7. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2005;109:551-6.
8. Simopoulos AP. The importance of the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* 2008;233:674-88.

9. Vannice GK. N-3s from fish and the risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1014-7.
10. Roth EM, Harris WS. Fish Oil for Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Curr Atheroscler Res* 2010;12:66–72.
11. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Nutr* 2006;83(suppl):S1505-S9.
12. Hu FB, Bronner I, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acids intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287(14):1815-21.
13. Breslow JL. N-3 Fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1477-82.
14. He K, Liu K, Davi GL, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, et al. Associations of Dietary Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Fish With Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2009;103(9):1238-43.
15. Mori TA. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Cell Mol Biol* 2010;56:83-92.
16. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet* 2010; 375: 540-50.
17. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA scientific statement—fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747–57.
18. Harris WS, Bulchandani D. Why do  $\omega$ -3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387-93.

19. Musa-Veloso K, Binns MA, Kocenas AC, Poon T, Elliot JA, Rice H, et al. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides. *Nutr Rev* 2010;68(3):155-67.
20. Browning LM, Krebs JD, Moore CS, Mishra GD, O'Connell MA, Jebb SA. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:70-80.
21. Baik I, Abbott RD, Curb JD, Shin C. Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1018-26.
22. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 2011;50:372-87.
23. Lopez-Huertas E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2012;107(suppl2):S185-S194.
24. Abeywardena MY, Patten GS. Role of  $\omega$ 3 long-chain polyunsaturated fatty acids in reducing cardio-metabolic risk factors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011;11(3):232-46.
25. Dewell A, Marvasti FF, Harris WS, Tsao P, Gardner CD. Low- and high-dose plant and marine (n-3) fatty acids do not affect plasma inflammatory markers in adults with metabolic syndrome. *J Nutr* 2011;141:2166-71.
26. Ciubotaru I, Lee YS, Wander RC. [Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT.](#) *J Nutr Biochem* 2003;14(9):513-21.

27. Lopez-Garcia [E](#), [Schulze MB](#), [Manson JE](#), [Meigs JB](#), [Albert CM](#), [Rifai N](#), 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):1806-11.
28. Centers for Disease Control and Prevention. [www.cdc.gov/physicalactivity/](http://www.cdc.gov/physicalactivity/) acessado em janeiro de 2010.
29. Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). [JAMA](#) 2001;285:2444-9.
30. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. [J Nutr](#) 1994;124(suppl 11S):2245-2317.
31. Anção MS, Cuppari L, Draibe AS, Sigulem D: Programa de Apoio à nutrição – NutWin, versão 1.5 [CD ROM]. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde – SPDM – UNIFESP/EPM; 2002.
32. NAS- National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty acids, Cholesterol, Protein, and Aminoacids (macronutrients). Washington: National Academy Press; 2005.
33. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. [Am J Clin Nutr](#) 1985;41(4):810-7.
34. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. [Diabetes](#) 2005; 54: 333-9.

35. Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:434-41.
36. Tardivo AP, Nahas-Neto J, Nahas EAP, Maesta N, Rodrigues MH, Orsatti FL. Associations between healthy eating patterns and indicators of metabolic risk in postmenopausal women. *Nutr J* 2010; 9:64.
37. Van Horn L, McCain M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108(2):287-331.
38. Kalupahana NS, Claycombe KJ, Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv Nutr* 2011;2:304-16.
39. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD, Colombo J, Cunnane SC, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr* 2009;139(4):S804-S819.
40. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):198S-90S.
41. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-9.
42. Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Shaw DI, Helal O, Hees AM, et al. Dietary fat modifications and blood pressure in subjects with the metabolic syndrome in LIPGENE dietary intervention study. *Br J Nutr* 2010;104(2):160-3.

