

MARIANA VINCENZI

**ATUALIZAÇÕES SOBRE O USO DE ÓLEO DE
PEIXE NO TRATAMENTO DE CARDIOPATIA
CANINA**

Monografia apresentada como trabalho de conclusão
de curso de graduação em Medicina Veterinária
pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
da UNESP – Campus de Botucatu

Preceptor: Prof.Assistente Doutor Roberto Calderon Gonçalves

Botucatu

2009

MARIANA VINCENZI

**ATUALIZAÇÕES SOBRE O USO DE ÓLEO DE
PEIXE NO TRATAMENTO DE CARDIOPATIA
CANINA**

Monografia apresentada como trabalho de conclusão
de curso de graduação em Medicina Veterinária
pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
UNESP – Campus de Botucatu

Área de concentração: Clínica Médica de pequenos animais

Preceptor: Prof. Assistente Doutor Roberto Calderon Gonçalves

Coordenador de estágios: Prof. Assistente Doutor Francisco José Teixeira Neto

Botucatu

2009

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha família, que sempre me apoiou e proporcionou as oportunidades necessárias para me tornar uma médica veterinária. Principalmente aos meus pais, Sonia Regina Capilé e Fabio Vincenzi, que são as pessoas mais preciosas que eu tenho na minha vida e que sempre me apoiaram e me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos. Também ao meu irmão e minha cunhada que sempre estão do meu lado me dando força e prontos para me ajudar.

Aos meus velhos amigos que sempre me deram forças e aos novos amigos que fizeram parte dessa minha trajetória em Botucatu e que foram essenciais para a minha vida acadêmica na faculdade, foram companheiros e juntos conseguimos vencer essa etapa de nossas vidas. Amigos que eu nunca vou esquecer e que estarão no meu coração para sempre.

Agradeço ao meu orientador, professor Roberto Gonçalves Calderon, essa pessoa maravilhosa que sempre me fez acreditar que podia alcançar todos os meus objetivos, e a confiar no meu potencial. Ele não foi somente um professor para mim, ele foi um grande amigo, um pai que com certeza vou carregar no meu coração sempre com muito carinho e saudades.

Obrigada!

VINCENZI, MARIANA. Atualizações sobre o uso de óleo de peixe no tratamento de cardiopatia canina. Botucatu, 2009. Np. 20. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: clínica de pequenos animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

São várias as cardiopatias que acometem os cães, podendo estas ser congênitas ou adquiridas. Ultimamente tem crescido o número de casos devido ao aumento da expectativa de vida desses animais tornando-se cada vez mais necessário métodos de prevenção.

Nos últimos anos inúmeras pesquisas estão sendo realizadas para compreender a influência do óleo de peixe nas cardiopatias.

A ingestão de óleo de peixe, Ômega 3, tem mostrado efeitos benéficos na prevenção de doenças cardiovasculares tanto nos homens como nos animais. Tal efeito está relacionado à presença de ácidos graxos poliinsaturados n-3, principalmente os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e os ácidos docosahexaenóico (DHA). Essas substâncias podem ser encontradas em alimentos como peixes marinhos de águas frias (salmão, atum, sardinha e Truta), sementes de linho e soja.

O presente estudo, portanto, tem como objetivo realizar uma atualização sobre a utilização do óleo de peixe no tratamento de cardiopatias em cães.

Palavras Chave: óleo de peixe, ômega 3, cardiopatias, cães

VINCENZI, MARIANA. Atualizações sobre o uso de óleo de peixe no tratamento de cardiopatia canina. Botucatu, 2009. Np. 20. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: clínica de pequenos animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

There are cardiopathies that acometem the dogs, being able this being congenital or acquired and lately have grown the number of cases due to the increase of the life expectancy of these animals becoming each time more necessary prevention methods.

In recent years innumerable research is being carried through to understand the influence of the fish oil in the cardiopathies.

The fish oil ingestion, Omega 3, has shown beneficial effect in the prevention of cardiovascular illnesses in such a way in the men as in the animals. Such effect this related to the presence of acid greasy polyunsaturateds n-3, mainly acid the eicosapentaenóico (EPA) and acid the docosahexaenóico (DHA). These substances can be found in foods as marine cold water fish (salmon, tuna, sardine and Trout), hemp seeds and soy. The present study, therefore, it has as objective to carry through an update on the use of the fish oil in the treatment of cardiopathies in dogs.

