

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

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS
ÔMEGA 3 EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROGRAMA DE
MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA

Lidiana de Camargo Talon

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Patologia da Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista – UNESP, para obtenção
do título de Mestre em Patologia.

Botucatu – SP
2011

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

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS
ÔMEGA 3 EM PACIENTES SUBMETIDOS A PROGRAMA DE
MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA

Mestranda: Lidiana de Camargo Talon
Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Patologia da Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista – UNESP, para obtenção
do título de Mestre em Patologia.

Botucatu – SP
2011

Agradecimentos

Agradecimentos

A **DEUS**, pela vida, pela família maravilhosa que tenho e por todas as bênçãos recebidas até hoje.

Aos meus queridos pais, essenciais na minha vida, que, muitas vezes, abriram mão de seus próprios sonhos para que eu e meus irmãos concretizássemos os nossos, sempre apoiando meus estudos e minha formação...

Aos meus irmãos Daniel e Márcio, pelo carinho, pela amizade e compreensão em cada momento...

Ao meu namorado Marcelo, pelo amor e pela paciência dedicados a mim, sempre apoiando minhas decisões e incentivando meus estudos.

À equipe da iniciação científica da Nutrição, pelas contribuições durante toda coleta de dados.

Ao amigo e nutricionista Erick Prado de Oliveira, pelos prestativos esclarecimentos e pela disposição em elucidar minhas dúvidas.

Ao colegas Fernando Moreto, Rodrigo Manda e Gabriel Torezan, pelas dosagens bioquímicas.

Ao meu orientador Roberto Carlos Burini, pela oportunidade de crescer profissionalmente e por transmitir todos os seus conhecimentos.

À secretária da Pós Graduação em Patologia Vânia A. Soler, pela paciência e competência em solucionar todas minhas dúvidas e pelo carinho recebido em cada encontro.

Ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP), especialmente Liciane Vaz de Arruda Silveira, pelos prestativos serviços de análise estatística dos dados.

À *Naturalis Nutrição & Farma*[®], pela doação das cápsulas de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, para realização da pesquisa.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Sumário

Sumário

Capítulo I

Revisão de literatura	2
• Síndrome Metabólica	2
• Resistência insulínica	3
• Dislipidemia aterogênica	3
• Hipertensão arterial	4
• Comorbidades	4
• Estresse oxidativo	4
• Estresse inflamatório	6
• Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3	8
• Tratamento do estresse inflamatório	13
• Exercício físico	13
• Dieta – Fibras alimentares	14
Referências bibliográficas	16

Capítulo II – Manuscrito

Resumo	25
Abstract	26
1. Introdução	27
2. Métodos	29
3. Resultados	31
• Tabelas	32
4. Discussão	39
5. Conclusão	41
6. Referências bibliográficas	42
7. Anexos	45

Capítulo I
Revisão da literatura

1. Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM), também conhecida como síndrome X, síndrome da resistência à insulina, quarteto mortal ou síndrome plurimetabólica, é caracterizada pelo agrupamento de fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, resistência à insulina, obesidade central e dislipidemia aterogênica (LDL-colesterol alto, triglicéridios alto e HDL-colesterol baixo).

É notável o espaço que a SM tem ocupado na literatura nas últimas décadas. Isto ocorre por conferir aos seus portadores um risco cardiovascular dos mais elevados e pelo fato de reunir uma série de fatores ou condições de risco em ascensão nas populações. O aumento da expectativa de vida contribui para que tais fatores se tornem mais frequentes e, dessa forma, justifica considerar a SM como grande preocupação em termos de saúde pública (1).

Existem pelo menos 3 critérios para diagnóstico da SM, empregando os cinco componentes: circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia, trigliceridemia e HDL-colesterol. O *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP -ATP III) (2) utiliza pelo menos 3 componentes alterados. O *International Diabetes Federation* (IDF) (3) considera o perímetro abdominal mais 2 componentes alterados e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (4) utiliza a relação cintura/quadril, a presença de diabetes melitos (DM) tipo 2 ou a resistência à insulina, a microalbuminúria, hipertensão arterial e trigliceridemia.

A SM é uma das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) com elevada prevalência na população americana e mundial (5). Caracterizada pela presença em conjunto de obesidade central, hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemia aterogênica. A SM parece ser desencadeada por fatores genéticos combinados com fatores ambientais, como o excesso de ingestão energética e atividade física reduzida (6).

A causa primária da SM parece ser a obesidade/adiposidade abdominal, levando à maior produção de insulina, que está associada ao aumento da pressão arterial e dislipidemia. Adicionalmente, a associação entre obesidade e inflamação é bem conhecida (7).

Em estudo com a população urbana de Vitória-ES, a prevalência encontrada foi de 25,4% (8) e em Botucatu (SP), em amostragem por demanda espontânea para programa mudança de estilo de vida, a prevalência foi de 32% (9).

Estudo nacional mostrou que 13% dos brasileiros adultos são obesos (10) e que R\$ 1,1 bilhão são gastos anualmente com o tratamento da obesidade e do excesso de peso (11).

1.1. Resistência insulínica

A American Diabetes Association (ADA) estima que 7% da população dos Estados Unidos tenha DM tipo 2 (12). O diabetes tipo 2 é caracterizado pela hiperglicemia, resistência periférica à ação da insulina e eventual destruição da produção de insulina pelas células β do pâncreas (13). Pacientes diabéticos possuem risco aumentado para doença cardiovascular, cegueira, dano neural e nos rins e amputação de membro. Diabéticos também têm grande risco de desenvolver diferentes cânceres, devido distúrbios imunológicos induzidos pelo metabolismo extravagante. Obesidade é o principal fator predisponente para o desenvolvimento do diabetes. Na população obesa, a produção de moléculas inflamatórias pelo tecido adiposo e o aumento da circulação de ácidos graxos livres têm papel importante na produção da resistência periférica à insulina, bem como um aumento no dano de insulina produzida pelas células β . O principal tratamento para o diabetes tipo 2 inclui dieta, exercícios e medicamentos.

Além da obesidade, um número de outros fatores de risco aumenta a probabilidade de desenvolver diabetes. O *Centers for Disease Control* (CDC) descreve fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes, incluindo inatividade física, níveis alterados de colesterol total (CT), triglicerídios (TG) e pressão sanguínea (14).

1.2. Dislipidemia aterogênica

Para a compreensão do fenótipo lipídico aterogênico presente na SM, é preciso, inicialmente, salientar a importância da adiposidade visceral. O tipo de adipócito que se encontra neste sítio tem intensa atividade lipolítica, liberando grandes quantidades de ácidos graxos livres (AGLs) na circulação portal e sistêmica. O fluxo aumentado de AGLs no fígado resulta em diminuição da captação hepática de insulina, inibindo sua ligação ao receptor e sua degradação, causando hiperinsulinemia sistêmica. Também pelo excesso de AGLs, há redução na degradação da apolipoproteína B100 (ApoB100), causando maior secreção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs), transportadoras dos triglicerídios (15).

A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) contribui para a remoção do colesterol dos tecidos periféricos de volta ao fígado. A condição pró-aterogênica se estabelece quando sua ação está aumentada, como na RI: triglicerídios são transferidos das VLDLs para as LDLs e HDLs em troca de ésteres de colesterol. Então, a lipase hepática, cuja atividade também está aumentada, hidrolisa as LDLs e HDLs, gerando LDL pequena e densa (LDLpd), além de resultar em hipertrigliceridemia e diminuição da HDL2, a subpopulação de HDLs com maior atividade anti-aterogênica no plasma (16, 17). O padrão lipídico da SM é caracterizado, então, por hipertrigliceridemia, diminuição das HDLs e produção de LDLpd. Para fins diagnósticos, apenas as

concentrações séricas elevadas de TGs e baixas de HDL fazem parte dos parâmetros sugeridos pelo NCEP (2). No entanto, a LDLpd vem sendo apontada como fator de risco importante para a doença isquêmica cardíaca (18).

1.3. Hipertensão arterial

O excesso de gordura corporal é fator importante para a hipertensão arterial (19), sendo a obesidade central a que mais se associa aos níveis pressóricos elevados, em relação à adiposidade total ou global. O Nurses' Health Study mostrou que cada unidade do IMC foi associada com um risco de 12% maior de desenvolvimento de hipertensão futura e, para aquelas que perderam 2,1 kg durante o estudo, um risco significativamente menor (20).

Em seu estudo de coorte, Rankinen et al. (19) dividiram seus indivíduos em quartis de IMC, e aqueles que se encontravam no maior quartil (4º quartil) tinham o dobro de risco de se tornarem hipertensos comparados com aqueles do 1º quartil. Aplicaram o mesmo modelo para aptidão física, e os indivíduos do 3º e 4º quartis (maiores valores de METS - equivalente metabólico de repouso) tiveram 58% e 63% menos risco de desenvolverem hipertensão, respectivamente, quando comparados com o 1º quartil.

1.4. Comorbidades

Em decorrência de suas complicações, é comum a SM estar acompanhada de comorbidades como estresse inflamatório, estresse oxidativo, atividades pró-trombóticas e pró-aterogênicas (21).

O aumento das concentrações plasmáticas de glicose e ácidos graxos livres, frequentemente presentes na SM, demonstram efeito pró-inflamatório. Quando elevados, contribuem para a maior produção de radicais livres, resultando em estresse oxidativo. O principal dano atribuído aos radicais livres é a desestabilização de ácidos nucleicos, proteínas e lipídios. O estresse oxidativo, juntamente aos danos celulares por ele causados, constitui estímulo para o estresse inflamatório, que também estimula o estresse oxidativo, fechando, então, o ciclo patológico onde ambos se retro-alimentam positivamente. Ambos estão presentes na SM (22).

2. Estresse oxidativo

Estudos sobre estresse oxidativo realizados com animais experimentais e seres humanos demonstraram que o aumento na atividade metabólica favorece a ocorrência de lesões oxidativas em biomoléculas (23, 24). O estresse oxidativo envolve aumento na formação de ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxil (HO^{\bullet}), dentre outros, genericamente

denominados de espécies reativas de O₂ (EROs). A presença do estresse oxidativo ocorre quando são superadas as defesas antioxidantes disponíveis (25).

Para neutralizar o ataque das EROs, as células vivas têm sistema de defesa biológico composto por antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (25, 26). O distúrbio no balanço “pró-oxidante/ antioxidante” em favor do primeiro, conduz a potenciais danos, sendo essa condição comumente conhecida por estresse oxidativo (27). O estresse oxidativo pode alcançar todas as moléculas-alvo como DNA, proteínas, carboidratos e lipídios, tendo papel importante na progressão da lesão em tecidos associados ao desenvolvimento de diversas patologias (24).

As espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio são produzidas de forma contínua pelas células como parte de seus processos metabólicos (28). O desequilíbrio entre a formação e a remoção destas espécies é decorrente da diminuição dos antioxidantes endógenos ou ainda do aumento da geração de espécies oxidantes, resultando estado pró-oxidante. Este processo favorece a ocorrência de ataques dessas espécies reativas a componentes celulares, especialmente os lipídios (29). A peroxidação lipídica provoca dano tecidual, relacionado com a patogênese de várias doenças, entre elas aterosclerose (30, 31), diabetes (31), doenças renais (32) e Alzheimer (33).

Estudos epidemiológicos têm mostrado maior incidência de doenças cardiovasculares (DCV) em populações com altos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol e baixos de HDL-colesterol (24, 25).

A oxidação da LDL pode apresentar-se em alvos fosfolipídicos específicos na superfície da partícula (a chamada "LDL minimamente oxidada") e estender-se até a oxidação dos lipídios e proteínas internas da partícula. Como consequência, ocorre o acúmulo de subprodutos, tais como o malonildialdeído (MDA), considerado como marcador do processo de oxidação no organismo (34).

Quando as complicações da obesidade já estão instaladas, como nas doenças arteriais coronarianas, são observadas correlações positivas entre os marcadores de peroxidação lipídica, colesterol total e triglicerídios, e correlações negativas com o HDL (35). A LDL oxidada, além de transformar macrófagos em células espumosas, também aumenta a adesão, ativação e migração dos monócitos, propiciando a formação das placas de ateroma (36).

Muitos biomarcadores vêm sendo utilizados para avaliar o estresse oxidativo de lipídios, dentre eles o MDA (37), dienos conjugados (38), gases etano e pentano (39), isoprostanos (29), 4-hidroxi-nonenal (4-HNE) (37). Adicionalmente são observadas modificações de proteínas (40) e do DNA (41).

O MDA é um dos biomarcadores mais utilizados por ser um dos produtos secundários da peroxidação lipídica (37). Os aldeídos são frequentemente produzidos quando lipoperóxidos são metabolizados por organismos aeróbios. Sua identificação fornece índice indireto de injúria oxidativa, resultante de peroxidação lipídica. O MDA é um dos aldeídos mais abundantes

resultantes da peroxidação lipídica tecidual, principalmente dos ácidos araquidônico (20:4), eicosapentaenoico (20:5) e docosahexaenoico (22:6).

3. Estresse inflamatório

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína inflamatória de fase aguda produzida no fígado. Encontra-se em concentrações plasmáticas elevadas quando na ocorrência de processos inflamatórios de qualquer natureza, desde infecções e doenças imuno-inflamatórias e até cânceres (42). Em ausência de infecção, as elevações das concentrações plasmáticas de PCR estão sendo associadas ao aumento do risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (43, 44).

A interleucina-6 (IL-6), em especial, estimula os hepatócitos a produzirem RNAm para proteínas de fase aguda (fibrinogênio, PCR, amiloide sérico A) (45). A PCR destaca-se por apresentar meia-vida plasmática curta (aproximadamente 19 horas), e a sua concentração plasmática é exclusivamente relacionada a este período de síntese (46, 47). Mediante técnicas de imunohistoquímica, a PCR tem sido também observada nos tecidos inflamados (48), no miocárdio infartado (49) e nas placas de aterosclerose (50, 51). Seu papel biológico não está totalmente esclarecido (50), mas sabe-se que é capaz de ativar o sistema complemento (51, 52), intimamente relacionado aos estágios iniciais do processo de formação da placa aterosclerótica (52, 53) e, também, relacionado ao estímulo da síntese de fator tecidual, pelos monócitos (efeito pró-coagulante) (54, 55).