43. Murphy KJ, Meyer BJ, Mori TA, Burke V, Mansour J, Patch CS, et al. Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular risk factors. *Br J Nutr* 2007; 97(4):749–57.
44. Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutierrez-Alcantara C, Munhoz C, Rojo G, et al. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2006;25(4):581–7.
45. Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M, Rezaiean S. Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity. *Acta Cardiol* 2009;64:321-7.
46. Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, Frost GS, Moore CS, Chatfield MD, et al. Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92(4):748–58.
47. Tierney AC, McMonagle J, Shaw DI, Gulseth HL, Helal O, Saris WH, et al. Effects of dietary fat modification on insulin sensitivity and on other risk factors of the metabolic syndrome – LIPGENE: a European randomized dietary intervention study. *Int J Obes* 2011;35(6):800-9.
48. Griffin BA. [Goldilocks and the three bonds: new evidence for the conditional benefits of dietary  \$\alpha\$ -linolenic acid in treating cardiovascular risk in the metabolic syndrome.](#) *Br J Nutr* 2012;108(4):579-80
49. Brady LM, Williams CM, Lovegrove JA. Dietary PUFA and the metabolic syndrome in Indian Asians living in the UK. *Proc Nutr Soc* 2004;63:115-25.
50. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Sakane N, Yamada K, Suganami T, et al. Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007;30(1):144-6.

51. Simão ANC, Godeny P, Lozovoy MAB, Dichi JB, Dichi I. Efeito dos ácidos graxos n-3 no perfil glicêmico e lipídico, no estresse oxidativo e na capacidade antioxidante total de pacientes com síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(5):463-9.
52. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; CD003205.
53. Packard RR, Libby P. [Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction.](#) *Clin Chem* 2008;54(1):24-38.
54. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):171S-5S.
55. Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr* 2009;139: 495-501.
56. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA, et al. Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr* 2003;90:405-12.
57. Nelson TL, Stevens JR, Hickey MS. Inflammatory markers are not altered by an eight week dietary alpha-linolenic acid intervention in healthy abdominally obese adult males and females. *Cytokine* 2007;38:101-6.
58. Vega-López S, Kaul N, Devaraj S, Cai RY, German B, Jialal I. Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. *Metabolism* 2004;53: 236-40.



59. Damsgaard CT, Frokiaer H, Andersen AD, Lauritzen L. Fish oil in combination with high or low intakes of linoleic acid lowers plasma triacylglycerols but does not affect other cardiovascular risk markers in healthy men. *J Nutr* 2008;138:1061–6.
60. Pot GK, Brouwer IA, Enneman A, Rijkers GT, Kampman E, Geelen A. No effect of fish oil supplementation on serum inflammatory markers and their interrelationships: a randomized controlled trial in healthy, middle-aged individuals. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1353–9.
61. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 2011;93:243–52.

## *4. Conclusão*

No presente estudo, em mulheres na pos-menopausa com síndrome metabólica, a intervenção de dieta associada à suplementação de Ômega-3 repercutiu com redução de triglicédeos e da pressão arterial e melhora na resistência a insulina, importantes componentes da SM, e com benefício sobre o estado inflamatório.

## *5. Anexos*

## 5.1. Anexo I - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.


**Universidade Estadual Paulista**  
**Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
 CEP: 18.618-970  
 Fone/Fax: (0xx14) 3811-8143  
 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br  
 e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br




Registrado no Ministério da Saúde  
 em 30 de abril de 1997

Botucatu, 05 de outubro de 2.009

OF. 399/2009-CEP

Ilustríssima Senhora  
 Profª. Drª. Eliana Aguiar Petri Nahas  
 Departamento de Ginecologia e Obstetria da  
 Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezada Drª Eliana,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 3362-2009), recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/10/09, na seguinte conformidade:

**(Projeto Maior)** "Avaliação dos biomarcadores precoces da doença cardiovascular (clínicos, inflamatórios e ecográficos) em mulheres pós menopausa"

**Sub-estudo 1** - "Avaliação do risco de doença arterial coronariana em mulheres na pós menopausa" Aluna: Aline Maia de Andrade (iniciação científica).

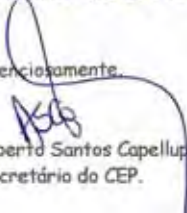
**Sub-estudo 2** - "Relação entre *heat shock proteins (hsp)* e marcadores ecográficos da doença aterosclerótica em mulheres na pós menopausa" Livre Docência da Profª Drª Eliana Aguiar Petri Nahas.