Words Key: fish oil, Omega 3, cardiopathies, dogs

SUMÁRIO

Resumo.....	3
Abstract	4
Introdução.....	6
Revisão de Literatura.....	7
Conclusão.....	16
Referências Bibliográficas.....	17

INTRODUÇÃO

As doenças cardíacas são cada vez mais comuns em cães e gatos. Isto ocorre porque a expectativa de vida desses animais tem aumentado nos últimos anos, principalmente devido à melhor qualidade dos serviços veterinários atualmente prestados. As cardiopatias podem ser congênitas ou adquiridas, e quando corretamente diagnosticadas e tratadas, podem permitir ao animal uma excelente qualidade de vida. As alterações adquiridas são mais frequentes em cães idosos e são geralmente causadas por alterações nas válvulas cardíacas ou por alterações no músculo cardíaco (miocárdio).

A insuficiência cardíaca ocorre quando o sangue que retorna ao coração não pode ser bombeado com velocidade compatível com as demandas metabólicas do corpo. A insuficiência cardíaca tem muitas etiologias, desde aquelas que impõem sobrecargas mecânicas sistólicas de volume ou de pressão sobre o coração, as que deprimem a contratilidade do miocárdio, as que interferem na repleção ventricular, ou aumentam as exigências metabólicas sistêmicas, até as que comprometem a função cardíaca (ETTINGER, 1992).

Os sinais clínicos mais comumente encontrados na doença cardíaca são: apatia, intolerância ao exercício físico, redução de apetite, diminuição do peso corporal, tosse, dificuldade respiratória, cianose, síncope, distúrbios no crescimento em filhotes e nas atividades físicas de cães atletas. É importante mencionar que muitos destes sinais clínicos são inespecíficos e podem também ser observados em outras doenças. Muitas doenças cardíacas evoluem de forma silenciosa e o exame clínico de rotina pode ser útil no diagnóstico precoce. Os sinais clínicos decorrentes da doença cardíaca podem ser controlados por meio de tratamento adequado, possibilitando boas condições de vida ao paciente.

O óleo de peixe, associado ao tratamento de cardiopatias, vem sendo muito utilizado, com respostas favoráveis. O óleo de peixe é considerado uma fonte rica de ômega 3, e os de interesse particular para o cuidado de doenças cardiovasculares incluem o EPA (ácido eicosapentaenóico) e DHA (ácido docosahexaenóico), com relatos de vários efeitos benéficos em doenças cardiovasculares sendo importante uma atualização sobre o uso do óleo de peixe no tratamento de cardiopatias em cães.

2. Revisão de Literatura

Nas últimas décadas tem crescido o número de estudos utilizando o óleo de peixe na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares. Os profissionais de saúde e o público estão cada vez mais interessados no papel dos ômega 3 na prevenção e no tratamento de doença cardíaca. Nesta era de tratamentos farmacológicos múltiplos para a doença cardiovascular muitos acreditam que as intervenções dietéticas simples ou com suplementos nutritivos podem ser um método mais natural e com muitos benefícios.

O interesse do uso de ômega 3 no tratamento de cardiopatias começou após um estudo realizado em 1976 onde foi associado a diminuição dos riscos a doenças cardiovasculares com o alto consumo pela população de óleo de peixe em Greenland, Estados Unidos (BANG *et al.*, 1976). Outro estudo realizado na população japonesa que possui um alto consumo de peixe e conseqüentemente de EPA e DHA, apresentaram um baixo índice de infarto do miocárdio, outras enfermidades cardíacas isquêmicas e aterosclerose (FARRÉ *et al.*, 2006).

O uso recente em óleos de peixes decorre de seu efeito em estabilizar a atividade elétrica do coração. Um estudo realizado na Itália observou com o tratamento uma redução 36%-45% na morte cardíaca repentina e foi a chave para evidenciar o uso de óleo de peixe para impedir arritmias ventriculares fatais (JENKINS *et al.*, 2009).

Os ácidos graxos que compõem o ômega 3 (EPA, ácido eicosapentaenóico e DHA, ácido docosahexaenoico) agem por diversos mecanismos: antiarrítmicos, antitrombótico, antiarteroesclerose, antiinflamatório, diminuição da pressão sanguínea, diminuição da concentração de triglicérides e melhora na função endotelial. Os mecanismos moleculares ainda não estão bem definidos, porém compreender e explicá-los é importante para criar estratégias futuras para o desenvolvimento da prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.

Outro estudo do GISSI-Prevenzione (1999), acompanhou 11.324 pacientes durante um período de três anos e meio, submetidos ao uso de EPA e DHA e tiveram como resultado uma significativa redução no número de mortes de origem cardiovascular.