As citocinas estimulam a expressão de moléculas de adesão, contribuindo para a interação entre monócitos e células endoteliais (28, 56). Por outro lado, a PCR apresenta ação anti-inflamatória ao reduzir a adesão de neutrófilos e células endoteliais através da inibição da expressão de L-selectina e ao inibir a produção de superóxido pelos neutrófilos e estimular a síntese de antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1) pelos monócitos (57).

A produção hepática de PCR é fundamentalmente modulada pela IL-6 e pelo cortisol, embora a IL-1 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) também participem desta modulação (45).

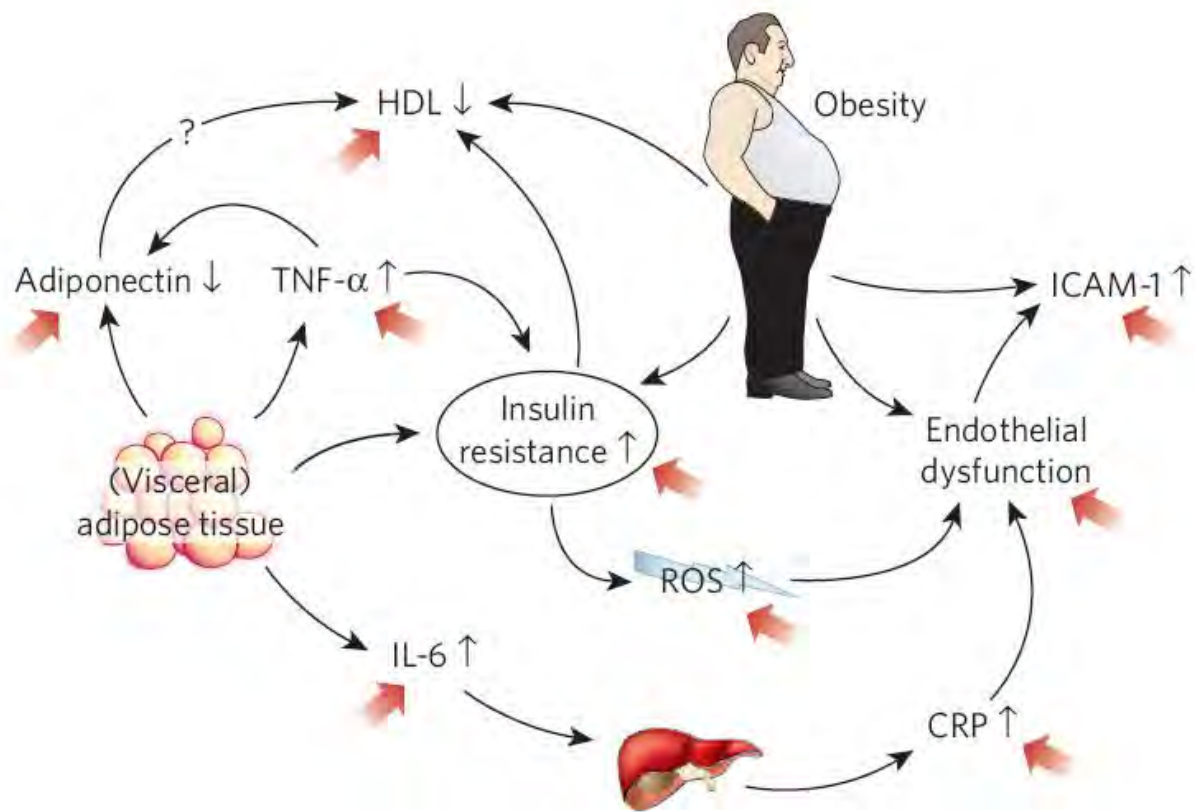
O excesso de peso, com aumento de gordura do tipo abdominal, sendo influenciado por fatores ambientais, como o sedentarismo e elevada ingestão energética, demonstra associação com a PCR (7).

Os eicosanoides são grupos de compostos biologicamente ativos de vinte carbonos (C20) que incluem as prostaglandinas (PG), prostaciclina (PC), tromboxanas (TX) e leucotrienos (LT). São sintetizados a partir dos ácidos graxos poli-insaturados componentes dos fosfolipídios das membranas celulares. São hormônios parácrinos, substâncias que agem somente nas células próximas onde são sintetizados. Estão envolvidos na função reprodutiva, na inflamação, febre, dor

associada à lesão ou doença, formação das plaquetas e regulação da pressão arterial, secreção de ácidos gástricos e uma variedade de outros processos importantes na saúde ou doença humana (58).

A PGE2 tem grande número de efeitos pró-inflamatórios incluindo a febre, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, aumento da dor e edema. É responsável, em parte, pela supressão da proliferação de linfócitos e pela atividade das células *natural killers* (NK), além de atuar inibindo a produção de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-2 e IFN- γ (59). Assim, seria anti-inflamatória e imunossupressora. A PGE2 não afeta a produção de citocinas características da resposta T *helper* 2 (Th 2) como a interleucina-4 (IL-4) e a interleucina-10 (IL-10), mas promoveria a produção de Imunoglobulina E (IgE) pelos linfócitos B (59). Nesse mesmo contexto, torna-se importante citar a ação do LTB4, que aumentaria a permeabilidade vascular, aumentando o fluxo sanguíneo localmente. Atuaria, ainda, como potente agente quimiotático para leucócitos, induzindo a liberação de enzimas lisossomais, maior formação de espécies reativas do oxigênio, inibição da proliferação de linfócitos e promoção da atividade natural das células NK. O LTB4 aumentaria a produção do TNF, IL-1, IL-6, IL-2 e IFN- γ . Então, a liberação de ácido araquidônico desencadearia a síntese de mediadores com efeitos opostos, onde o efeito fisiológico final seria governado pela concentração de tais mediadores, o momento de sua produção e sensibilidade das células alvo aos seus efeitos (59).

Os leucócitos podem ser ativados por lesão tecidual (necrose ou isquemia), pela presença de LDL-colesterol oxidada, ou pela presença de agente infeccioso na parede vascular ou em qualquer sítio orgânico (doença periodontal, infecções virais) (36, 45, 60, 61). Uma vez ativados, iniciam a produção de diferentes citocinas (interleucinas, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama) (36, 62).



4. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3

Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) essenciais compõem classe de moléculas que não podem ser geradas pelo organismo, mas que são necessárias ao seu funcionamento. Neste grupo, encontram-se os AGPI com a primeira dupla ligação ocorrendo no terceiro ou no sexto átomo de carbono a partir do carbono metílico terminal, n-3 e n-6, respectivamente. A essencialidade destas famílias para os mamíferos, em geral, se dá uma vez que o organismo animal carece de dessaturases que inserem duplas ligações entre os carbonos 3-4 e 6-7 na porção terminal da molécula de ácido graxo (63). Os principais representantes da família n-3 são o ácido α -linolênico ou ALA (18:3n-3), o ácido eicosapentaenoico ou EPA (20:5n-3) e o ácido docosahexaenoico ou DHA (22:6n-3) e os principais representantes da família n-6 são o ácido linoleico ou LA (18:2n-6) e o ácido araquidônico ou AA (20:4n-6).

No organismo humano, os produtos da família ω -6 (ácido araquidônico) levam à formação de eicosanoides da série 2 e 4, compostos caracterizados pela ação pró-inflamatória e pró-agregadora, enquanto que os produtos da família ω -3 (EPA e DHA) são precursores de eicosanoides das séries 3 e 5 com ação anti-agregadora, antiplaquetária e anti-inflamatória. Ambas as famílias produzem eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (64, 65).

A ingestão de alguns ácidos graxos, em especial os poli-insaturados, está inversamente

relacionada às concentrações de PCR. Em amostra populacional japonesa, as menores concentrações de PCR foram encontradas nos indivíduos habituados ao consumo de peixes (66). O possível mecanismo para essa ação seria a substituição do ácido araquidônico pelos AGPI n-3 nas membranas celulares, tornando essa membrana mais elástica e com menor potencial inflamatório. Sabe-se que o ácido araquidônico é mediador inflamatório importante por ser precursor de prostaglandinas e tromboxanas da série 2 e leucotrienos da série 4 (67).

Muitas teorias têm sido propostas para explicar os mecanismos de ação dos n-3 para reduzirem as concentrações de triglicerídios em humanos. Três potenciais mecanismos seriam:

a) inibição da síntese de triglicerídios (inibição direta da acetiltransferase diacilglicerol e/ou ácido fosfatídico fosfohidrolase resulta na diminuição da produção de triglicerídios e secreção de VLDL);

b) estimulação da oxidação de ácidos graxos (ativação da PPAR α que estimula a β oxidação mitocondrial hepática e peroxissomal de ácidos graxos. A disponibilidade diminuída de ácidos graxos para a síntese de triglicerídios resulta na diminuição dos níveis plasmáticos de TG);

c) clearance mediado pela LPL-lipoproteína lipase (aumento da atividade lipolítica no plasma e taxas do clearance de TG. As partículas da VLDL ricas em n-3 são mais susceptíveis, *in vitro*, à conversão em LDL mediada pela lipase) (68).

Mecanismos pelos quais ácidos graxos ω -3 reduzem a síntese de triglicerídios no fígado e aumenta o clearance de VLDL na circulação periférica: os ácidos graxos ω -3 inibem 2 enzimas chave (diacilglicerol acetiltransferase e ácido fosfatídico fosfohidrolase), envolvidas na biossíntese hepática dos TG no fígado e resulta na diminuição hepática da secreção de VLDL. Adicionalmente, o aumento da β oxidação peroxissomal de ácidos graxos resulta em diminuição da disponibilidade de ácidos graxos para síntese de TG. Finalmente, há atividade lipolítica plasmática aumentada na circulação periférica pela LPL, resultando na conversão da VLDL em partículas menos densas de LDL (68).

O consumo de peixe ou óleo de peixe, ricos em AG ω -3, EPA e DHA reduz os TG séricos de jejum e pós-prandial (69-71) e está inversamente associado com risco de DCV (72, 73). Entretanto, os AG ω -3 também podem aumentar o estresse oxidativo e a susceptibilidade à oxidação da LDL (74, 75). A combinação de antioxidantes com AG ω -3 representa estratégia dietética potencial, que confere benefícios na redução dos TG séricos enquanto atenua o potencial aumento do estresse oxidativo.

O papel dos AGPI sobre o sistema imune vem sendo bastante estudado nos últimos anos, com o objetivo de elucidar a dinâmica dos eicosanoides derivados do ácido araquidônico na modulação das respostas inflamatórias e na imunidade. Os interesses atuais giram em torno dos AG ω -3, que podem atuar inibindo a síntese dos mediadores inflamatórios derivados do ácido

araquidônico (76).

Estudos epidemiológicos têm relatado que a suplementação com AGPI ω -3 teria correlação inversa com a incidência de aterosclerose (72, 77-79). Desta forma, o consumo destes ácidos graxos deveria ser especialmente estimulado para indivíduos classificados como de alto risco para DCV (79, 80).

Já foi descrito o papel dos AG n-3 na diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias em células mononucleares humanas e na redução da expressão de moléculas de adesão e do complexo de histocompatibilidade principal (59, 81). Os AG n-3 também atuam como sinalizadores intracelulares, suprimindo a expressão gênica de genes envolvidos na lipogênese e induzindo a transcrição de genes envolvidos na oxidação lipídica e termogênese (81).

Os AG n-3 têm mostrado influenciar uma série de eventos e mecanismos celulares durante o processo de inflamação, desde a transdução de sinal até a síntese proteica. O EPA e o DHA competem com o LTB₄ pelo mesmo receptor (82) e a interação com este receptor influencia a estrutura da proteína G, a qual participa dos mecanismos de transdução de sinal intracelular. Esta proteína se interconverte em formas ligadas ao GTP (ativa) ou ao GDP (inativa). As subunidades da proteína G se dissociam e ativam a fosfolipase C. É por este mecanismo, por exemplo, que o DHA inibe a ativação da fosfolipase C induzida por TNF- α (83). A fosfolipase C participa da cascata de ativação fosfoinosídica para sinalização intracelular. Durante este processo há liberação de inositoltrifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG), a partir da ação da enzima sobre o fosfolipídio de membrana. Tanto o IP₃ quanto o DAG vão ativar a proteína quinase C, a qual, por sua vez, tem o papel de fosforilar determinadas proteínas intracelulares. Tanto o EPA quanto o DHA inibem a ativação da proteína quinase em linfócitos (84).

Os eicosanoides, em geral, regulam a atividade celular, principalmente pela alteração dos níveis de AMPc. O aumento dos níveis de AMPc usualmente levam à imunossupressão e decréscimo das respostas inflamatórias (85).

As principais fontes de AG essenciais são as plantas terrestres e aquáticas (marinhas). O ácido linoleico pode ser encontrado em grande abundância nas sementes de plantas oleaginosas, principalmente nos óleos de soja, milho, girassol e nas castanhas (86). O ácido linolênico tem como principais fontes as plantas e animais marinhos, principalmente os fitoplânctos, as algas e os óleos de peixes. Os fitoplânctos, que se constituem na base da cadeia alimentar dos oceanos, sintetizam os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), os quais são encontrados em grande concentração nos óleos de peixes e em peixes de águas frias e profundas, principalmente: cavala, sardinha, salmão, truta (87). Os AG essenciais da série n-3 também podem ser encontrados nos óleos vegetais de linhaça e canola (86). A ingestão recomendada dos AG essenciais varia pouco. De acordo com a FAO é de 3% para o ácido linoleico e de 0,5% a 1,0 % da energia total da dieta para o

ácido linolênico (88). De acordo com as recomendações do *Food and Nutrition Board of the National Academies (Institute of Medicine – USA)*, a ingestão de ácidos graxos essenciais deve ser em torno de 10% do total de lipídios na dieta, sendo que este valor vai de 5 a 10% para os ácidos graxos n-6 e de 0,6 a 1-2% para os ácidos graxos n-3. O *National Institute of Health*, em Workshop realizado em abril de 1999 em Bethesda (Maryland, USA) recomendou que a ingestão ideal de n-3 para adultos sob uma dieta de 2000 kcal, deve ser de 2,22g de alfa-linolênico por dia, dos quais 0,65 g devem ser de EPA e DHA (23).