**Sub-estudo 3** - "Avaliação do polimorfismo genético da lecitina ligante de manose (MBL) e da expressão gênica dos receptores *Toll-Like (TLR)* como biomarcadores do risco cardiovascular em mulheres na pós menopausa." Cláudio Lera Orsatti (autor) Projeto Doutorado.

**Subprojeto 4** - "Impacto da adequação dietética e da suplementação de Omega 3 sobre marcadores metabólicos e inflamatórios do risco cardiovascular em mulheres na pós menopausa". Ana Paula Tardivo (autora) - Projeto Doutorado.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

  
 Alberto Santos Capellupi  
 Secretário do CEP.

## 5.2. Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu.....tendo sido informada, concordo em participar do estudo “Efeito da dieta e da suplementação de Ômega-3 sobre os marcadores metabólicos e inflamatórios em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica”, que será realizado sob a responsabilidade de Ana Paula Tardivo (nutricionista) e da Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás.

Fui informada de que o objetivo da pesquisa é verificar a resposta da dieta e do uso de Ômega-3 sobre alguns indicadores do risco para desenvolver doenças do coração em mulheres na pós-menopausa. O Ômega-3 é produto natural derivado do óleo de peixes de águas geladas, na forma de comprimidos. Entendo que minha participação será de responder inicialmente a um questionário, com duração de 20 minutos, sobre os alimentos que comi no dia anterior a consulta e passar por avaliação clínica com medidas de pressão arterial, peso, altura e cintura. Após essa avaliação inicial participarei de sorteio do tipo de tratamento que receberei: 1º- realizar dieta que será orientada especificamente para mim; ou 2º- fazer a dieta e tomar 3 comprimidos de Ômega-3. Todo o seguimento será de 6 meses e terei que retornar as consultas agendadas. Ao final desse período serei submetida a nova coleta de 10 ml de sangue para dosagens de exames. Fui informada que o Ômega-3 são cápsulas gelatinosas, que não ocasiona efeitos adversos graves, apenas gosto amargo na boca e que não posso tomar se for alérgico a frutos do mar (salmão, camarão, ostra, lula, mariscos, etc.). Estou ciente de que minhas respostas são confidenciais e que dados serão divulgados nas publicações em revistas científicas, sem identificação da minha pessoa. Estou ciente que o pesquisador responsável estará disponível para responder a perguntas, que minha participação é voluntária e que tenho o direito de receber informações adicionais sobre o estudo. Fui informada que posso retirar-me deste estudo, sem prejuízos de cuidados médicos.

Declaro ter lido e compreendido este consentimento, na qual me foram informados os dados importantes sobre este estudo. Foi me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Estou ciente de que este consentimento será produzido em duas vias, de forma que uma será entregue a mim e outra será arquivada.

Botucatu, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

**Ana Paula Tardivo** - e-mail: [ana\\_tardivo@yahoo.com.br](mailto:ana_tardivo@yahoo.com.br)

Rua João Passos, 600 aptº 72 – Botucatu – SP- Fone: 14-3815-1269 cel: 14-9718-6698

### 5.3. Anexo III – Protocolo Saúde Cardiovascular

Nome:.....RG:.....

Idade:.....Raça: Caucasiana ( ) não Caucasiana ( )

Profissão:.....

Grau de instrução: Fundamental ( ) Médio ( ) Superior ( )

Estado Civil: .....Renda Familiar:.....

Telefone para contato:.....

#### *Antecedentes Pessoais*

-Menarca:.....DUM:.....Tempo de Menopausa:.....G.....P.....A.....C.....

- Tabagismo: ( ) não ( ) sim tempo:.....cigarros/dia:.....

- Álcool (>2 doses/dia): ( ) não ( ) sim tempo:.....

-Hipertensão: ( ) Não ( ) Sim Medicamento(s):.....

-Diabetes: ( ) Não ( ) Sim Medicamento(s):.....