Apesar de estudos evidenciarem os benefícios do ômega 3 em doenças cardiovasculares o mecanismo de ação não é inteiramente compreendido. Como já foi dito o ômega 3 atua de diversas formas que serão descritas resumidamente a seguir:

-Antiarrítmico

Os ômegas 3 são incorporados a membrana dos miócitos e alteram a função dos canais de íons (cálcio e sódio). Esses ácidos graxos inibem os canais de sódio nos cardiomiócitos resultando num período refratário mais longo e exigindo uma maior tensão para a despolarização reduzindo a frequência cardíaca (LEAF *et al.*, 1999). Porém o ômega 3 mantém a integridade dos canais de cálcio impedindo a sobrecarga de cálcio no citosol do miocárdio durante períodos de esforços isquêmicos (HALLAQ *et al.*, 1992).

Outros possíveis mecanismos do ômega 3 na prevenção de arritmias foram observados como modificação do sistema eicosanóide pela dieta com ácidos graxos; modificação dos ácidos graxos nos fosfolípidos das membranas, efeito direto no miocárdio; efeito no ciclo lipídico do inositol; efeito nos canais de cálcio e nos receptores enzimáticos (NAIR *et al.*, 1997).

Através da dieta com ômega 3 ocorre uma mudança na composição dos ácidos graxos das membranas, inclusive do sarcolema, e essa alteração pode influenciar a disponibilidade do cálcio, para excitação-contração, levando a um estado antiarrítmico. No ciclo lipídico do inositol, que ocorre na membrana das células por ativação da fosfolipase C, são formados dois segundos mensageiros; o fosfatidil inositol trifosfato (IP3) e o diacilglicerol (DAG). O IP3 ativa o recrutamento de cálcio do retículo endoplasmático e também facilita a entrada destes íons nas células. Esse aumento na concentração de cálcio intracelular tem sido associado a arritmias (SIMÃO *et al.*, 1997).

Os ômegas 3 tem demonstrado reduzir o cálcio intracelular por inibição dos canais de cálcio e aumento da atividade da cálcio-ATPase diminuindo o acúmulo deste e reduzindo a gravidade de arritmia.

Outra forma dos ômega 3 prevenirem as arritmias cardíacas é mediante deslocamento na produção de eicosanóides. A infusão intravenosa de óleo de peixe contendo EPA e DHA preveniu a fibrilação ventricular induzida por isquemia em um estudo realizado em cães submetidos ao exercício e ficou comprovada a possibilidade do efeito

do óleo de peixe ser mediado via incorporação dos PUFA's n-3 às membranas sarcolemas (SIMÃO *et al.*, 1997).

A fibrilação ventricular é uma arritmia grave, caracterizada por uma série de contrações ventriculares rápidas e fracas, originários de vários pontos do ventrículo e não se contraindo de uma forma coordenada, portanto não bombeando o sangue corretamente e podendo levar a uma parada cardíaca.

A utilização de suplementação com óleo de peixe por seis semanas em cães da raça Boxer, com cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica, diminuiu as arritmias desses animais o que poderia ser útil no tratamento dessa doença (SMITH *et al.*, 2007). Em cães foi observado que o óleo de peixe protege contra fibrilação ventricular após a oclusão de uma artéria coronária (Leaf *et al.*, 2003).

Estudos experimentais em macacos com ômega 3 melhoraram a função ventricular esquerda e reduziram a pressão sanguínea que indiretamente pôde diminuir a frequência cardíaca (CHAMOCK *et al.*, 1992). Assim como no estudo de Christensen *et al.* (1996) a suplementação de óleo de peixe aumenta a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes humanos que já tiveram infarto de miocárdio, que se correlaciona com um menor risco de mortalidade e arritmias malignas.

A fibrilação atrial é uma arritmia progressiva e é associada com remodelação eletrofisiológica patológica das câmaras cardíacas (Attuel *et al.*, 1982; Wijffels *et al.*, 1995). Alguns autores reforçam o conceito de que os ácidos graxos n-3 fornecem a proteção das arritmias atriais devido a um estudo recente com coelhos onde as arritmias atriais foram reduzidas pela administração crônica de um suplemento de óleo de peixe (Ninio *et al.*, 2005).

Cunha *et al.* (2007) demonstraram que a administração aguda do óleo de peixe em cães adultos impede completamente a remodelação eletrofisiológica atrial aguda em resposta a passeio rápido, o que pode minimizar a auto-perpetuação da fibrilação atrial. Assim como no estudo de Sarrazin *et al.* (2007) que administraram por quatorze dias óleo de peixe para cães e observaram uma redução de 70% - 80% do risco de fibrilação atrial comparando com os outros.

- Antitrombótico

A trombose é um desequilíbrio da hemostasia normal, que dá origem à formação patológica de trombos. Há três influências primárias que originam a

formação de trombos: lesão endotelial, estase ou turbulência do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade sanguínea.