Modelos experimentais evidenciam que animais alimentados com dietas ricas em AG ω -3 tendem a diminuir a resposta proliferativa de linfócitos, apresentam diminuição na atividade das células NK e prejuízos na fagocitose (89). Os efeitos precisos do AG α -linolênico (18:3 n-3) nas funções de linfócitos dependem muito da concentração e quantidade total de AG poli-insaturados da dieta. A adição de óleo de linhaça, cerca de 15 g de ácido α -linolênico, à dieta hipolipídica (29% das calorias diárias) de humanos, resultaram em significativo declínio na resposta proliferativa de linfócitos e atraso na resposta ao teste de hipersensibilidade cutânea após 6 semanas, apesar dos níveis de anticorpos circulantes não terem sido alterados (90). Altas doses de ácido α -linolênico têm mostrado suprimir a produção de IL1 e TNF em humanos (91). Estes efeitos atribuídos ao ácido α -linolênico são ainda um tanto questionáveis, uma vez que o ácido α -linolênico pode ser convertido a outros ácidos graxos como o EPA, e este sim, direcionar a produção de determinadas substâncias, levando aos mesmos efeitos sobre o sistema imune. Uma vez que o óleo de peixe dietético tende a diminuir a produção de PGE2, sugere-se que este possa reverter os efeitos desse eicosanoide (92). Entretanto, esta situação é bem mais complexa, já que a PGE2 não é somente mediador produzido a partir do ácido araquidônico. A PGE2 possui efeitos variados e, muitas vezes, apresenta ações opostas. Além do mais, o EPA por si só, já é responsável pela síntese de vários mediadores com múltiplas ações. Assim, todos os efeitos atribuídos ao óleo de peixe não podem apenas se basear naqueles decorrentes da PGE2.

O ω -3 é incorporado na membrana da célula, onde influencia a fluidez da membrana, a função de receptor, a atividade enzimática, as citocinas e a produção de eicosanoides. A suplementação oral com ω -3 de óleo de peixe em sujeitos saudáveis decresce a produção de citocinas pró-inflamatórias interleucinas-2 (93), e interleucinas-1 nos monócitos isolados, e o fator de necrose tumoral. Efeitos biológicos do ω -3 são caracterizados pela diminuição na aderência de plaquetas, diminuição nos níveis de triglicerídios, menos no colesterol, melhora na fluidez da membrana (eritrócitos) e mudanças no endotélio vascular resultantes na produção de compostos anti-inflamatórios.

Estudos demonstram que a suplementação de 3 a 6 g/dia de ácidos graxos ω -3 por 12 semanas ou mais promoveram melhora no estado inflamatório (94).

Segundo pesquisas, a dose ideal de n-3 deve ser de 3,0-3,5g/dia de EPA e DHA. As recomendações de ingestão da relação n-6: n-3 é de 6:1 (95, 96).

Desde que os primeiros estudos epidemiológicos realizados na população Inuit da Groenlândia e na população dinamarquesa revelaram associação negativa entre o consumo de AG ω -3 de origem marinha (EPA e DHA) e a incidência de enfarte do miocárdio, uma fatia substancial da investigação sobre lipídios tem sido sobre estes AG, tendo grande parte dos trabalhos demonstrado que o consumo destes AG reduz o risco de morte por DCV (80).

Os mecanismos parecem ser a diminuição dos triglicerídios (97), a redução da velocidade de progressão da placa aterosclerótica (98, 99), a alteração da composição da placa aterosclerótica instável, tornando-a menos susceptível a ruptura (100), a sua ação anticoagulante (101), a diminuição da incidência de arritmias (102, 103), a redução da pressão arterial (80), o aumento da variabilidade da frequência cardíaca (104) e a redução do processo inflamatório (105).

Em 2006, Kottke *et al.* levaram a cabo uma simulação que concluiu que a elevação dos níveis plasmáticos de ω -3 provoca diminuição do risco de morte súbita substancialmente maior do que a disponibilização geral de desfibriladores (106). Além da saúde cardiovascular, existem vários estudos com os AG ω -3 em doenças auto-imunes (107, 108), na osteoporose (109, 110), em oncologia (111, 112) e até em psiquiatria (113).

Além dos efeitos na inflamação, o uso de AG ω -3 poderá ter outros benefícios. Teoricamente, estes AG, ao serem incorporados nos fosfolipídios da membrana dos eritrócitos, poderão torná-las menos viscosas e menos resistentes ao fluxo, o que poderá aumentar a circulação, facilitando o fornecimento de O₂ e de sangue à célula muscular (114). De fato, em 2002, Tagawa *et al.* mostraram que o consumo diário de EPA durante 3 meses aumentou a vasodilatação e o fluxo de sangue durante o exercício (115). Em outro trabalho, verificou-se que a ingestão de 2 g/d de DHA e 3 g/d de EPA aumentou o fluxo sanguíneo da artéria braquial (bem como o diâmetro arterial) durante o exercício aeróbio (116). Esta informação não é apenas relevante para indivíduos com DCV, sendo também útil para atletas competitivos. Em outro estudo, com 52 pacientes hospitalizados, foi observado, após um mês, que o uso de 2 g/d de EPA+DHA aumentou a variabilidade da frequência cardíaca (104). Em 2006, O'Keefe *et al.* verificaram que a ingestão de 225 mg/d de EPA e 585 mg/d de DHA durante 4 meses reduziu a frequência cardíaca de repouso e diminuiu o tempo de recuperação da frequência cardíaca após o esforço (117). Os resultados destes quatro trabalhos apresentados indicam que os AG ω -3 podem ser muito úteis em indivíduos com DCV que estejam sujeitos a um programa de exercício.

O tratamento não-medicamentoso pode controlar a hipertensão leve. Existem várias medidas não-farmacológicas que, quando praticadas, resultam em grande benefício em relação ao controle da pressão arterial e comorbidades comumente encontradas no paciente hipertenso. Dentre as

medidas com eficácia comprovada e de melhor impacto na pressão arterial, merecem destaque a redução do peso, a redução do sódio da dieta e a prática regular de atividade física. Outras medidas, tais como suplementação de potássio e aumento do consumo do ácido graxo ômega-3, também resultam em queda da pressão arterial (118).

Muitos ensaios clínicos e meta-análises têm mostrado que suplementos com altas doses de AGPI ômega-3 podem diminuir a pressão arterial em indivíduos com hipertensão. Em indivíduos sem hipertensão, a redução da PA é pequena ou não significativa. O efeito da suplementação de ômega-3 parece ser dose-dependente, com redução da PA com doses relativamente altas, particularmente maior que 3 g/d (119).

5. Tratamento do estresse inflamatório - Mudança do Estilo de Vida (MEV)

5.1 Exercício físico

A inatividade física e baixo nível de condicionamento físico têm sido considerados fatores de risco para mortalidade prematura tão importantes quanto fumo, dislipidemia e hipertensão arterial (120). Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte relação entre inatividade física e presença de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade (121, 122). Por outro lado, a prática regular de atividade física tem sido recomendada para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, seus fatores de risco, e outras doenças crônicas (123, 124). Estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado que a prática regular de atividade física é importante fator para a prevenção e tratamento da SM (121-123, 125).

É observado que a prática regular de exercícios físicos, tanto a curto como a longo prazo, principalmente de características aeróbias, promove benefícios mediante redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares (120). Estas doenças representam, na atualidade, a principal causa de morte em países desenvolvidos ao redor do mundo, tanto em homens como em mulheres (126). Os benefícios dos exercícios são atribuídos à melhora de variáveis metabólicas associadas a boa aptidão física como: melhora na sensibilidade insulínica (127) e diminuição de hipertensão arterial sistêmica.

A associação entre inatividade física e resistência à insulina foi sugerida pela primeira vez em 1945 (128). Desde então, estudos transversais e de intervenção têm demonstrado relação direta entre atividade física e sensibilidade à insulina (121, 122, 129, 130).

Dentre todas as qualidades protetoras do treinamento físico, é possível ressaltar sua capacidade anti-inflamatória. A aptidão cardiorrespiratória, medida pela capacidade máxima de

captação de oxigênio (VO_2 max), apresenta-se inversamente correlacionada às concentrações de PCR (131). Adicionalmente, os valores de VO_2 max estão reduzidos na presença de SM comparativamente com sua ausência. Indivíduos com SM possuem menor aptidão cardiorrespiratória, maiores concentrações de PCR, e dentre os componentes da SM, a hiperglicemia e a adiposidade visceral são os mais associados a essas mudanças (132). Acredita-se na hipótese que o aumento da aptidão cardiorrespiratória seja capaz de reduzir a atividade inflamatória, reduzindo as concentrações de PCR. Isso porque a relação inversa entre PCR e VO_2 max parece não ser afetada por fatores como índice de massa corporal (IMC), adiposidade abdominal, massa muscular, número de leucócitos e até mesmo pela presença de SM, o que confirmaria a eficácia do exercício físico para a redução do estresse inflamatório (133).

5.2. Dieta- Fibras alimentares

A estratégia global para alimentação, atividade física e saúde da Organização Mundial da Saúde recomenda, como alvo principal, para a promoção de alimentação saudável os seguintes objetivos: equilíbrio energético, redução de alimentos de alta densidade calórica, aumento da ingestão de fibras, aumento da ingestão de frutas e vegetais, redução de bebidas açucaradas, restrição de alimentos com alto índice glicêmico, limitar consumo de gorduras e aumentar o consumo de frutas e vegetais (134).

O consumo de frutas e verduras tem sido associado a menores concentrações de PCR (135). Segundo esses autores, haveria proteção contra o desenvolvimento da SM, resultante da redução das concentrações de PCR. O consumo de fibras, tanto insolúvel como solúvel, também está inversamente associado com as concentrações de PCR, onde o maior consumo de fibras reduz o risco de apresentar elevações de PCR (136). A resistência insulínica (HOMA-IR) também esteve associada às concentrações de PCR, sendo que houve associação do menor consumo de fibras com a presença de resistência insulínica (137).

Em estudo conduzido por este laboratório (Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição- CeMENutri, da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP) (138), os indivíduos submetidos ao programa de mudança do estilo de vida (MEV) + adequação de fibras dietética, através do aumento significativo da ingestão de fibras (68%), frutas e legumes (40%), beta carotenemia (43,5%) e redução paralela de porções de óleo (41%), reduziram significativamente o peso (41%), a porcentagem de gordura (3,6%), a circunferência abdominal (5,0%), a pressão arterial, a trigliceridemia (7,5%), o GGT (6,1%), a colesterolemia total (6,0%), a fração LDL-colesterol (7,0%), sem variações nas concentrações plasmáticas de creatinina, glicose e HDL-colesterol. A presença da SM também foi reduzida em 24% no grupo, tendo contribuído para a redução dos

componentes hipertensão arterial (67%), hipertrigliceridemia (50%) e hiperglicemia (34%). A presença de obesidade no grupo foi reduzida em 7%, com migração de obesos grau III para grau II, para grau I e sobrepeso. A hiperadiposidade corpórea reduziu em 4%, a abdominal em 7% e a sarcopenia em 6%. O programa de MEV isolado nem a adequação de fibras resultaram em modificações nos indicadores dos estresses inflamatório (PCR) e oxidativo (MDA, ácido úrico, HDL-colesterol).

Nesse contexto, torna-se importante estudar os efeitos adicionais da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ω -3 sobre componentes e comorbidades da SM e marcadores sanguíneos do estresse oxidativo (MDA) e do estresse inflamatório (PCR) em pacientes ingressantes de programa de MEV, envolvendo reeducação alimentar e exercícios físicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siqueira AF, Abdalla DS, Ferreira SR. [LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:334-43.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
4. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO. Expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. 2002.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.
6. Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:185-93.
7. Dupuy AM, Jausse I, Lacroux A, Durant R, Cristol JP, Delcourt C. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology* 2007;53:329-39.
8. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *Int J Cardiol* 2008;129:259-65.
9. Pereira AF. Determinantes (sexo e idade) da síndrome metabólica em amostra populacional adulta de Botucatu (SP). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2003;47.
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 13% dos brasileiros adultos são obesos. Brasília, 2009. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/reportagens/especiais>>. Acesso em: 28 jan. 2010.
11. Buchala AP. O preço da gordura. *Revista Veja* Disponível em:<[http:// veja.abril.com.br/09403/p_102.html](http://veja.abril.com.br/09403/p_102.html)>. Acesso em: 28 jan. 2010. 2003.
12. American Diabetes Association. All about diabetes 2009.
13. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, M Laloi-Michelin, Me´deau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2008;34:43-8.
14. CDC. Preventing diabetes [cited March 3, 2009]. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/faq/preventing.htm>. 2009.
15. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
16. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 3:C10-3.
17. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-7.
18. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *Jama* 1998;279:1955-61.
19. Rankinen T, Church TS, Rice T, Bouchard C, Blair SN. Cardiorespiratory fitness, BMI, and risk of hypertension: the HYPGENE study. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1687-92.
20. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-8.
21. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc*