-Dislipidemia : ( ) Não ( ) Sim Qual?:..... Medicamento(s):.....

-Doença Cardiovascular ( ) Não ( ) Sim Qual?:..... Medicamento(s):.....

-Tromboembolismo ( ) Não ( ) Sim Qual?:..... Medicamento(s):.....

-Doença da Tireóide ( ) Não ( ) Sim Qual?:..... Medicamento(s):.....

-Hepatopatia: ( ) Não ( ) Sim Qual?:..... Medicamento(s):.....

-Nefropatia: ( ) Não ( ) Sim Qual?:..... Medicamento(s):.....

-Neoplasia: ( ) Não ( ) Sim Qual?:.....Tratamento.....

-Atividade física: ( ) não ( ) sim Qual:.....Frequência (x/sem).....Tempo.....

#### **Antecedentes Familiares**

- Diabetes ( ) Não ( ) Sim Quem :.....

- Infarto ( ) Não ( ) Sim Quem:.....Qual a idade:.....

- AVC ( ) Não ( ) Sim Quem:.....Qual a idade:.....

- Trombose ( ) Não ( ) Sim Quem:.....Qual a idade:.....

**Medidas antropométricas:**Peso .....Kg      Altura.....cm      IMC:.....kg/m<sup>2</sup>

Cintura:.....cm      PA:.....

**Resultados de Exames Subsidiários:**

Colesterol total (mg/dl): .....data:.....

HDL (mg/dl): .....data:.....

LDL (mg/dl): .....data:.....

Triglicérides (mg/dl): .....data:.....

Glicemia (mg/dl): .....data:.....

Insulina de jejum (μUI/ml).....data:.....

TSH (μUI/ml).....data:.....

T4 (ng/dl).....data:.....

PCR (mg/dl).....data:.....



#### 5.4. Anexo IV – Exemplo de Cardápio, Lista de Equivalentes e Recomendações Gerais

**“ 1.800 kcal/dia “**

Nome: \_\_\_\_\_ RG n.º \_\_\_\_\_

<p><b><u>DESJEJUM</u></b> <b>(Café da manhã)</b></p>	<p>Leite desnatado  Pão francês  Margarina</p>	<p>1 copo americano (200ml)  ½ unidade  1 ponta de faca</p>
<p><b><u>COLAÇÃO</u></b> <b>(Lanche da manhã)</b></p>	<p>Fruta</p>	<p>1 porção</p>
<p><b><u>ALMOÇO</u></b> <b>e</b> <b><u>JANTAR</u></b></p>	<p>Arroz  Feijão  Salada de folhas e Legumes crus  Legumes cozidos /Verdura  Carne grelhada  Fruta</p>	<p>4 colheres de sopa 3 colheres de sopa À vontade  1 pires (chá) 1 porção 1 porção</p>
<p><b><u>LANCHE DA TARDE</u></b></p>	<p>Leite desnatado  Pão francês  Margarina</p>	<p>1 copo americano (200ml)  ½ unidade  1 ponta de faca</p>
<p><b><u>CEIA</u></b> <b>(Lanche da noite)</b></p>	<p>Leite desnatado  Pão francês  Margarina</p>	<p>1 copo americano (200ml)  ½ unidade  1 ponta de faca</p>

**Lista de Equivalentes (1800 Kcal)**Lista 1 - Equivalentes para leite: 1 copo (200ml)

<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>
Coalhada	200mL	Iogurte natural desnatado	1 unidade = 200mL
Iogurte light/diet	1 unidade = 200mL	Leite em pó	1 colher de sopa

Lista 2 - Equivalentes para pão francês: ½ unidade

<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>
Aveia flocos	2 colheres de sopa	Pão torrado	½ unidade
Granola sem açúcar	2 colheres de sopa	Pão de forma	1 fatia
Bolacha água e sal/cream cracker	3 unidades	Torrada média	1 unidade