O efeito antitrombótico ocorre principalmente porque reduz a formação de tromboxano A2. Uma das principais propriedades dos ácidos graxos ômega 3, particularmente EPA, é a redução do ácido araquidônico nos fosfolípidos da membrana das plaquetas e provavelmente também das células endoteliais. O ácido araquidônico libera-se da membrana celular depois da ativação de plaquetas e células endoteliais, devido à atividade da fosfolipase A2, e é metabolizado por hidroxigenases produzindo tromboxano A2, um potente ativador plaquetário, e prostaciclina (PGI2), um inibidor da atividade plaquetária no endotélio. Ao diminuir o conteúdo do ácido araquidônico reduz consequentemente o substrato para a síntese de eicosanóides, portanto, o consumo de ácidos graxos ômega 3 favorece a uma menor formação de tromboxano A2 e PGI2 (FARRÉ *et al.*, 2006).

Um estudo realizado em ratas alimentadas com EPA demonstrou uma redução na quantidade de ácido araquidônico nas plaquetas e na parede vascular o que se associou com uma redução na formação de tromboxano A2 e PGI2. Apesar da redução da capacidade das plaquetas em produzir tromboxano A2, não se detectaram mudanças na tendência a sua ativação. Provavelmente, esta observação pode justificar o porque da relação tromboxano A2/PGI2 não variar, não modificando a relação protrombotico/antitrombotico. Neste sentido, observou-se uma redução na capacidade da parede vascular de inibir a reatividade plaquetária em ratas alimentadas com ácidos graxos n-3, o que poderia estar relacionada com uma menor produção de PGI2 pela parede vascular. Da mesma forma, tanto estudos realizados *in vitro* como *in vivo* em modelos animais e em humanos, não parecem demonstrar mudanças na produção de PGI2 ou inclusive descrevem aumentos depois da administração de dietas enriquecidas com ácidos graxos n-3. Como exemplo, Saito *et al.* (1997) observaram um aumento na produção de PGI2 em células de músculo liso vascular de rata que tomaram uma dieta enriquecida de EPA. No entanto, Achard *et al.* (1997) encontraram em células endoteliais bovinas que o EPA reduziu a expressão da PGI2 sintase, a enzima encarregada de sintetizar PGI2 transcricional (FARRÉ *et al.*, 2006).

Em outro estudo a ingestão de óleo de peixe resulta em diminuição da produção de PGE2 e seus metabólicos; diminuição das concentrações de TXA2; diminuição da formação de LTB4, que é um indutor da resposta inflamatória e agente quimiotático para leucócitos; aumento da concentração de tromboxano A3 (TXA3) que induz pouco a agregação plaquetária e a vasoconstrição; aumento das concentrações de PGI3 que é um importante vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária; aumento da concentração de LTB5 que é um fraco agente indutor de inflamação e com baixa ação quimiotática (SIMÃO *et al.*, 1997).

Outro mecanismo pelo qual os ácidos graxos ômega 3 podem reduzir a ativação das plaquetas é a modificação da atividade dos receptores dos ativadores plaquetários. Foi demonstrado que DHA e EPA podem atuar como antagonistas dos receptores de tromboxano A2 e PGH2 nas plaquetas. O DHA é mais potente do que EPA para reduzir a ativação plaquetária induzida pelo análogo do tromboxano A2 (BALK *et al.*, 2006). A trombose arterial é a complicação letal principal da aterosclerose (HORNSTRA, 1980).

Entretanto, segundo Saynor *et al.* (1984) e Sanders *et al.* (1981), o principal efeito dos ácidos graxos ômega-3 sobre as doenças coronárias estaria na sua ação sobre a agregação plaquetária, redução na produção de TXA2 e prolongamento do tempo de sangramento. DeCaterina *et al.* (1990) relatou que pacientes com doença coronária suplementado com EPA e DHA por 28 dias diminuíram em 36% o tromboxano A2 do soro e houve um aumento no tempo de sangramento em 40%.

- Anti-aterosclerose

A aterosclerose é um processo de estreitamento progressivo da luz da artéria resultante da formação da placa de ateroma, processo degenerativo que resulta de alterações ao nível da parede das artérias, deposição de gorduras e agregação plaquetária. Os altos níveis de colesterol na dieta estão relacionados à maior formação de placas de ateroma.

Estudos experimentais em animais alimentados com óleo de peixe obtiveram proteção contra a progressão de placas ateroscleróticas. Em seres humanos com doença coronária a suplementação com ácidos graxos ômega 3

durante dois anos resultou em melhorias na aterosclerose, avaliada pela angiografia (DIN *et al.*, 2004).