- Biol 2004;24:e13-8.
22. Sowers JR. The role of C-reactive protein in the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *The Endocrinologist* 2007;17:163-68.
 23. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002;56:365-79.
 24. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. New York: Clarendon Press; Oxford: Oxford University Press (Oxford Science Publications). 3 ed. New York, 1999.
 25. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr* 2005;135:969-72.
 26. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem* 2005;53:1841-56.
 27. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *American Journal of Medicine* 1991;91:315-85.
 28. Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction: possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:120-5.
 29. Gillham B, Papachristodoulou DK, Thomas JH. *Wills': Biochemical basis of medicine*. 3 ed. Oxford, 1997.
 30. Halliwell B. Free radicals and vascular disease: how much do we know? *Br. Med. J.* 1993;307:885.
 31. Kesavulu MM, Rao BK, Giri R, Vijaya J, Subramanyam G, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53:33-9.
 32. Scott B, Deman A, Peeters P, et al. Cardiac troponin T and malondialdehyde modified plasma lipids in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:737-42.
 33. Joosten E. Homocysteine, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:717-20.
 34. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-42.
 35. Mahapatra S, Padhiary K, Mishra TK, Nayak N, Satpathy M. Study on body mass index, lipid profile and lipid peroxidation status in coronary artery disease. *J Indian Med Assoc* 1998;96:39-40, 42.
 36. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
 37. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990;186:407-21.
 38. Dormandy TL, Wickens DG. The experimental and clinical pathology of diene conjugation. *Chem Phys Lipids* 1987;45:353-64.
 39. Frank H, Hintze T, Bimboes D, Remmer H. Monitoring lipid peroxidation by breath analysis: endogenous hydrocarbons and their metabolic elimination. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;56:337-44.
 40. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1994;233:346-57.
 41. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999;424:83-95.
 42. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
 43. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*

- 2000;342:836-43.
44. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
 45. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
 46. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
 47. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-7.
 48. Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int* 1995;45:635-41.
 49. Kushner I, Rakita L, Kaplan MH. Studies of acute-phase protein. II. Localization of C-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J Clin Invest* 1963;42:286-92.
 50. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
 51. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:97-103.
 52. Torzowski J, Torzewski M, Bowyer DE. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386-92.
 53. Volonakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:235-49.
 54. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-20.
 55. Ridker PM, Haughey P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J Investig Med* 1998;46:391-5.
 56. Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, Sclarovsky S, Eldar M, Barak V. Increased serum concentrations of interleukin-1 beta in patients with coronary artery disease. *Heart* 1996;76:24-8.
 57. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
 58. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry* 3ed. New York, 2000.
 59. Calder PC. omega 3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *World Rev Nutr Diet* 2001;88:109-16.
 60. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.
 61. Oparil S, Oberman A. Nontraditional cardiovascular risk factors. *Am J Med Sci* 1999;317:193-207.
 62. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
 63. Hirata MH, Hirata RDC. Transporte de ácidos graxos no plasma. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J, editores. *Entendendo a gordura: os ácidos graxos*. São Paulo: Manole, 2002.
 64. Lee KW, Lip GY. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Qjm* 2003;96:465-80.
 65. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary

- heart disease? *Prev Med* 2004;39:212-20.
66. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr* 2006;84:223-9.
 67. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S-1519S.
 68. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1981S-90S.
 69. Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth DR. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988;29:1451-60.
 70. Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:324-33.
 71. Qi K, Fan C, Jiang J, et al. Omega-3 fatty acid containing diets decrease plasma triglyceride concentrations in mice by reducing endogenous triglyceride synthesis and enhancing the blood clearance of triglyceride-rich particles. *Clin Nutr* 2008;27:424-30.
 72. McLaughlin J, Middaugh J, Boudreau D, et al. Adipose tissue triglyceride fatty acids and atherosclerosis in Alaska Natives and non-Natives. *Atherosclerosis* 2005;181:353-62.
 73. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1991S-6S.
 74. Brown JE, Wahle KW. Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation in man. *Clin Chim Acta* 1990;193:147-56.
 75. Allard JP, Kurian R, Aghdassi E, Muggli R, Royall D. Lipid peroxidation during n-3 fatty acid and vitamin E supplementation in humans. *Lipids* 1997;32:535-41.
 76. Andrade PMM, Carmo MGT. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. *Rev Metabólica* 2006;8 135-143.
 77. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;76:326-30.
 78. Moreno JJ, Mitjavila MT. The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis (review). *J Nutr Biochem* 2003;14:182-95.
 79. Erkkilä AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:626-632.
 80. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:1-11.
 81. Grimm H, Mayer K, Mayer P, Eigenbrodt E. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. *Br J Nutr* 2002;87 Suppl 1:S59-67.
 82. Yagaloff KA, Franco L, Simko B, Burghardt B. Essential fatty acids are antagonists of the leukotriene B4 receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995;52:293-7.
 83. Weber C, Erl W, Pietsch A, Danesch U, Weber PC. Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:622-8.
 84. May CL, Southworth AJ, Calder PC. Inhibition of lymphocyte protein kinase C by unsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195:823-8.
 85. Plaut M. The role of cyclic AMP in modulating cytotoxic T lymphocytes. I. In-vivo-generated cytotoxic lymphocytes, but not in vitro-generated cytotoxic lymphocytes, are inhibited by cyclic AMP-active agents. *J Immunol* 1979;123:692-701.
 86. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:383-99.
 87. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*

2000;71:171S-5S.

88. FAO (The Food and Agriculture Organization of the United Nations): www.fao.org.
89. Pompeia C, Lopes LR, Miyasaka CK, Procopio J, Sannomiya P, Curi R. Effect of fatty acids on leukocyte function. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1255-68.
90. Kelley DS, Branch LB, Love JE, Taylor PC, Rivera YM, Iacono JM. Dietary alpha-linolenic acid and immunocompetence in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:40-6.
91. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116-22.
92. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 2001;17:669-73.
93. Wu D, Meydani SN, Meydani M, Hayek MG, Huth P, Nicolosi RJ. Immunologic effects of marine- and plant-derived n-3 polyunsaturated fatty acids in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr* 1996;63:273-80.
94. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71:349S-51S.
95. Barbosa KBF, Volp ACP, Renhe IRT, Stringheta PC. Omega-3 and 6 fatty acids and implications on human health. *Nutrire* 2007;32:129-45.
96. Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1499S-1504S.
97. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91.
98. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr* 1997;66:1020S-1031S.
99. Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res* 2001;52:361-71.
100. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:477-85.
101. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1734-40.
102. Christensen JH, Riahi S, Schmidt EB, et al. n-3 Fatty acids and ventricular arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2005;7:338-44.
103. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723-8.
104. Holguin F, Tellez-Rojo MM, Lazo M, et al. Cardiac autonomic changes associated with fish oil vs soy oil supplementation in the elderly. *Chest* 2005;127:1102-7.
105. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:29-37.
106. Kottke TE, Wu LA, Brekke LN, Brekke MJ, White RD. Preventing sudden death with n-3 (omega-3) fatty acids and defibrillators. *Am J Prev Med* 2006;31:316-323.
107. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Omega-6/omega-3 fatty acids and arthritis. *World Rev Nutr Diet* 2003;92:152-68.
108. Jones D. *Textbook of Functional Medicine*. Gig Harbor: The Institute for Functional Medicine. 2005.
109. Kettler DB. Can manipulation of the ratios of essential fatty acids slow the rapid rate of postmenopausal bone loss? *Altern Med Rev* 2001;6:61-77.
110. Watkins BA, Li Y, Seifert MF. Dietary ratio of n-6/n-3 PUFAs and docosahexaenoic acid: actions on bone mineral and serum biomarkers in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem* 2006;17:282-9.

111. Chajes V, Bougnoux P. Omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and cancer. *World Rev Nutr Diet* 2003;92:133-51.
112. Togni V, Ota CC, Folador A, et al. Cancer cachexia and tumor growth reduction in Walker 256 tumor-bearing rats supplemented with N-3 polyunsaturated fatty acids for one generation. *Nutr Cancer* 2003;46:52-8.
113. Sota M, Allegri C, Cortesi M, Barale F, Politi P, Fusar-Poli P. Targeting the effects of omega-3 and omega-6 fatty acid supplementation on schizophrenic spectrum disorders: role of neuroimaging. *Med Hypotheses* 2007;69:466-7.
114. Shils ME, Shike M, Ross AC. 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
115. Tagawa T, Hirooka Y, Shimokawa H, et al. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid improves exercise-induced vasodilation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2002;25:823-9.
116. Walser B, Giordano RM, Stebbins CL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids augments brachial artery dilation and blood flow during forearm contraction. *Eur J Appl Physiol* 2006;97:347-54.
117. O'Keefe JH, Jr., Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006;97:1127-30.
118. Lopes HF, Barreto-Filho JAS, Riccio GMG. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003;1:148-55.
119. Slimko ML, Mensah GA. The role of diets, food, and nutrients in the prevention and control of hypertension and prehypertension. *Cardiol Clin* 2010;28:665-74.
120. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *Jama* 1996;276:205-10.
121. Rennie KL, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int J Epidemiol* 2003;32:600-6.
122. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1279-86.
123. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama* 1995;273:402-7.
124. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:2145-56.
125. Paffenbarger RS, Jr., Jung DL, Leung RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med* 1991;23:319-27.
126. Varaday KA, Ebinc N, Vanstone CA. Plant sterols and endurance training combine to favorably alter plasma lipid profiles in previously sedentary hypercholesterolemic adults after 8 wk. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1159-66.
127. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, center for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. . 1996:1-278.
128. Blotner H. Effects of prolonged physical inactivity on tolerance sugar *Arch Intern Med* 1945;75:39-44.
129. Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance. Brief review and some preliminary results. *Acta Med Scand Suppl* 1986;711:55-65.
130. Schneider SH, Morgado A. Effects of fitness and physical training on carbohydrate

- metabolism and associated cardiovascular risk factors in patients with diabetes. *Diabetes Reviews* 1995;3:378-407.
131. Teixeira O, Burini FHP, Borges-Santos MD, Moreto F, Januário MQ, Burini RC. Associação da capacidade cardiorrespiratória (VO₂ MAX) com o estado pró-inflamatório em adultos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2004;10 (suppl):437.
 132. Burini FHP, Pereira AF, Borges-Santos MD, Burini RC. The restrained cardiorespiratory fitness and inflammatory stress caused by metabolic syndrome and its components. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38 (suppl):202.
 133. Manda RM. Influência da composição corporal e da síndrome metabólica sobre a relação da aptidão cardiorrespiratória com o estresse inflamatório. Instituto de Biociências de Botucatu (IBB). Botucatu: UNESP, 2008:26.
 134. Barreto SM, Pinheiro ARO, Sichieri R, Monteiro CA, Filho MB, Schmidt MI. Análise da Estratégia Global para Alimentação, Atividade Física e Saúde, Organização Mundial da Saúde. *Epidemiol Serv Saúde* 2005;14:41-68.
 135. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1489-97.
 136. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83:760-6.
 137. Mota JF, Medina WL, Moreto F, Burini RC. Nutritional and metabolic determinants of insulin resistance in adults. *The FASEB Journal* 2007;21:837-4.
 138. Mecca MS, Moreto F, Pimentel GD, Pierini DT, Dalanesi RC, Burini RC. Lifestyle-changing Program (LSCP) with dietary fiber adequacy improved food intake and body composition in adults. In: *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer Launch Conference*. Washington, 2007.

Capítulo II – Manuscrito

***Efeito adicional dos ácidos graxos poli-
insaturados ômega-3 em indivíduos adultos
participantes de programa de mudança do
estilo de vida***

Efeito adicional dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 em indivíduos adultos participantes de programa de mudança do estilo de vida

Additional effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in adult participants in the lifestyle change program

Lidiana de Camargo TALON²

Roberto Carlos BURINI³

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é composta por uma constelação de doenças caracterizadas por resistência insulínica, dislipidemia aterogênica e hipertensão arterial, acompanhadas de comorbidades pró-trombóticas, pró-oxidantes e pró-inflamatórias. Apresenta, como principal fator de risco a obesidade e, como etiologia, o estilo de vida não saudável, pela inadequação alimentar e/ou inatividade física. A atenção primária efetiva se faz pela mudança do estilo de vida e, na intervenção alimentar, vem ganhando força a suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, pelas suas propriedades redutoras dos triglicerídios, da resistência insulínica, cardioprotetoras e anti-inflamatórias. O presente trabalho teve como objetivo investigar os efeitos adicionais dos AGPI ômega-3 sobre os componentes da SM e comorbidades de adultos submetidos a programa de modificação do estilo de vida (MEV). Em ensaio clínico prospectivo, foram estudados 61 indivíduos adultos ($50 \pm 13,8$ anos), 85% mulheres, clinicamente triados para participarem de MEV, com supervisão multiprofissional. A amostra foi dividida em 2 grupos: o controle (G1, n = 26) apenas com MEV (exercício físico de caminhada e academia supervisionados e aconselhamento alimentar) e o grupo suplementado (G2, n = 35), com intervenção com AGPI ômega-3 (3g/dia) + MEV. A duração do experimento foi de 20 semanas, com avaliações nos momentos basal (M0), após 10 semanas (M1) e 20 semanas (M2) de MEV. As avaliações incluíram atividade (tempo de esteira e VO_{2max}) e aptidão (força muscular) físicas, hábito dietético (IAS) e ingestão alimentar (recordatório de 24 horas), antropometria (IMC e CA), pressão arterial (PA) e biomarcadores plasmáticos de dislipidemia, resistência insulínica (HOMA-IR), estresse oxidativo (MDA) e inflamatório (PCR). Para as comparações estatísticas foi utilizado o software SAS versão 9.2 for Windows, com significância de $p \leq 0,05$. No momento inicial (M0), os grupos diferiram apenas pelo maior consumo alimentar de G2 para energia (kcal), carboidrato (g/dia) e proteínas (g/dia). Em ambos os grupos (ação da MEV) houve, após 20 semanas, redução significativa do peso, IMC, CA e aumento nos indicadores de na ingestão de fibra alimentar e concentração do HDL - colesterol. O efeito adicional dos AGPI ômega-3 à MEV foi no sentido de promover maior redução da PA. Entretanto, nas variáveis categóricas, o G2 apresentou maior redução de obesos (15%), da resistência insulínica (9,5%) e da atividade inflamatória (10,1%), associadamente a variações semelhantes entre G1 e G2, para eutrofia (4%), CA (14%) e trigliceridemia (16%). Em conclusão, os benefícios adicionais dos AGPI ômega-3 ao programa de MEV, no período estudado, foram mais perceptíveis nas variáveis classificatórias dos componentes e comorbidades da SM.