Lista 3 - Equivalentes para margarina: 1 ponta de faca

<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>
Requeijão	1 colher sobremesa (rasa)	Requeijão light	1 colher sobremesa (rasa)
Queijo minas	1 fatia média	Ricota	1 fatia média

Lista 4 - Equivalente para arroz: 4 colheres de sopa

<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>
Batata cozida/assada	1 unidade média	Mandioca cozida	3 pedaços pequenos
Farofa, farinha de mandioca ou fubá	2 colheres de sopa	Mandioquinha cozida	3 pedaços pequenos
Macarrão cozido	2 xícaras de chá	Purê de batatas	1 colher de servir

Lista 5 - Equivalentes para feijão: 3 colheres de sopa

<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Alimento</b>	<b>Quantidade</b>
Ervilha	3 colheres de sopa	Grão de bico	2 colheres de sopa
Feijão branco	2 colheres de sopa	Lentilha	2 colheres de sopa

Lista 6 - Equivalentes para carnes: 1 porção

- ✓ Todas as preparações devem ser cozidas, assadas, grelhadas ou ensopadas. Evite frituras e empanados.

Alimento	Quantidade	Alimento	Quantidade
Bife a rolê	1 unidade média	Filé de peixe	1 unidade média
Bife de fígado	1 unidade média	Músculo	3 pedaços pequenos
Carne cozida	3 pedaços pequenos	Ovo cozido	1 unidade
Carne moída	2 colheres de sopa	Omelete	1 unidade (1 ovo)
Coxa de frango sem pele	1 unidade média	Salsicha frango	1 unidade
Coxinha de asa	2 unidades	Sardinha	2 unidades médias
Filé de frango	1 unidade média	Sobrecoxa de frango sem pele	1 unidade média

Lista 7 - Equivalentes para frutas: 1 porção

Alimento	Quantidade	Alimento	Quantidade
Abacate	1 colher de sopa	Mamão	1 fatia média ou ½ papaya
Abacaxi	1 fatia média	Maracujá	1 unidade grande
Ameixa vermelha	2 unidades pequenas	Melancia	1 fatia média
Banana-nanica	1 unidade média	Melão	1 fatia média
Caqui	1 unidade média	Morango	1 pires
Figo	2 unidades médias	Pêra	1 unidade média
Goiaba	1 unidade média	Pêssego	1 unidade grande
Jaboticaba	1 pires	Uva	12 unidades
Laranja	1 unidade média	Salada de frutas	1 pote pequeno
Maçã	1 unidade média	Suco natural	½ copo americano

**Dicas para substituição do jantar:** salada + 1 prato de sopa de legumes, carne e 1 carboidrato (macarrão, batata, mandioca, cará, inhame)

Substituir o arroz e feijão por: - 2 xícaras (chá) de macarrão integral ou grano duro ao sugo

- 1 pedaço pequeno de lasanha (prefira recheios com ricota, legumes)
- 1 colher de servir de salada de maionese light com batatas
- 2 fatias de pão de forma light, filé de frango médio, alface e tomate

## **COMO SE ALIMENTAR MELHOR**

### **Gorduras e óleos**

Use pouco óleo no preparo dos alimentos e tempero das saladas. Para cozinhar, prefira óleos vegetais como soja, canola, girassol ou milho. Se possível, use azeite de oliva para temperar as saladas.

Não use gordura animal como toucinho, banha, bacon e manteiga.

Evite carnes gordas e maionese. Coma raramente e em pequenas quantidades.

### **Frutas**

As frutas são ricas em vitaminas, minerais, fibras e água. Recomenda-se o consumo de 3 a 5 porções por dia. Mas lembre-se de consumi-las em horários diferentes e não todas de uma só vez.

Coma 1 fruta cítrica (laranja, goiaba, mexerica, acerola) todos os dias após almoço e/ou jantar, pois a vitamina C auxilia na absorção do ferro.

Em vez de sucos, prefira comer as frutas com casca e bagaço, pois seu maior teor de fibras auxilia no controle da glicemia.

Lembre-se: as frutas têm calorias, logo, não é recomendado tomar suco à vontade. Os menos calóricos são de limão ou acerola com adoçante.