O ômega 3 afetam fatores implicados no desenvolvimento da aterosclerose devido a redução de lipídeos, inflamação, produção de fator de crescimento ou a supressão da proliferação de células musculares lisas (DIN *et al.*, 2004).

Os mecanismos pelos quais os ácidos graxos n-3 previnem doenças cardiovasculares ateroscleróticas incluem modificações nos níveis dos lipídeos plasmáticos, alterações hepáticas no metabolismo do colesterol e redução da captação do colesterol pelo fígado (GOODNIGHT, 1995). A preservação da função endotelial, redução do colesterol plasmático e estabilidade da placa de ateroma são importantes para redução de eventos coronarianos (MEREDITH *et al.*, 1993).

A placa de ateroma pode ser estabilizada com a incorporação do ômega 3, devido a uma redução na infiltração de células inflamatórias causada por uma redução na atividade dessas células (FARRÉ *et al.*, 2006).

A regressão da aterosclerose correlaciona-se com o aumento de HDL (lipoproteína de alta densidade) e com a diminuição da LDL (lipoproteína de baixa densidade). Phillipson *et al.* (1985) verificaram que pacientes com hipertrigliceridemia, tratados com ácidos graxos n-3, apresentavam redução nos níveis de triacilgliceróis, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e LDL.

- Antiinflamatório

A hipótese antiinflamatória dos ômega 3 inicialmente estava baseada na observação de uma redução no número de células pro-inflamatórias que infiltram na placa de ateroma depois da administração deles (BALK *et al.*, 2006).

A adesão dos leucócitos circulantes ao endotélio vascular e a posterior infiltração na parede vascular são reguladas por diferentes proteínas de adesão presentes tanto nos leucócitos como no endotélio. Estudos *in vitro* demonstraram que o DHA reduz a expressão dessas moléculas de adesão diminuindo a infiltração de monócitos e macrófagos (WEBER *et al.*, 1995). Essa menor infiltração de células inflamatórias na placa de ateroma tem-se relacionado com uma maior estabilidade desta. Contrariamente, Thies *et al.* (2003) não observaram redução dessas moléculas de adesão nas placas apesar de ter

ocorrido uma diminuição de leucócitos na placa de ateroma, o que indica mais uma vez a presença de controvérsias entre os estudos experimentais.

Outro mecanismo é que o EPA e DHA modulam as respostas inflamatórias devido a sua ação de diminuir o ácido araquidônico nas membranas celulares reduzindo assim a síntese de eicosanóides e consequentemente uma produção diminuída de agentes inflamatórios como prostaglandina (PGF2), tromboxano B2(TXB2), leucotrieno B4(LTB4), ácido hidroieicosatetraenoico e leucotrieno E4 (LLE4) (DIN *et al.*, 2004).

Outro possível mecanismo é que o DHA reduz a adesão de monócitos ao endotélio e diminui a formação de PAF (fator ativador de plaquetas) pelo próprio endotélio.

- Melhora na função endotelial

A função endotelial anormal é encontrada em indivíduos com fatores de risco cardiovasculares ou doença coronária estabelecida. Os ácidos graxos ômega 3 tem efeito direto na função endotelial vasomotor. Segundo Nestel *et al.* (2002) o estudo realizado durante três meses relatou que com o uso de ômega 3 ocorreu uma vasodilatação induzida por um aumento de fluxo sanguíneo correlacionado com o aumento das concentrações de EPA nas membranas dos eritrócitos ou com o aumento de DHA no plasma, melhorando a função endotelial. Essa melhoria na disfunção endotelial atribui-se a capacidade dos ácidos graxos ômega 3 de aumentar a liberação de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais. O NO funciona como uma importante molécula sinalizadora capaz de facilitar a dilatação dos vasos sanguíneos e de reduzir a resistência vascular.

- Pressão sanguínea

O óleo de peixe interfere em vários locais do organismo podendo reduzir a pressão arterial, e possivelmente esta seja a razão de diminuir o risco da doença coronariana. Além disso, pode diminuir a pressão arterial possivelmente pelos seus efeitos sobre a função endotelial. O DHA é mais efetivo a esse efeito do que o EPA (Caballero *et al.*, 2006). Pelo menos dois mecanismos podem esclarecer esse efeito. Primeiramente devido à incorporação do EPA e DHA no fosfolípidos da membrana como já foi dito que aumenta a conformidade arterial

sistêmica. (NESTEL *et al.*, 2002). A explicação mais aceita sobre o mecanismo de ação dos ômega-3 na redução da pressão arterial é a diminuição da síntese de tromboxane A2 e aumento da síntese de prostaciclina (PGI2 e PGI3) e de tromboxane A3 (Knapp, 1989). Lembramos que o tromboxane A2 é vasoconstritor e as prostaciclina são vasodilatadoras. O EPA da dieta é convertido em PGI3 no homem e não suprime a formação de PGI2 a partir do ácido araquidônico.