Unitermos: síndrome metabólica, mudança do estilo de vida, ácidos graxos ômega-3, obesidade, inflamação, estresse oxidativo.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) consists of a constellation of disorders characterized by insulin resistance, atherogenic dyslipidemia and hypertension, accompanied by pro-thrombotic, pro-oxidant and pro-inflammatory comorbidities. Obesity is its major risk factor, and its etiology consists of unhealthy lifestyles due to inadequate diet and/or physical inactivity. Primary care is effective if lifestyle change and dietary intervention occur, and supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) has gained strength as a result of its cardio-protective and anti-inflammatory properties in reducing triglycerides and insulin resistance. This study aimed to investigate the additional effects of omega-3 PUFA on the components of the metabolic syndrome and comorbidities of adults participating in a lifestyle change program (LSC). In a prospective clinical trial, we studied 61 adults (50 ± 13.8 years), 85% of whom were women clinically screened to participate in LSC with multi-professional supervision. The sample was divided into two groups: control (G1, $n=26$), only undergoing LSC (supervised physical exercises which included walking and a fitness program as well as nutritional counseling) and the supplemented group (G2, $n=35$), intervention with omega-3 PUFA (3 g/day) + LSC. The experiment lasted 20 weeks, with assessments at the baseline time (M0), after 10 weeks (M1) and 20 weeks (M2) of LSC. The assessments included physical activity (VO_{2max}) and fitness (muscular strength), dietary habits (HEI) and food intake (24-hour recall), anthropometric measures (BMI and WC), blood pressure (BP) and plasma biomarkers for dyslipidemia, insulin resistance (HOMA-IR), oxidative (MDA) and inflammatory (CRP) stress. For statistical comparisons, we used the SAS software, version 9.2 for Windows, with significance of $p \leq 0.05$. At baseline (M0), the groups differed only by the higher food intake in G2 for energy (kcal), carbohydrates (g/day) and protein (g/day). In both groups (LSC action) showed, after 20 weeks, significantly reduced weight and BMI and increased indicators for dietary fiber intake and HDL cholesterol concentration. The additional effect of omega-3 PUFA to LSC was to promote greater BP reduction. However, for the categorical variables, G2 showed greater reduction in obesity (15%), insulin resistance (9.5%) and inflammatory activity (10.1% in association with similar variations between G1 and G2 for normal weight (4%), WC (14%) and triglycerides (16%)). In conclusion, the additional benefits of omega-3 PUFA to the SEM program during the study period were more noticeable for categorical variables and the comorbidities of the MS components.

Key words: metabolic syndrome, lifestyle change, omega-3 fatty acids, obesity, inflammation, oxidative stress.

-
- 1- 2-Artigo elaborado a partir da dissertação de L.C. TALON, intitulada “Suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 em pacientes submetidos a programa de mudança do estilo de vida”. Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2011. Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
 - 2- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Programa de Pós Graduação em Patologia. Correspondência para/ *Correspondence to:* L.C. TALON. *E-mail:* lidys@bol.com.br.
 - 3- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Departamento de Saúde Pública. Distrito de Rubião Júnior, s/ n°. 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) com elevada prevalência na população americana e mundial (1). Caracterizada pela presença em conjunto de obesidade central, hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemia aterogênica, a SM parece ser desencadeada por fatores genéticos combinados com fatores ambientais, como o excesso de ingestão energética e atividade física reduzida (2).

A causa primária da SM parece ser a obesidade/adiposidade abdominal, levando a maior produção de insulina, que está associada ao aumento da pressão arterial e dislipidemia. Adicionalmente, a associação entre obesidade e inflamação é bem conhecida (3).

O diabetes tipo 2 é caracterizado pela hiperglicemia, pela resistência periférica à ação da insulina (4). Além da obesidade, um número de outros fatores de risco aumenta a probabilidade de desenvolver diabetes. O *Centers for Disease Control* (CDC) descreve fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes, incluindo inatividade física, níveis alterados de colesterol total (CT), triglicerídios (TG) e pressão sanguínea (5).

O excesso de gordura corporal é fator importante para a hipertensão arterial (6), sendo a obesidade central a que mais se associa aos níveis pressóricos elevados, em relação à adiposidade total ou global.

Em decorrência de suas complicações, é comum a SM estar acompanhada de comorbidades como estresse inflamatório, estresse oxidativo, atividades pró-trombóticas e pró-aterogênicas (7).

O aumento das concentrações plasmáticas de glicose e ácidos graxos livres, frequentemente presentes na SM, demonstram efeito pró-inflamatório. Quando elevados, contribuem para a maior produção de radicais livres, resultando em estresse oxidativo. Ambos se retro-alimentam positivamente e estão presentes na SM (8).

Muitos biomarcadores vêm sendo utilizados para avaliar o estresse oxidativo de lipídios, dentre eles o MDA, que é um dos mais utilizados, por ser um dos produtos secundários da peroxidação lipídica (9).

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína inflamatória de fase aguda produzida no fígado. Encontra-se em concentrações plasmáticas elevadas quando na ocorrência de processos inflamatórios de qualquer natureza, desde infecções e doenças imuno-inflamatórias e até cânceres (10). Em ausência de infecção, as elevações das concentrações plasmáticas de PCR estão sendo associadas ao aumento do risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) (11, 12).

O excesso de peso, com aumento de gordura do tipo abdominal, sendo influenciado por fatores ambientais, como o sedentarismo e elevada ingestão energética, demonstra associação com a

PCR (3).

A ingestão de alguns ácidos graxos, em especial os poli-insaturados, está inversamente relacionada às concentrações de PCR. Em amostra populacional japonesa, as menores concentrações de PCR foram encontradas nos indivíduos habituados ao consumo de peixes (13).

O consumo de frutas e verduras tem sido associado a menores concentrações de PCR (14). Segundo esses autores, haveria proteção contra o desenvolvimento da SM, resultante da redução das concentrações de PCR. O consumo de fibras, tanto insolúvel como solúvel, também está inversamente associado com as concentrações de PCR, onde o maior consumo de fibras reduz o risco de apresentar elevações de PCR (15). A resistência insulínica (HOMA-IR) também esteve associada às concentrações de PCR, sendo que houve associação do menor consumo de fibras com a presença de resistência insulínica (16).

O consumo de peixe ou óleo de peixe, rico em AG ω -3, EPA e DHA reduz os TG séricos de jejum e pós-prandial (17) (18) (19) e está inversamente associado com risco de DCV (20) (21). A combinação de antioxidantes com AG ω -3 representa estratégia dietética potencial, que confere benefícios na redução dos TG séricos enquanto atenua o potencial aumento do estresse oxidativo.

O ácido linoleico (ω -6) pode ser encontrado em grande abundância nas sementes de plantas oleaginosas, principalmente nos óleos de soja, milho, girassol e nas castanhas (22). O ácido linolênico (ω -3) tem como principais fontes as plantas e animais marinhos principalmente os fitoplânctos, as algas e os óleos de peixes. Os fitoplânctos, que se constituem na base da cadeia alimentar dos oceanos, sintetizam os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), os quais são encontrados em grande concentração nos óleos de peixes e em peixes de águas frias e profundas, principalmente: cavala, sardinha, salmão, truta (23). Os AG essenciais da série n-3 também podem ser encontrados nos óleos vegetais de linhaça e canola (22).

Estudos demonstram que a suplementação de 3 a 6 g/dia de ácidos graxos ω -3 por 12 semanas ou mais promoveu melhora no estado inflamatório (24).

Segundo pesquisas, a dose ideal de n-3 deve ser de 3,0-3,5g/dia de EPA e DHA, enquanto a recomendação de ingestão da relação n-6: n-3 é de 6:1 (25) (26).

Existem várias medidas não-farmacológicas que, quando praticadas, resultam em grande benefício em relação ao controle da pressão arterial e comorbidades comumente encontradas no paciente hipertenso. Dentre as medidas com eficácia comprovada e de melhor impacto na pressão arterial, merecem destaque a redução do peso, a redução do sódio da dieta e a prática regular de atividade física. Outras medidas, tais como suplementação de potássio e aumento do consumo do ácido graxo ômega-3, também resultam em queda da pressão arterial (27).

Muitos ensaios clínicos e meta-análises têm mostrado que suplementos com altas doses de AGPI ômega-3 podem diminuir a pressão arterial em indivíduos com hipertensão. Em indivíduos

sem hipertensão, a redução da PA é pequena ou não significativa. O efeito da suplementação de ômega-3 parece ser dose-dependente, com redução da PA com doses relativamente altas, particularmente maior que 3 g/d (28).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte relação entre inatividade física e presença de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade (29) (30) e que a prática regular de atividade física é importante fator para a prevenção e tratamento da SM (29) (30) (31) (32).

Sendo assim, o ômega-3 exerce efeito direto na redução da pressão arterial, dos triglicerídios, da resistência insulínica, do índice de massa corporal, diminuindo, indiretamente, a circunferência abdominal e reduzindo, conseqüentemente, a inflamação (PCR).

Nesse contexto, o objetivo foi estudar os efeitos adicionais da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ω -3 sobre componentes da SM e marcadores sanguíneos do estresse oxidativo e do estresse inflamatório em indivíduos ingressantes em programa de mudança do estilo de vida (MEV), envolvendo reeducação alimentar e exercícios físicos.

MÉTODOS

No período de agosto de 2009 a julho de 2010, foram inscritos no programa “Mexa-se Pró-Saúde” 121 (58 em 2009 e 63 em 2010) indivíduos, dos quais apenas 61 preencheram os critérios de inclusão do presente experimento.

Participaram, deste ensaio clínico prospectivo, 61 indivíduos, com idade de 35 a 78 anos, sendo 52 mulheres e 9 homens, selecionados clinicamente para o programa de MEV “Mexa-se Pró-Saúde” (programa de extensão universitária), conduzido pelo Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)/ UNESP. Os indivíduos chegam ao programa por demanda espontânea ou encaminhamento médico. O programa envolve exercícios físicos estruturados e supervisionados associadamente à supervisão (aconselhamento/intervenção) alimentar. A seguir, são realizadas avaliações postural, antropométrica, dietética e bioquímica sanguínea, seguidas de sessões supervisionadas de exercícios estruturados para força e resistência aeróbica.

Foram formados 2 grupos: controle (n = 26), submetido à MEV sem receber a suplementação de ω -3 e o grupo suplementado (n = 35), submetido à MEV e, adicionalmente, recebendo a suplementação de ω -3 (3 g/ dia). O ômega-3 foi oferecido a todos os participantes do programa. A adesão à suplementação foi espontânea. A duração do experimento foi de 20 semanas.

As avaliações foram realizadas em 3 momentos: momento inicial (M0), após 10 semanas (M1) e final (M2), após 20 semanas. Concluíram os requisitos de intervenção e avaliação 16 indivíduos em G1 e 23 indivíduos em G2.

A pressão arterial foi aferida antes e após todas as sessões de exercício físico, de acordo com as recomendações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (33).

A avaliação dietética constou de recordatório de 24 horas. Para determinar a alimentação habitual dos participantes e a composição centesimal da mesma, foi utilizado o programa de análise nutricional Nutwinm versão 1.5 (34). Os indivíduos foram orientados a consumir menor quantidade de sódio, produtos industrializados, frituras, diminuir quantidade de óleo nas preparações e aumentar o consumo de frutas e verduras, fibras e a ingestão de água. Para cada caso (diabetes, hipercolesterolemia, hipotrigliceridemia), o paciente recebia, também, orientação específica.

A suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 foi fornecida aos participantes, caso concordassem, e foram orientados a consumir as cápsulas juntamente com as principais refeições (2g no almoço e 1g no jantar).

A avaliação antropométrica constou de aferição do peso, da altura, circunferência abdominal.

A avaliação da aptidão física incluiu testes de aptidão aeróbia (teste em esteira rolante, utilizando o protocolo de Balke) e de força (dinamometria ou teste de prensão manual).

Foram oferecidas cinco sessões semanais, durante 20 semanas: Programa A, realizado às 2^{as}, 4^{as} e 6^{as} feiras: alongamento (10 minutos), caminhada (40 minutos 60 a 85% da FC_{máx}) e alongamento (10 minutos); Programa B, realizado às 3^{as} e 5^{as} feiras: alongamento (10 minutos), caminhada para aquecimento (10 minutos), exercício resistido (60-65% de 1-RM, 2-3 séries, 8-12 repetições) e alongamento (10 minutos).

A avaliação bioquímica da amostra de sangue em jejum incluiu colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios, glicemia, ácido úrico, malondialdeído, insulina, PCR. Os triglicerídios séricos foram quantificados no soro pelo método de química seca. O MDA foi quantificado pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). As concentrações de PCR ultra-sensível e insulina foram quantificadas pelo método de imunoquimioluminescência (Immulite 2000®, Medlab – *Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, CA). As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP. Para determinação da RI foi utilizado o software HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) calculator, onde, através de fórmula, foi possível identificar o índice de RI (HOMA-IR) (35).

Para as análises, foi utilizado o software SAS versão 9.2 for Windows. Para a variável pressão arterial, foi utilizado o teste t de *Student*.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Faculdade de Medicina de Botucatu (OF. 364/2009 – CEP).

RESULTADOS

A predominância da amostra foi do sexo feminino (85%) e idade abaixo de 60 anos. Os grupos controle (G1) e suplementado (G2) foram homogêneos em sexo, idade, pressão arterial, antropometria e bioquímica plasmática (Tabela 1). Adicionalmente, apresentavam resultados semelhantes de atividade física (VO_{2max} , tempo de esteira) e de aptidão física (dinamometria). Paralelamente, o grupo suplementado (G2) apresentava maior ingestão energética total (kcal), de carboidrato (g) e de proteína (g) (Tabela 2).

Após 20 semanas de MEV, o grupo controle (G1) apresentou elevação significativa na atividade física (Tabela 3). As modificações dietéticas foram no sentido da redução da ingestão de carboidrato (g) e aumento de fibras (g) (Tabela 4). Paralelamente, houve redução significativa de peso, IMC, CA e CQ (Tabela 4), com elevação no HDL – colesterol e no MDA (Tabela 4). Neste período, a eutrofia subiu de 27% para 31%, às custas do sobrepeso, uma vez que a obesidade foi mantida em 31% (Tabela 5).