### **Carnes e Substitutos**

Prefira preparações grelhadas, assadas, cozidas ou ensopadas. Evite frituras como empanados, batata frita, etc.

Prefira os cortes magros das carnes e retire toda a pele e gordura visível antes mesmo do preparo.

Consuma frango e peixe com maior frequência.

Diminua o consumo de frios como: salame, mortadela, presunto e embutidos como: salsicha e lingüiça. Consuma, no máximo, uma vez a cada 15 dias.

### **Leite e Derivados**

No café da manhã e lanches, dê preferência ao leite e derivados nas versões desnatadas, tais como: iogurte desnatado ou queijo branco.

Evite creme de leite, nata e queijos gordurosos/amarelos.

**Hortaliças e Legumes**

Estes alimentos são fontes de vitaminas, minerais e fibras. Por serem pouco calóricos, podem ser consumidos em maior quantidade.

Consuma, diariamente, nas principais refeições folhas verdes (alface, rúcula, agrião, couve, acelga, almeirão, chicória/escarola, etc.) e legumes (cenoura, abobrinha, chuchu, berinjela, couve-flor, brócolis, etc.)

Se for refogar, procure colocar pouco óleo e não exagere nas quantidades.

Já os legumes cozidos em água e sal podem ser consumidos em maior quantidade.

**Produtos Dietéticos e Açúcares**

Você pode consumir alimentos dietéticos moderadamente, como refrigerante, gelatina ou pudim diet.

Prefira adoçantes à base de aspartame, sucralose ou Stévia, pois não deixam gosto amargo na boca.

Evite comer açúcar branco, açúcar mascavo, mel, rapadura, melaço, doces em geral e refrigerantes.

**Carboidratos: cereal, pão, macarrão, batata e mandioca**

Prefira alimentos feitos com farinhas integrais. Além de mais saudáveis, são ricos em fibras, auxiliando no funcionamento do intestino.

Evite sopa feita somente mandioca, mandioquinha e fubá. Prefira as de legumes variados com carne, frango ou peixe.

**Fibras**

A fibra é uma parte do alimento que o organismo não digere e não absorve.

Ela melhora a função intestinal e contribui no controle da glicemia e do colesterol.

## RECOMENDAÇÕES GERAIS

- 01- Obedecer os horários das refeições e as quantidades prescritas nas dietas, mantendo o fracionamento de 5-6x/dia, a fim de evitar o jejum prolongado ou, até mesmo, o excesso de alimentação;
- 02- Variar o cardápio o máximo possível, para evitar monotonia alimentar;
- 03- Realizar as refeições calmamente, mastigando bem todos os alimentos;
- 04- Ingerir de 6 a 8 copos de água/dia;
- 05- Levar sempre uma merenda quando sair de casa, para evitar hipoglicemia por falta de alimento;
- 06- Manter o cuidado com o sal e não utilizar temperos industrializados, tais como Caldo Knorr, Sazón, Meu Arroz, etc.
- 07- Evitar o consumo excessivo das seguintes frutas: caqui, uva, manga, abacate e banana;
- 08- Evitar o uso de bebidas alcoólicas e refrigerantes; usar somente o refrigerante light/diet, com moderação;
- 09- Observar os rótulos dos alimentos industrializados, verificando a presença de sacarose (açúcar branco e mascavo) e glicose;
- 10- A carne pode ser substituída pelo ovo 2x/semana. O ovo inteiro pode ser substituído por duas claras e se ingerido assim pode ser substituído da carne mais vezes durante a semana;
- 11- Praticar atividade física diariamente, porém sob orientação médica.

**5.5. Anexo V – Registro Alimentar de 72 horas**

*Desjejum (horário):* \_\_\_\_\_

---

---

---

---

*Colação (horário):* \_\_\_\_\_

---

---

---

*Almoço (horário):* \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

*Lanche (horário):* \_\_\_\_\_

---

---

---

---

*Jantar (horário):* \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

*Ceia (horário):* \_\_\_\_\_

---

---

---