Outro efeito relatado é a diminuição da sensibilidade vascular à angiotensina reduzindo seus efeitos (Kenny *et al.*, 1992).

O efeito hipotensor dos ômega-3 não pode ser atribuído somente à alteração da síntese dos produtos da ciclooxigenase (Knapp, 1991), porque esses ácidos graxos provocam aumento da excreção renal de sódio, diminuição do cálcio intracelular e aumento do potássio intracelular, fatores que levam à diminuição da volemia e ao relaxamento da musculatura arteriolar. Essas alterações também provocam menor reatividade vascular a substâncias vasoconstritoras como a adrenalina e a noradrenalina.

Existe um outro efeito relacionado com o papel do citocromo P-450 produzindo epóxidos a partir do ácido araquidônico, sendo tais substâncias vasodilatadoras. Quantidades substanciais de compostos análogos aos epóxidos são derivados do ácido eicosapentanóico durante a ingestão de ácidos graxos ômega-3 (Knapp, 1991).

O aumento da atividade plasmática da renina observada nos pacientes hipertensos que estão ingerindo ômega-3, assim como o alto nível de renina observado nos Esquimós pode ser interpretado como efeito homeostático contra regulatório (Jorgensen *et al.*, 1986).

A melhoria da microcirculação com a diminuição da viscosidade do sangue e o aumento da flexibilidade dos eritrócitos contribuem para a queda da pressão arterial (Knapp, 1991).

- redução do triglicéride

Os mecanismos propostos incluem desde modificações favoráveis nos níveis de lípides plasmáticos, alterações hepáticas do metabolismo do colesterol, até a redução da captação do colesterol pelo fígado.

Uma das mais consistentes e reconhecidas propriedades anti-aterogênicas do ômega 3 está na interferência com a maioria dos fatores de transcrição que controlam a expressão das enzimas responsáveis pela síntese de triglicérides e oxidação dos ácidos gordos, tendo uma redução na síntese de triglicérides e, portanto, redução nas taxas de secreção hepáticas com densidade muito baixa de lipoproteínas (VLDL), (MASSARO *et al.*, 2008).

A acentuação da peroxidação lipídica das LDL faz sentido lógico, considerando o maior número de duplas ligações nas moléculas dos ácidos graxos ômega-3. Em consequência, acentua-se a peroxidação da parede arterial e, por este mecanismo, somado à elevação do colesterol plasmático, compromete-se a função endotelial. De acordo com este raciocínio a administração de ácidos graxos ômega-3 deve induzir a aterogênese e agravar a aterosclerose. Entretanto, deve-se considerar o especial efeito destas substâncias sobre a agregação plaquetária, a fibrinólise e a formação das prostaciclinas, que poderá compensar os efeitos adversos sobre a aterogênese (JORGE *et al.*, 1997)

Estudos que avaliaram o efeito do EPA e DHA sobre o perfil lipídico, de um modo geral, demonstraram redução das colesterol-VLDL e da trigliceridemia. Já em outra revisão os resultados mostraram que os ácidos graxos ômega-3 elevaram o colesterol plasmático e as VLDL, sem influir significativamente nos níveis das partículas de LDL-colesterol e HDL-colesterol. Os triglicérides reduziram-se de forma significativa (SANDERS *et al.*, 1985).

Outras análises descritas na literatura em animais de experimentação apresentam resultados controversos, quando se referem ao efeito dos ácidos graxos ômega-3 sobre o perfil lipídico. Em coelhos hipercolesterolêmicos, verificaram que o grupo de animais tratados com ácidos graxos ômega-3 apresentou elevação significativa das B-VLDL e LDL-C, assim como dos níveis de peróxidos no plasma. Verificaram também aumento do número de células espumosas na íntima arterial. Por estes resultados os ácidos graxos ômega-3 induziriam a aterosclerose, agravando a peroxidação lipídica e elevando o colesterol plasmático. É possível que os resultados aparentemente contraditórios, observados em relação ao perfil lipídico e a função endotelial, dependam da espécie animal estudada e das especificidades do seu metabolismo lipídico (JORGE *et al.*, 1997).