Com 20 semanas de MEV, o grupo suplementado apresentou maior redução na frequência de obesos (de 54% para 39%) para uma mesma promoção de eutrofia (4%) do que o G1.

A variação da inadequação alimentar foi semelhante entre os grupos (Tabela 5), assim como as normalizações de CA (em 14%) entre homens e mulheres e dos hipertrigliceridêmicos (16% e 16,8%) (Tabela 5). Entretanto, a normalização do HOMA-IR foi mais frequente no G2 (de 45,7% para 22,9%) do que no G1 (de 26,9% para 13,6%). A redução da SM ocorreu apenas em G2 (Tabela 5).

Quanto à PCR, a combinação MEV + ω -3 resultou em resposta antagônica com G1 elevando a frequência de alterados em 7,3% e G2 reduzindo-as em 2,8% (Tabela 5).

O grupo suplementado (G2), após as 20 semanas de MEV, aumentou a atividade física (Tabela 6). As modificações antropométricas e bioquímicas plasmáticas foram semelhantes às observadas em G1 (Tabela 6). A diferenciação entre os grupos ocorreu pela redução significativa da PA (em M2) no grupo G2 (Tabelas 7 e 8).

Tabela 1. Características antropométricas, dietéticas e bioquímicas de participantes do experimento, no M0. Botucatu, SP/ 2010.

	Grupo controle (G1)		Grupo ômega – 3 (G2)		Valor de p
	Média ± DP	Mediana (IC)	Média ± DP	Mediana (IC)	
Idade (anos)	51,8 ± 13,8	48,5 (42-58)	50 ± 8,7	50 (45-55)	0,5447
Altura (cm)	159,7 ± 8,5	160,5 (155-165)	161 ± 8,3	160 (155-167)	0,5562
Peso (kg)	76,1 ± 20,2	70,2 (60-91,2)	82,3 ± 21,7	77,8 (68-85,6)	0,1718
IMC (kg/m ²)	29,7 ± 6,9	27,7 (24,6-33,1)	31,4 ± 5,9	30,6 (27-33,8)	0,2509
CA (cm)	93,4 ± 15,3	92,5 (81-100)	94,6 ± 12,7	94 (86-98)	0,6293
Colesterol (mg/dL)	206,2 ± 35,7	203 (185-219)	209,6 ± 41,7	213 (182-239)	0,4461
HDL-colesterol (mg/dL)	46,3 ± 11,7	45 (39-52)	46,4 ± 10	45 (38-52)	0,9026
LDL-colesterol (mg/dL)	123,2 ± 26	118,6 (108-132)	131,1 ± 37,8	135 (107,6-157,6)	0,1930
Triglicerídios (mg/dL)	182,4 ± 84,5	168 (119-232)	160,7 ± 65,8	141 (113-204)	0,5535
Glicemia (mg/dL)	105,5 ± 45,8	88 (82-112)	105,5 ± 46,9	94 (84-103)	0,3681
MDA (µmol/L)	0,8 ± 0,2	0,9 (0,7-1)	0,9 ± 0,5	0,9 (0,7-1,1)	0,3168
PCR (mg/dL)	0,37 ± 0,34	0,27 (0,14-0,5)	0,46 ± 0,6	0,32 (0,14-0,53)	0,7400
HOMA – IR	3,44 ± 4,05	2,05 (1,34-4,05)	3,94 ± 2,12	3,58 (2,36-4,96)	0,8714
PAS (mmHg)	121,6 ± 19	120 (100-160)	125,6 ± 15,3	123 (100-155)	0,4115
PAD (mmHg)	78,5 ± 12	80 (60-100)	81 ± 11	80 (58-100)	0,5038
Dinamometria (kg)	31 ± 9	30 (16-60)	33,8 ± 14,6	30 (20-58)	0,4879
VO _{2max} (mL.kg.min ⁻¹)	29,8 ± 6,5	27,6 (19,5-39,3)	31 ± 5,7	30,3 (17,7-42,9)	0,4574
Tempo de esteira (seg)	535 ± 207	468,5 (198-852)	597 ± 168	586 (151-962)	0,3389

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; MDA = malonildialdeído; PCR = proteína C reativa; HOMA-IR = índice de resistência insulínica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. Foi considerado significativo valor de p < 0,05; G1, n = 26; G2, n = 35.

Tabela 2. Características dietéticas de participantes do experimento, no momento inicial (M0). Botucatu, SP/ 2010.

	Grupo controle (G1)		Grupo ômega – 3 (G2)		Valor de p
	Média ± DP	Mediana (IC)	Média ± DP	Mediana (IC)	
Caloria total (kcal)	1267,7 ± 520,6	1219,7 (800-1659)	1689,2 ± 792	1614 (1151,9-2043)	0,0207
Carboidrato (g)	178 ± 68,7	179,3 (114,3-220,3)	234,3 ± 113	234,3 (150,9-289,8)	0,0179
Carboidrato (%)	56,3 ± 12,2	56,3 (52,1-60,2)	56,7 ± 8	55,2 (50,6-62,4)	0,7387
Proteína (g)	48,5 ± 23,4	49,3 (29,5-65)	66,1 ± 31,4	6 (45,6-75,8)	0,0100
Proteína (%)	15,9 ± 5,7	16,3 (11,61-20,8)	16,4 ± 5,2	14,8 (12,6-19)	0,8408
Lipídio total (g)	39,2 ± 22	33,1 (23,3-54)	50,4 ± 28,7	45,5 (34,5-62,1)	0,0531
Lipídio total (%)	27,7 ± 9,5	27,9 (21,3-31,1)	26,9 ± 6,6	25,9 (23,6-32,2)	0,9736
Lipídio monoinsaturado (%)	8,3 ± 3,9	8,3 (4,8-9,9)	8,6 ± 3,1	8,2 (7,0-10,3)	0,8208
Lipídio poli-insaturado (%)	5,7 ± 3,2	5,4 (4-6,5)	5,6 ± 2,4	5,9 (3,8-7,0)	0,5856
Lipídio saturado (%)	8,8 ± 3,6	9 (6,4-11)	8,9 ± 3,3	8,4 (6,4-10,4)	0,7547
Fibra (g)	12,1 ± 5,7	12,4 (8,1-14)	12,9 ± 8,3	11,3 (7,9-15,1)	0,9386
IAS	70 ± 13,3	69,1 (59,4-78-5)	74,3 ± 14,2	73 (65,7-83)	0,6686
Variedade	12,2 ± 4,6	11,5 (8-16)	13 ± 5	12 (9-16)	0,3714

IAS = índice de alimentação saudável. Foi considerado significativo valor de p < 0,05.

Tabela 3. Características antropométricas, bioquímicas e de aptidão de participantes do experimento, nos 3 momentos (M0, M1 e M2), durante 20 semanas, do grupo controle (G1). Botucatu, SP/ 2010.

	Grupo controle (G1, n = 26)		
	M0	M1	M2
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Peso (kg)	76,1 ± 20,2 ^a	75,3 ± 19,6 ^b	69,3 ± 15,3 ^c
IMC (kg/m ²)	29,7 ± 6,9 ^a	29,4 ± 6,6 ^b	28,3 ± 5,7 ^c
CA (cm)	93,4 ± 15,3 ^a	91,7 ± 14,5 ^b	89 ± 12 ^b
Colesterol (mg/dL)	206,2 ± 35,7 ^a	207 ± 37,5 ^a	208,3 ± 39 ^a
HDL-colesterol (mg/dL)	46,3 ± 11,7 ^b	49,6 ± 14 ^a	53,7 ± 19,2 ^a
LDL-colesterol (mg/dL)	123,2 ± 26 ^a	124,6 ± 31,7 ^a	124,5 ± 33,5 ^a
Triglicerídios (mg/dL)	182,4 ± 84,5 ^a	164,5 ± 62,7 ^a	150,8 ± 84,3 ^a
Ácido úrico (mg/dL)	4,8 ± 1,4 ^a	4,8 ± 1,3 ^a	4,4 ± 0,8 ^a
Glicemia (mg/dL)	105,5 ± 45,8 ^a	105,6 ± 41,5 ^a	115,9 ± 52,5 ^a
MDA (µmol/L)	0,8 ± 0,2 ^a	1 ± 0,3 ^b	1,1 ± 0,3 ^b
PCR (mg/dL)	0,37 ± 0,34 ^a	—	0,51 ± 0,61 ^a
HOMA – IR	3,44 ± 4,05 ^a	3,26 ± 4,4 ^a	2,32 ± 4,37 ^a
PAS (mmHg)	121,6 ± 19 ^a	125,9 ± 16 ^a	121,6 ± 15 ^a
PAD (mmHg)	78,5 ± 12 ^a	82,5 ± 12 ^a	75,3 ± 10 ^a
Dinamometria (kg)	31 ± 9 ^a	33,16 ± 8,34 ^b	31 ± 5,4 ^a
VO _{2max} (mL.kg.min ⁻¹)	29,8 ± 6,5 ^a	—	37,75 ± 5 ^b
Tempo de esteira (segundos)	535 ± 207 ^a	—	656 ± 182 ^b

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; MDA = malonildialdeído; PCR = proteína C reativa; HOMA-IR = índice de resistência insulínica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO_{2max} = consumo máximo de oxigênio. Foi considerado significativo valor de p < 0,05.

Tabela 4. Características antropométricas, dietéticas e bioquímicas de participantes do experimento, nos 3 momentos (M0, M1 e M2), do grupo controle, durante 20 semanas. Botucatu, SP/ 2010.

	Grupo controle (G1)		
	M0	M1	M2
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Peso (kg)	76,1 ± 20,2 ^a	75,3 ± 19,6 ^b	69,3 ± 15,3 ^c
IMC (kg/m ²)	29,7 ± 6,9 ^a	29,4 ± 6,6 ^b	28,3 ± 5,7 ^c
CA (cm)	93,4 ± 15,3 ^a	91,7 ± 14,5 ^b	89 ± 12 ^b
Caloria total (kcal)	1267,7 ± 520,6 ^a	1354,9 ± 458,6 ^a	1183 ± 345,6 ^a
Carboidrato (g)	178 ± 68,7 ^a	189,2 ± 73 ^a	163 ± 44,7 ^b
Carboidrato (%)	56,3 ± 12,2 ^a	52,3 ± 13,5 ^a	53,5 ± 6,7 ^a
Proteína (g)	48,5 ± 23,4 ^a	57,7 ± 23 ^a	50,2 ± 18,3 ^a
Proteína (%)	15,9 ± 5,7 ^a	18 ± 6,5 ^a	17,6 ± 5,9 ^a
Lipídio total (g)	39,2 ± 22 ^a	42 ± 19,9 ^a	39,5 ± 18,2 ^a
Lipídio total (%)	27,7 ± 9,5 ^a	27 ± 5 ^a	28,8 ± 5,6 ^a
Lipídio monoinsaturado (%)	8,3 ± 3,9 ^a	8,2 ± 2,5 ^a	9,3 ± 2,9 ^a
Lipídio poli-insaturado (%)	5,7 ± 3,2 ^a	6,4 ± 3,5 ^{ab}	8,3 ± 2,8 ^b
Lipídio saturado (%)	8,8 ± 3,6 ^a	9,1 ± 4 ^a	8 ± 2,7 ^a
Fibra (g)	12,1 ± 5,7 ^a	16,3 ± 7,7 ^b	15,3 ± 7 ^{ab}
IAS	70 ± 13,3 ^a	76,5 ± 15,7 ^a	77,9 ± 9,7 ^a
Variedade	12,2 ± 4,6 ^a	13,2 ± 4,8 ^a	13,6 ± 5,8 ^a
Colesterol (mg/dL)	206,2 ± 35,7 ^a	207 ± 37,5 ^a	208,3 ± 39 ^a
HDL-colesterol (mg/dL)	46,3 ± 11,7 ^a	49,6 ± 14 ^b	53,7 ± 19,2 ^b
LDL-colesterol (mg/dL)	123,2 ± 26 ^a	124,6 ± 31,7 ^a	124,5 ± 33,5 ^a
Triglicerídios (mg/dL)	182,4 ± 84,5 ^a	164,5 ± 62,7 ^a	150,8 ± 84,3 ^a
Ácido úrico (mg/dL)	4,8 ± 1,4 ^a	4,8 ± 1,3 ^a	4,4 ± 0,8 ^a
Glicemia (mg/dL)	105,5 ± 45,8 ^a	105,6 ± 41,5 ^a	115,9 ± 52,5 ^a
MDA (µmol/L)	0,8 ± 0,2 ^a	1 ± 0,3 ^b	1,1 ± 0,3 ^b
PCR (mg/dL)	0,37 ± 0,34 ^a	—	0,51 ± 0,61 ^a
HOMA – IR	3,44 ± 4,05 ^a	3,26 ± 4,4 ^a	2,32 ± 4,37 ^a
PAS (mmHg)	121,6 ± 19 ^a	125,9 ± 16 ^a	121,6 ± 15 ^a
PAD (mmHg)	78,5 ± 12 ^a	82,5 ± 12 ^a	75,3 ± 10 ^a
Dinamometria (kg)	31 ± 9 ^a	33,16 ± 8,34 ^b	31 ± 5,4 ^a
VO ₂ (mL.kg.min ⁻¹)	29,8 ± 6,5 ^a	—	37,75 ± 5 ^b
Tempo de esteira (segundos)	535 ± 207 ^a	—	656 ± 182 ^b

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; IAS = índice de alimentação saudável; MDA = malonildialdeído; PCR = proteína C reativa; HOMA-IR = índice de resistência insulínica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO_{2max} = consumo máximo de oxigênio. Foi considerado significativo valor de p < 0,05.

Tabela 5. Porcentagem de alteração das variáveis antropométricas, bioquímicas, de atividade e aptidão físicas, nos 3 momentos, para G1 (grupo controle) e G2 (grupo suplementado). Botucatu, SP/ 2010.