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos apresentados nesta revisão, nota-se que os efeitos benéficos da suplementação dietética com ácidos graxos n-3 são muitos. Inúmeros estudos têm demonstrado sua ação protetora no processo inflamatório da aterosclerose, na trombose, hipertensão arterial, nas arritmias, hiperlipidemia, entre outros. Embora os ácidos graxos tenham efeitos indesejáveis, como o aumento da LDL ou do estresse oxidativo, esses resultados ainda são contraditórios e parecem secundários, quando avaliados no contexto dos benefícios alcançados.

O principal efeito dos ácidos graxos, ômega 3, sob as doenças coronárias estaria ligado a sua ação em relação a agregação plaquetária, redução na produção de tromboxano e no prolongamento no tempo de sangramento.

As pesquisas realizadas sobre o uso de óleo de peixe, ômega 3, em tratamento de cardiopatia em cães são essenciais e necessitam ter continuidade, pois vários tópicos ainda precisam ser esclarecidos, como relação dose/ efeito e alguns mecanismos de ação.

Apesar de vários estudo contraditórios, o ácido graxo ômega 3 tem benefícios relevantes tanto em tratamentos para seres-humanos, quanto em animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHARD, F.; GILBERT, M.; BENISTANT, C.; BEN, S.S.; DEWITT, D.L.; SMITH, W.L. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids reduce PGH synthase 1 expression in bovine aortic endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun.**, v.241, p.513-8, 1997.
- ATTUEL, P.; CHILDERS, R.; CAUCHEMEZ, B.; POVEDA, J.; MUGICA, J.; COUMEL, P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. **Int. J. Cardiol.**, v.2, p.179–197, 1982.
- BALK, E.M.; LICHTENSTEIN, A.H.; CHUNG, M.; KUPELNICK, B.; CHEW, P.; LAU, J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. **Atherosclerosis.** v.189, p.19–30, 2006.
- BANG, H.O.; DYERBERG, J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. **Acta. Med. Scand.**, v.200, p.69-73, 1976.
- CABALLERO, R.; GÓMEZ, R.; NÚÑEZ, L.; VAQUERO, M.; TAMARGO, J.; DELPÓN, E. Farmacología de los ácidos grasos omega-3. **Rev. Esp. Cardiol. Supl.**, v.6, p. 3D-9D, 2006.
- CHARNOCK, J.S.; MCLENNAN, P.L.; ABEYWARDENA, M.Y. Dietary modulation of lipid metabolism and mechanical performance of the heart. **Mol. Cell Biochem.**, v.116, p.19–25, 1992.
- CHRISTENSEN, J.H.; GUSTENHOFF, P.; KORUP, E.; AAROE, J.; TOFT, E.; MOLLER, J. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. **BMJ.** v.312, p.677-8, 1996.
- CUNHA D.N.Q.; HAMLIN R.L.; BILLMAN G.E.; CAMES C.A. n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling. **British Journal of Pharmacology.** v.150, p.281–285, 2007.
- DECATERINA, R.; GIANNESI, D.; MAZZONE, A. Vascular prostacyclin is increased in patients ingesting omega-3 polyunsaturated fatty acids before coronary artery bypass graft surgery. **Circulation**, v.82, p.428–438, 1990.
- DIN, J.N.; NEWBY, D.E.; FLAPAN, A.D. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease fishing for a natural treatment. **BMJ**, v.328, 3 Janeiro de 2004.

- ETTINGER, S. J. Moléstia valvular cardíaca. IN: ETTINGER, S. J. Tratado de Medicina interna Veterinária. 3. ed. Los Angeles: Manole, 1992, v.2, p. 1083-1103.
- FARRÉ, A.L.; MACAYA, C. Efectos antitrombóticos y antiinflamatórios de los ácidos grasos omega-3. **Ver. Esp. Cardiol. Supl.** v.6, p. 31D-37D, 2006.
- GOODNIGHT, H. T.; CAIRNS, J. A. Therapeutic use of n-3 fatty acid for vascular disease and thrombosis. **Chest.** v. 108, n. Suppl, p. 302S-4S, 1995.
- HALLAQ, H.; SMITH, T.W. Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.89, p.1760 –1764, 1992.
- HORNSTRA, G.; Dietary prevention of coronary heart disease. Effect of dietary fats on arterial thrombosis. **Postgraduate Medical Journal**, v.56, p.563-570, 1980.
- JENKINS, D.J.A.; SIEVENPIPER, J.L.; PAULY, D.; SUMAILA, U.R.; KENDALL, C.W.C.; MOWAT, F.M. Are dietary recommendations for the use of fish oils sustainable? **Canadian Medical Association.**, v.6, p.180, 2009.
- JORGE, P.A.; NEYRA, L.C.; OZAKI, R.M.; ALMEIDA, E. Efeito dos Ácidos Graxos Ômega-3 sobre o Relaxamento-Dependente do Endotélio em Coelhos Hipercolesterolêmicos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.69, n.1, 1997.
- JORGENSEN, A.K.; NIELSEN, A.H.; DYERBERG, J. Hemostatic factors and renin in Greeland Eskimos on a high eicosapentaenoic acid intake. **Acta. Med. Scand.**, v. 219, p.473-479,1986.
- KNAPP, H.R. Omega-3 fatty acids, endogenous prostaglandins, and blood pressure regulation in humans. **Nutr Ver.**, v.47, p. 301-313, 1989.
- KNAPP, H.R.; MILLER, A.J.; LAWSON, J. Urinary excretion of diols derived from eicosapentaenoic acid during n-3 fatty acid ingestion by man. **Prostaglandins**, v.42, p.47-54, 1991.
- KENNY, D.; WARLTIER, D.C.; PLEUSS, J.A.; HOFFMANN R.G.; GOODFRIEND, T.L.; EGAN, B.M. Effect of omega-3 fatty acids on the vascular response to angiotensin in normotensive men. **Am J Cardiol**, v.70, p.1347-1352, 1992.
- LEAF, A.; KANG, J.X.; XIAO, Y.F.; BILLMAN, G.E. N-3 Fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. **Lipids**, v.34, p.187-189, 1999.

- LEAF, A.; KANG, J.X.; XIAO, Y.F.; BILLMAN, G.E. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. **Circulation**, v.107, p. 2646-52, 2003.
- MASSARO, M.; SCODITTI, E.; CARLUCCIO, M.A.; DECATERINA, R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v.79, p.109–115, 2008.
- MEREDITH, I. T.; YUENG, A.C.; WEIDINGER, F.F. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestation of coronary artery disease. **Circulation**, v. 87, n. 5, p.56-66, 1993.
- NAIR, S. S. D. ; LEITCH, J.W. ; FALCONER, J., GARG, M.L. Prevention of Cardiac Arrhythmia by Dietary (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Mechanism of Action. **J Nutri.** v. 127, n. 3, p. 383-393, 1997.
- 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.**, v.76, p. 326-30, 2002.
- NINIO, D.M.; MURPHY, K.J.; HOWE, P.R.; SAINT, D.A. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. **J Cardiovasc Electrophysiol.**, v.16, p.1189–1194, 2005.
- PHILLIPSON, B. E. ; ROTHROCK, D.W. ; CONNOR, W.E. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. **N Engl J Med.** v. 312, p. 1210, 1985.
- THIES, F.; GARRY, J.M.; YAQOOB, P.; RERKASEM, K.; WILLIAMS, J.; SHEARMAN, C.P. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. **Lancet.** v.361, p.477-85, 2003.
- SAITO, J.; TERANO, T.; HIRAI, A.; SHIINA, T.; TAMURA, Y.; SAITO, Y. Mechanisms of enhanced production of PGI₂ in cultured rat vascular smooth muscle cells enriched with eicosapentaenoic acid. **Atherosclerosis.**, v.131, p.219-28, 1997.
- SANDERS, T.A.B.; VICKERS, M.; HAINES, A.P. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod-liver oil. Rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, in healthy young men. **Clin. Sci.**, v.61, p.317, 1981.

- SANDERS, T.A.B.; SULLIVAN, D.R.; REEVE, J.; THOMPSON, G.R. Triglyceride lowering effects of marine polyunsaturated fatty acids in patients with hypertriglyceridemia. **Arteriosclerosis**, v.5, p. 459, 1985
- SARRAZIN, J.F. ; COMEAU, G. ; DALEAU, P. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.50,p.1505-1512, 2007.
- SAYNOR, R.; VEREL, D.; GILLOT, T. The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. **Atherosclerosis**, p.50-3, 1984.
- SIMÃO, A. N. C.; BARBOSA, D. S.; NUNES, L. B.; GODENY, P.; LOZOVY, M.A B.; DICI, I. Efeitos e mecanismos de ação dos ácidos graxos poliinsaturados N-3 na prevenção de doenças cardiovasculares. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 11, n. 3, p. 225-233, 2007.
- SMITH, C.E.; FREEMAN, L.M.; RUSH, J.E.; CUNNINGHAM, S.M.; BOURGE V. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J. Vet. Intern. Med.**, v. 21, p.265-273, 2007.
- WEBER, C.; ERL, W.; PIETSCH, A.; DANESCH, U.; WEBER, P.C. 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- α . **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.15, p.622-8, 1995.
- WIJFFELS, M.C.; KIRCHHOF, C.J.; DORLAND, R.; ALLESSIE, M.A.; Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. **Circulation**, v.92, p.1954–1968, 1995.