	G1		G2	
	M0	M2	M0	M2
Eutrofia	27%	31%	9%	13%
Sobrepeso	42%	38%	34%	48%
Obesidade	31%	31%	57%	39%
CA alterada	56,2%	56,2%	47,8%	47,8%
TG alterado	56%	40%	43%	26,1%
Glicemia alterada	28%	53,3%	31,4%	13%
HDL alterado	71,4%	71,4%	69,5%	65,2%
PAS alterada	22,2%	38,8%	45%	5%
PAD alterada	33,3%	22,2%	30%	5%
Presença de SM	42,8%	42,8%	47,8%	26%
HOMA-IR alterado	26,9%	13,6%	45,7%	22,9%
PCR alterada	38,5%	45,8%	51,4%	48,6%
MDA alterado	25%	62,5%	21,7%	52,2%
IAS alterado	100%	100%	95%	100%
Dinamometria alterada	18,2%	18,2%	14,3%	14,3%
VO _{2max} alterado	27,3%	9%	12,5%	6,2%

CA = circunferência abdominal; TG = triglicerídios; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; SM = síndrome metabólica; HOMA - IR = índice de resistência insulínica; PCR = proteína C reativa; MDA = malonildialdeído; IAS = índice de alimentação saudável; VO_{2max} = consumo máximo de oxigênio.

Tabela 6. Características antropométricas, dietéticas e bioquímicas de participantes do experimento, nos 3 momentos (M0, M1 e M2), com suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, durante 20 semanas. Botucatu, SP/ 2010.

Grupo ômega-3 (G2, n = 23)			
	M0	M1	M2
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Peso (kg)	82,3 ± 21,7 ^a	82 ± 21 ^a	76,5 ± 18 ^b
IMC (kg/m ²)	31,4 ± 5,9 ^a	31,3 ± 5,7 ^a	29,9 ± 5,4 ^b
CA (cm)	94,6 ± 12,7 ^a	93,5 ± 11,8 ^b	91 ± 12 ^b
Caloria total (kcal)	1689,2 ± 792 ^a	1560 ± 830 ^a	1406,3 ± 446,4 ^a
Carboidrato (g)	234,3 ± 113 ^a	232 ± 163,4 ^a	194 ± 66,5 ^b
Carboidrato (%)	56,7 ± 8 ^a	53 ± 9,7 ^a	54 ± 8,9 ^a
Proteína (g)	66,1 ± 31,4 ^a	71,5 ± 48 ^a	61,4 ± 23 ^a
Proteína (%)	16,4 ± 5,2 ^a	18,2 ± 5,9 ^a	17,7 ± 6,2 ^a
Lipídio total (g)	50,4 ± 28,7 ^a	50,6 ± 33,6 ^a	44,2 ± 19,3 ^a
Lipídio total (%)	26,9 ± 6,6 ^a	28,5 ± 7,6 ^a	28,2 ± 7,5 ^a
Lipídio monoinsaturado (%)	8,6 ± 3,1 ^a	8,8 ± 3,2 ^a	8 ± 2,8 ^a
Lipídio poli-insaturado (%)	5,6 ± 2,4 ^a	6,9 ± 2,8 ^b	6,9 ± 3,4 ^b
Lipídio saturado (%)	8,9 ± 3,3 ^a	8,6 ± 3,6 ^a	8,9 ± 3,4 ^a
Fibra (g)	12,9 ± 8,3 ^a	15,9 ± 10,4 ^b	14,4 ± 7 ^{ab}
IAS	74,3 ± 14,2 ^a	76,4 ± 14,9 ^a	76,7 ± 10,6 ^a
Variedade	13 ± 5 ^a	13,9 ± 5,2 ^a	15 ± 5 ^a
Colesterol (mg/dL)	209,6 ± 41,7 ^a	219,6 ± 34,4 ^a	213,8 ± 42,6 ^a
HDL-colesterol (mg/dL)	46,4 ± 10 ^a	50,8 ± 11 ^b	50,9 ± 11,5 ^b
LDL-colesterol (mg/dL)	131,1 ± 37,8 ^a	140 ± 30,4 ^a	132,2 ± 35,2 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	160,7 ± 65,8 ^a	148,6 ± 70 ^a	154 ± 82 ^a
Ácido úrico (mg/dL)	4,9 ± 1,3 ^a	4,7 ± 1,2 ^a	4,9 ± 1,5 ^a
Glicemia (mg/dL)	105,5 ± 46,9 ^a	97,2 ± 33,2 ^a	94,2 ± 31 ^a
MDA (µmol/L)	0,9 ± 0,5 ^a	1 ± 0,4 ^b	1,1 ± 0,2 ^b
PCR (mg/dL)	0,46 ± 0,6 ^a	—	0,5 ± 0,63 ^a
HOMA – IR	3,94 ± 2,12 ^a	3,56 ± 2,11 ^a	2,21 ± 2,52 ^a
PAS (mmHg)	125,6 ± 15,3 ^a	124,8 ± 15,6 ^a	112,7 ± 12 ^b
PAD (mmHg)	81 ± 11 ^a	81,4 ± 11 ^a	72,5 ± 8,5 ^b
Dinamometria (kg)	33,8 ± 14,6 ^a	32,35 ± 8,2 ^a	31,35 ± 7,4 ^a
VO ₂ (mL.kg.min ⁻¹)	31 ± 5,7 ^a	—	33,67 ± 4,7 ^b
Tempo de esteira (segundos)	597 ± 168 ^a	—	680 ± 140 ^b

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; IAS = índice de alimentação saudável; MDA = malonildialdeído; PCR = proteína C reativa; HOMA – IR = índice de resistência insulínica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO_{2max} = consumo máximo de oxigênio. Foi considerado significativo valor de p < 0,05.

Tabela 7. Características antropométricas, dietéticas e bioquímicas de participantes do experimento, no primeiro momento (M1), após 10 semanas de suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3. Botucatu, SP/ 2010.

	Grupo controle (G1)		Grupo ômega – 3 (G2)		Valor de p
	Média ± DP	Mediana (IC)	Média ± DP	Mediana (IC)	
Idade (anos)	51,8 ± 13,8	48,5 (42-58)	50 ± 8,7	50 (45-55)	0,5447
Altura (cm)	159,7 ± 8,5	160,5 (155-165)	161 ± 8,3	160 (155-167)	0,5562
Peso (kg)	75,3 ± 19,6	68 (60-89)	82 ± 21	77,8 (69,3-87)	0,1718
IMC (kg/m ²)	29,4 ± 6,6	27,6 (24,6-32)	31,3 ± 5,7	30,8 (27,2-34,4)	0,2509
CA (cm)	91,7 ± 14,5	90 (81-98)	93,5 ± 11,8	93 (85-98)	0,6293
Caloria total (kcal)	1354,9 ± 458,6	1228,8 (951,3-1712)	1560 ± 830	1304,4 (1047,4-1710)	0,0207
Carboidrato (g)	189,2 ± 73	169,7 (134,4-239)	232 ± 163,4	186 (139-265)	0,0179
Carboidrato (%)	52,3 ± 13,5	55,2 (46,6-61,3)	53 ± 9,7	53 (52-60,2)	0,7387
Proteína (g)	57,7 ± 23	55 (42-71,2)	71,5 ± 48	57,8 (29,5-64,8)	0,0100
Proteína (%)	18 ± 6,5	17,2 (13-21,7)	18,2 ± 5,9	17,3 (11,6-20,8)	0,8408
Lipídio total (g)	42 ± 19,9	38,5 (26,2-54,3)	50,6 ± 33,6	40,2 (23,3-54)	0,0531
Lipídio total (%)	27 ± 5	26 (24-28,5)	28,5 ± 7,6	27,9 (21,3-31,1)	0,9736
Lipídio monoinsaturado (%)	8,2 ± 2,5	7,9 (6,8-9,6)	8,8 ± 3,2	8,7 (4,8-9,9)	0,8208
Lipídio poli-insaturado (%)	6,4 ± 3,5	5,8 (4,8-6,6)	6,9 ± 2,8	6,7 (3,9-6,5)	0,5856
Lipídio saturado (%)	9,1 ± 4	8 (6,4-10,4)	8,6 ± 3,6	8 (6,4-11)	0,7547
Fibra (g)	16,3 ± 7,7	16,7 (11,5-18,2)	15,9 ± 10,4	13,9 (8-14)	0,9386
IAS	76,5 ± 15,7	79,5 (70-85)	76,4 ± 14,9	79,6 (59,4-78,5)	0,6686
Variedade	13,2 ± 4,8	14 (10-16)	13,9 ± 5,2	14 (8-16)	0,3714
Colesterol (mg/dL)	207 ± 37,5	201,5 (177-240)	219,6 ± 34,4	221 (185-219)	0,4461
HDL-colesterol (mg/dL)	49,6 ± 14	48,5 (40-54)	50,8 ± 11	50 (39-52)	0,9026
LDL-colesterol (mg/dL)	124,6 ± 31,7	117,5 (96,2-153,6)	140 ± 30,4	143,3 (108,2-132)	0,1930
Triglicerídios (mg/dL)	164,5 ± 62,7	154,5 (112-202)	148,6 ± 70	128 (119-232)	0,5535
Ácido úrico (mg/dL)	4,8 ± 1,3	4,7 (3,6-5,7)	4,7 ± 1,2	4,6 (3,6-5,7)	0,6876
Glicemia (mg/dL)	105,6 ± 41,5	90,5 (82-104)	97,2 ± 33,2	91 (82-112)	0,3681
MDA (µmol/L)	1 ± 0,3	1 (0,9-1,1)	1 ± 0,4	1 (0,7-1)	0,3168
HOMA – IR	3,26 ± 4,4	2,4 (1,19-3,26)	3,56 ± 2,11	3 (1,87-5,23)	0,8714
PAS (mmHg)	125,9 ± 16	120 (106-172)	124,8 ± 15,6	122 (96-160)	0,7656
PAD (mmHg)	82,5 ± 12	80 (60-108)	81,4 ± 11	80 (58-103)	0,7026

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; IAS = índice de alimentação saudável; MDA = malonildialdeído; HOMA – IR = índice de resistência insulínica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. Foi considerado significativo valor de p < 0,05.

Tabela 8. Características antropométricas, dietéticas e bioquímicas de participantes do experimento, no segundo momento (M2), após 20 semanas de suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3. Botucatu, SP/ 2010.

	Grupo controle (G1)		Grupo ômega – 3 (G2)		Valor de p
	Média ± DP	Mediana (IC)	Média ± DP	Mediana (IC)	
Idade (anos)	51,8 ± 13,8	48,5 (42-58)	50 ± 8,7	50 (45-55)	0,5447
Altura (cm)	159,7 ± 8,5	159 (153-65)	161 ± 8,3	160 (155-167)	0,5562
Peso (kg)	69,3 ± 15,3	65 (57,7-76,5)	76,5 ± 18	74 (64,4-84,6)	0,1718
IMC (kg/m ²)	28,3 ± 5,7	27,6 (23,9-31)	29,9 ± 5,4	28 (25,6-33,8)	0,2509
CA (cm)	89 ± 12	89,2 (79,7-97,7)	91 ± 12	91 (81-97,5)	0,6293
Caloria total (kcal)	1183 ± 345,6	1128,5 (887,6-1395,3)	1406,3 ± 446,4	1393 (1057,5-1703)	0,0207
Carboidrato (g)	163 ± 44,7	167,7 (120,4-198)	194 ± 66,5	190,4 (142,8-239,8)	0,0179
Carboidrato (%)	53,5 ± 6,7	54 (49,9-58)	54 ± 8,9	54,3 (48,3-61,4)	0,7387
Proteína (g)	50,2 ± 18,3	53 (32,8-61,8)	61,4 ± 23	59,6 (40,3-74,7)	0,0100
Proteína (%)	17,6 ± 5,9	16 (12,9-21)	17,7 ± 6,2	15,7 (14,6-20,6)	0,8408
Lipídio total (g)	39,5 ± 18,2	39,4 (23,9-52,5)	44,2 ± 19,3	40,7 (31,4-56,2)	0,0531
Lipídio total (%)	28,8 ± 5,6	29 (24-32)	28,2 ± 7,5	28,6 (21,6-33,2)	0,9736
Lipídio monoinsaturado (%)	9,3 ± 2,9	8,8 (7-12)	8 ± 2,8	7,9 (5,4-9,8)	0,8208
Lipídio poli-insaturado (%)	8,3 ± 2,8	8,4 (6,9-10,4)	6,9 ± 3,4	5,8 (4,5-9)	0,5856
Lipídio saturado (%)	8 ± 2,7	7,3 (5,9-9,8)	8,9 ± 3,4	8,3 (6,8-9,8)	0,7547
Fibra (g)	15,3 ± 7	14,5 (10,9-22,7)	14,4 ± 7	13,5 (9,2-17,5)	0,9386
IAS	77,9 ± 9,7	75,4 (70,5-85)	76,7 ± 10,6	75 (68,7-85,8)	0,6686
Variedade	13,6 ± 5,8	13 (8-18)	15 ± 5	14 (11-20)	0,3714
Colesterol (mg/dL)	208,3 ± 39	213 (182-224)	213,8 ± 42,6	217 (172-252)	0,4461
HDL-colesterol (mg/dL)	53,7 ± 19,2	47 (42-64)	50,9 ± 11,5	49 (44-56)	0,9026
LDL-colesterol (mg/dL)	124,5 ± 33,5	117 (107,2-146,6)	132,2 ± 35,2	137,3 (101,2-166,4)	0,1930
Triglicerídios (mg/dL)	150,8 ± 84,3	107 (94-248)	154 ± 82	121 (104-206)	0,5535
Ácido úrico (mg/dL)	4,4 ± 0,8	4,7 (3,8-5)	4,9 ± 1,5	4,6 (3,7-5,8)	0,6876
Glicemia (mg/dL)	115,9 ± 52,5	104 (86-121)	94,2 ± 31	88 (76-98)	0,3681
MDA (µmol/L)	1,1 ± 0,3	1,1 (0,9-1,3)	1,1 ± 0,2	1,1 (1-1,2)	0,3168
PCR (mg/dL)	0,51 ± 0,61	0,3 (0,11-0,55)	0,5 ± 0,63	0,3 (0,15-0,6)	0,7400
HOMA – IR	2,32 ± 4,37	1,05 (0-2,87)	2,21 ± 2,52	1,40 (0-3,31)	0,8714
PAS (mmHg)	121,6 ± 15	123 (98-148)	112,7 ± 12	113 (90-144)	0,0404
PAD (mmHg)	75,3 ± 10	70 (60-98)	72,5 ± 8,5	71 (60-90)	0,4428

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; IAS = índice de alimentação saudável; MDA = malonildialdeído; PCR = proteína C reativa; HOMA – IR = índice de resistência insulínica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. Foi considerado significativo valor de p < 0,05.

DISCUSSÃO

Em relação à distribuição por gênero, encontrou-se prevalência do sexo feminino (85%). Esses dados podem ser atribuídos ao fato de que a mulher busca melhor aparência e se preocupa mais com a saúde, sentindo-se mais estimulada a procurar por orientação e tratamento.

O programa de MEV, em 20 semanas, promoveu 4% de eutrofia, independente da suplementação. Por outro lado, a suplementação foi capaz de reduzir a porcentagem de obesos em 18%, do M0 para M2, enquanto que o grupo controle não apresentou diminuição na porcentagem.

O G1 apresentou, durante as 20 semanas de intervenção, redução significativa no peso, no IMC, na CA e no consumo de carboidrato (g) e aumento no consumo de lipídio poli-insaturado (%), de fibra (g), das concentrações de HDL e MDA, apresentando comportamento semelhante ao grupo suplementado.

Os marcadores bioquímicos colesterol total, HDL - colesterol, LDL – colesterol, ácido úrico, glicemia, MDA não apresentaram diferenças entre os grupos.

A literatura tem demonstrado que o ômega- 3 é capaz de diminuir concentrações da PCR (13) (15) (16), triglicerídios (17) (18) (19) e MDA (24). No presente trabalho, não foram encontradas diminuições na variável MDA.

Harris et al. (17) encontrou redução de triglicerídios em indivíduos com suplementação com óleo de peixe, após 4 semanas, quando comparados com indivíduos suplementados com óleo vegetal ou gordura saturada.

Segundo Kelley et al. (18), homens entre 39 e 66 anos, com hipertrigliceridemia, após 45 dias com suplementação de 3g DHA/dia, apresentaram diminuição de triglicerídios. Porém, a suplementação por mais 45 dias não alterou os níveis de TG.

No presente trabalho, não foi encontrada diminuição significativa de triglicerídios, o que poderia ser explicado pela dose usada (3g/dia, contendo 360mg DHA e 540mg EPA), pelas características da amostra e pelo tempo de suplementação (20 semanas), que foram diferentes dos outros estudos.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos, neste estudo, nas variáveis antropométricas (peso, IMC, altura e CA) e bioquímicas (CT, HDL, LDL, TG, ácido úrico, glicemia, MDA, PCR, HOMA-IR) no momento basal, no M1 (após 10 semanas em programa de MEV) e no M2 (após 20 semanas em programa de MEV).

Em relação ao grupo suplementado, foi observada redução significativa no peso, na CA e no consumo de carboidrato (g), aumento no consumo de lipídio poli-insaturado (%), de fibra (g), nas concentrações de HDL e MDA, durante a intervenção (20 semanas).

De acordo com Monteiro, indivíduos com suplementação de ômega-3, durante 6 semanas, apresentaram maiores valores de MDA após a suplementação, quando comparados com os valores

basais (36), o que concorda com os achados do presente estudo.

Em relação ao metabolismo lipídico, há alterações importantes com o consumo regular de AGPI n-3. Os efeitos hipotrigliceridêmicos são relatados em diversos estudos, apresentando reduções significativas dos triglicerídios, tanto em indivíduos saudáveis (37, 38) quanto em pacientes diabéticos (39, 40). Os dados referentes ao HDL- colesterol ainda são divergentes. Enquanto que em alguns estudos foram verificados aumentos nos níveis de HDL (39, 41), em outros, a suplementação com AGPI n-3 não foi capaz de modificá-los (37, 42). Quando analisados o colesterol total e o LDL – colesterol, grande parte dos estudos não verificou alterações significativas (41, 43, 44).

Em estudo com suplementação de ômega-3 (2,4g DHA e 1g EPA) em pacientes que realizavam diálise peritoneal, por 8 semanas, Hassan et al. (45) não encontraram diferenças no colesterol total, HDL e LDL – colesterol antes e após a suplementação. Já os níveis de TG diminuíram significativamente ($p = 0,001$). Também encontraram diminuição no MDA e na PCR, mas sem diferenças significativas.

Bowden et al. (46), em estudo com pacientes com doença renal, por 6 meses, demonstraram que o consumo de 960 mg de EPA e 600 mg de DHA por dia pode diminuir as concentrações de PCR.

Segundo Ramel et al. (47), o consumo de ômega-3, por 8 semanas, associado à redução energética, exerceu efeitos positivos na resistência à insulina (calculado por HOMA – IR) em mulheres jovens acima do peso (IMC 27.5–32.5 kg/m²), independente de mudanças no peso corporal e nos triglicerídios.

Em estudo duplo-cego, placebo-controlado, durante 6 meses, conduzido em indivíduos ≥ 65 anos, com suplementação de 1 g/d de ômega-3 (180 mg de EPA e 120 mg de DHA) demonstrou que não houve efeito significativo no grupo suplementado. No grupo placebo, os TG séricos tiveram aumento significativo ($p = 0,01$) e o HDL – colesterol, diminuição significativa ($p = 0,009$). Após ajustes, a redução dos TG foi significativa quando comparada com o placebo ($p = 0,04$) (48).

Não foram verificadas alterações nos marcadores de lipoperoxidação, ácido úrico, CT, HDL, LDL, glicemia e PCR após a suplementação com ômega-3 (120 mg DHA e 180 mg EPA, 3 cápsulas/dia) em pacientes diabéticos, por 8 semana, em estudo conduzido por Sapata (49). Após o período de suplementação, o grupo que recebeu ômega-3 apresentou redução significativa nos valores de TG ($p = 0,05$), o que não foi encontrado nesse trabalho.

Foi observada uma diminuição da PAS no grupo ômega-3, no M2. Esse valor apresentou diferença entre momentos e entre grupos (no M2). A PAD também apresentou redução no M2, o que diferiu entre os momentos, dentro do grupo suplementado, mas não diferiu do grupo controle.

Embora o peso corporal e a circunferência abdominal tenham diminuído durante o período

de intervenção, essas variáveis não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, concordando com os achados de Bos et al. (50), indicando o benefício do programa de MEV, independente da suplementação.

A ingestão calórica total (kcal), o consumo de carboidrato (g) e de proteína (g) diferiram entre os grupos no M0, M1 e M2, sendo que o G2 apresentou maiores ingestão calórica (kcal), consumo de carboidrato (g) e proteína (g). Apesar disso, as porcentagens para esse dois macronutrientes estavam de acordo com as recomendadas. Esse comportamento foi observado nos 3 momentos.

De acordo com a classificação do IAS, é considerada dieta de má qualidade < 71 pontos; precisando de melhorias, de 71 a 100 pontos e boa qualidade, > 100 pontos. Foram considerados alterados valores do IAS < 100 pontos. Nesse trabalho, nos 3 momentos, a maioria dos indivíduos obteve pontuação inferior a 100 pontos.

Em relação à presença de SM, houve maior diminuição no grupo suplementado (51,4% no M0 para 26% no M2).

O grupo suplementado apresentou redução significativa na pressão arterial em relação ao grupo controle. A PA é um dos constituintes da SM, portanto, o G2 teve maior diminuição nos componentes da SM.

O programa MEV, isoladamente, nesse estudo, não foi capaz de reduzir a SM.

Limitações do estudo: a população estudada foi composta por uma amostra de conveniência, na qual os participantes procuraram, voluntariamente, o programa de mudança de estilo de vida; ausência de grupo controle sem exercício físico e sem suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e grupo sem exercício físico com suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3.

Cabe ressaltar que não se tratou de uma amostra aleatória, que os indivíduos eram ingressantes em programa de mudança do etilo de vida (alimentação saudável e exercícios físicos) e que esses resultados não podem ser extrapolados para outra população.

CONCLUSÃO

Em resumo, a adição da suplementação com ômega-3, às 20 semanas de MEV, resultou em redução da PA e de PCR, maior redução de obesos e de HOMA-IR.

Agradecimentos ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)/UNESP, pelo auxílio na realização das análises estatísticas e à Indústria *Naturalis*, pela doação das cápsulas de ômega-3, para realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.
2. Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:185-93.
3. Dupuy AM, Jaussent I, Lacroux A, Durant R, Cristol JP, Delcourt C. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology* 2007;53:329-39.
4. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, M Laloi-Michelin, Me´deau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2008;34:43-8.
5. CDC. Preventing diabetes [cited March 3, 2009]. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/faq/preventing.htm>. 2009.
6. Rankinen T, Church TS, Rice T, Bouchard C, Blair SN. Cardiorespiratory fitness, BMI, and risk of hypertension: the HYPGENE study. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1687-92.
7. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
8. Sowers JR. The role of C-reactive protein in the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *The Endocrinologist* 2007;17:163-68.
9. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990;186:407-21.
10. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
12. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
13. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr* 2006;84:223-9.
14. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1489-97.
15. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83:760-6.
16. Mota JF, Medina WL, Moreto F, Burini RC. Nutritional and metabolic determinants of insulin resistance in adults. *The FASEB Journal* 2007;21:837-4.
17. Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth DR. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988;29:1451-60.
18. Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:324-33.
19. Qi K, Fan C, Jiang J, et al. Omega-3 fatty acid containing diets decrease plasma triglyceride concentrations in mice by reducing endogenous triglyceride synthesis and enhancing the blood clearance of triglyceride-rich particles. *Clin Nutr* 2008;27:424-30.
20. McLaughlin J, Middaugh J, Boudreau D, et al. Adipose tissue triglyceride fatty acids and

- atherosclerosis in Alaska Natives and non-Natives. *Atherosclerosis* 2005;181:353-62.
21. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1991S-6S.
 22. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:383-99.
 23. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:171S-5S.
 24. Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000;71:349S-51S.
 25. Barbosa KBF, Volp ACP, Renhe IRT, Stringheta PC. Omega-3 and 6 fatty acids and implications on human health. *Nutrire* 2007;32:129-45.
 26. Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1499S-1504S.
 27. Lopes HF, Barreto-Filho JAS, Riccio GMG. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003;1:148-55.
 28. Slimko ML, Mensah GA. The role of diets, food, and nutrients in the prevention and control of hypertension and prehypertension. *Cardiol Clin* 2010;28:665-74.
 29. Rennie KL, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int J Epidemiol* 2003;32:600-6.
 30. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1279-86.
 31. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama* 1995;273:402-7.
 32. Paffenbarger RS, Jr., Jung DL, Leung RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med* 1991;23:319-27.
 33. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95 (1 supl. 1):1-51.
 34. Programa de apoio à nutrição. Departamento de informática em saúde – DIS – Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/EPM, versão 1.5, 2002.
 35. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21:2191-2.
 36. Monteiro VCB. Avaliação do estresse oxidativo em humanos e em animais suplementados com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3. Faculdade de Ciências Farmacêuticas: Universidade de São Paulo, 2007.
 37. Moore CS, Bryant SP, Mishra GD, et al. Oily fish reduces plasma triacylglycerols: a primary prevention study in overweight men and women. *Nutrition* 2006;22:1012-24.
 38. Thomas TR, Smith BK, Donahue OM, Altena TS, James-Kracke M, Sun GY. Effects of omega-3 fatty acid supplementation and exercise on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfractions. *Metabolism* 2004;53:749-54.
 39. Pedersen H, Petersen M, Major-Pedersen A, et al. Influence of fish oil supplementation on in vivo and in vitro oxidation resistance of low-density lipoprotein in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:713-20.
 40. Nomura S, Kanazawa S, Fukuhara S. Effects of eicosapentaenoic acid on platelet activation markers and cell adhesion molecules in hyperlipidemic patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003;17:153-9.
 41. Kesavulu MM, Kameswararao B, Apparao C, Kumar EG, Harinarayan CV. Effect of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2002;28:20-6.
 42. Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, et al. Moderate intake of n-3 fatty acids for 2 months has no

- detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type 2 diabetic men. Results of a controlled study. *Diabetes Care* 1998;21:717-24.
43. Petersen M, Pedersen H, Major-Pedersen A, Jensen T, Marckmann P. Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1704-8.
 44. Surette ME, Edens M, Chilton FH, Trampusch KM. Dietary echium oil increases plasma and neutrophil long-chain (n-3) fatty acids and lowers serum triacylglycerols in hypertriglyceridemic humans. *J Nutr* 2004;134:1406-11.
 45. Hassan KS, Hassan SK, Hijazi EG, Khazim KO. Effects of omega-3 on lipid profile and inflammation markers in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2010;32:1031-5.
 46. Bowden RG, Wilson RL, Deike E, Gentile M. Fish oil supplementation lowers C-reactive protein levels independent of triglyceride reduction in patients with end-stage renal disease. *Nutr Clin Pract* 2009;24:508-12.
 47. Ramel A, Martinez A, Kiely M, Morais G, Bandarra NM, Thorsdottir I. Beneficial effects of long-chain n-3 fatty acids included in an energy-restricted diet on insulin resistance in overweight and obese European young adults. *Diabetologia* 2008;51:1261-8.
 48. Fakhrzadeh H, Ghaderpanahi M, Sharifi F, et al. The effects of low dose n-3 fatty acids on serum lipid profiles and insulin resistance of the elderly: a randomized controlled clinical trial. *Int J Vitam Nutr Res* 2010;80:107-16.
 49. Sapata KB. Efeitos da suplementação de ômega-3 e do exercício sobre parâmetros de estresse oxidativo e proteína C reativa em diabéticos tipo 2. Escola de Educação Física. Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano. : Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
 50. Bos MB, de Vries JH, Feskens EJ, et al. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:591-8.