



ISSN: 2230-9926

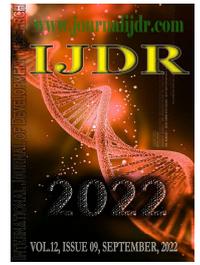
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 09, pp. 58861-58867, September, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25259.09.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

EFEITOS PROTETORES CARDIOVASCULARES DO ÔMEGA-3 PARA A LONGEVIDADE E ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL

Aureo Geraldo Faleiros Filho^{1,*}, Dinah Ribeiro de Paula², Iago Oliveira Braga³, Karla Cavalcante Silva de Moraes³, Renata Domingues de Nóbrega⁴, Luiz Henrique Abreu Belota⁵, Taisa Pinto Nascimento Pereira⁶, Felipe de Castro Dantas Sales⁷, Elisa Ribeiro Martins⁸, Ana Beatriz Passos Nunes Carvalho⁹, Ana Catarina da Paz Holodniak⁹, Gabriella Sousa de Oliveira⁹, Marcus Willian Braga Abreu⁹, Catarina Raquel Gemaque Galucio⁹, Randle Santos da Silva¹⁰, Nicholas Lima Galucio¹¹ and Matheus Neves Alexandre¹².

*¹ Autor Correspondente, Médico pela Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto - São Paulo, Brasil; Cardiologista pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência, São Paulo - São Paulo; Cardiogeriatra pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - USP, São Paulo - São Paulo. ² Médica especialista em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia e pela Associação Médica Brasileira, Brasil. ³ Discente do Curso de Graduação de Medicina da Faculdade Santo Agostinho-FASA, Vitória da Conquista-Bahia, Brasil. ⁴ Médica pela Universidade de medicina de Taubaté - UNITAU, Taubaté - São Paulo, Brasil. ⁵ Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidade do Estado do Amazonas - UEA, Manaus - Amazonas, Brasil. ⁶ Discente do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário FacidWyden- UNIFACID, Teresina - Piauí, Brasil. ⁷ Discente do Curso de Mestrado em Healthcare Management da Must University, Florida, Estados Unidos da América. ⁸ Discente do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande - Mato Grosso, Brasil. ⁹ Médico pela Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Macapá - Amapá, Brasil; Residência de Clínica Médica pela Universidade Federal do Amapá, Macapá - Amapá, Brasil. ¹⁰ Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidad María Auxiliadora - UMAX - Assunção, Paraguai. ¹¹ Médico pela Universidade Federal do Pará - Belém - Pará; Residência médica pela Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Macapá - Amapá, Brasil. ¹² Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy - UNIGRANRIO - Barra da Tijuca - Rio de Janeiro, Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 27th July, 2022

Received in revised form

06th August, 2022

Accepted 18th August, 2022

Published online 30th September, 2022

Key Words:

Ácidos Graxos Ômega-3. Envelhecimento. Doenças Cardiovasculares. Longevidade.

*Corresponding author:

Aureo Geraldo Faleiros Filho

ABSTRACT

A proteção cardiovascular conferida ao ômega-3 é relevante e está relacionada principalmente à redução de triglicerídeos, melhora da pressão arterial, diminuição da inflamação no interior das paredes de artérias, redução na incidência de infarto agudo do miocárdio/accidente vascular encefálico e aumento da estabilidade da placa aterosclerótica. O objetivo do presente estudo foi correlacionar os efeitos do ômega-3 à proteção cardiovascular e o processo de envelhecimento com qualidade na saúde e longevidade. A metodologia utilizada para a elaboração desse estudo trata-se de uma revisão da literatura narrativa, qualitativa, cujas bases de dados utilizadas para pesquisa de artigos foram a Lilacs, Scielo e PubMed, sendo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Ácidos Graxos Ômega-3, Envelhecimento, Doenças Cardiovasculares, Longevidade. Os principais resultados desse estudo demonstram a eficácia dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 em relação a proteção cardiovascular, sendo o seu maior efeito exercido na redução dos triglicérides, devido ao decréscimo da produção de lipoproteína de baixa densidade. Nesse sentido, é constatado o potencial benefício do uso do ômega-3 consumido na dieta ou suplementado, para melhoria do desempenho do sistema cardiovascular, sendo satisfatório o incremento dessa substância para regredir a morbimortalidade devido às doenças cardiovasculares.

Copyright © 2022, Aureo Geraldo Faleiros Filho et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Aureo Geraldo Faleiros Filho et al "Efeitos protetores cardiovasculares do ômega-3 para a longevidade e envelhecimento saudável", *International Journal of Development Research*, 12, (09), 58861-58867.

INTRODUCTION

As doenças cardiovasculares estão relacionadas às principais causas de mortalidade no mundo. A dislipidemia, em particular a elevação do colesterol circulante de lipoproteína de baixa densidade, corresponde um fator etiológico da aterosclerose (BURNETT, 2020; BALLING *et al.*, 2020; GAUDET *et al.*, 2020). Essas patologias são caracterizadas por distúrbios relacionados ao coração ou vasos sanguíneos, incluindo doença coronariana, doença cerebrovascular, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, doenças cardíacas reumáticas/congênicas e tromboembolismo venoso (STEWART, 2017). Estão relacionadas aos diversos fatores de risco, como hipertensão, sobrepeso, obesidade, dislipidemia e diabetes (ROSIEK, 2016; KSOLA, 2018).

Nesse contexto, no mundo, as doenças cardiovasculares resultam uma a cada três mortes ao ano e mais da metade dos óbitos relacionados a doença cardiovascular ocorrem em indivíduos com a faixa etária de 65 a 74 anos (NICHOLS *et al.*, 2014). Assim, o envelhecimento cardiovascular inclui aterosclerose, doença arterial coronariana, hipertensão, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. O coração envelhecido é caracterizado pela redução da contratilidade, prejuízo da função diastólica e dilatação atrial. As alterações morfológicas que resultam em envelhecimento cardíaco incluem calcificação e formação de placas ricas em colesterol, relaxamento deficiente e disfunção endotelial (LAKATTA, 2015).

Dessa forma, os mecanismos moleculares e celulares subjacentes ao envelhecimento cardiovascular envolvem estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação de baixo grau relacionada à idade, aumento da ocorrência de apoptose, senescência celular, biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico, eficiência bioenergética prejudicada, declínio relacionado à idade, autofagia e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (HARVEY *et al.*, 2015). Diante disso, o principal fator de risco para doença cardiovascular é o avanço da idade, no entanto, um estilo de vida saudável e dieta equilibrada possuem o potencial de reduzir o risco de doença cardiovascular (ORTEGA, 2006).

Logo, as mortes por doenças cardiovasculares ateroscleróticas, principalmente infarto do miocárdio, é alta em países ocidentais. Os estudos epidemiológicos analisam as diferenças no estilo de vida, em relação ao hábito alimentar, entre os países, sendo observada incidência menor de infarto do miocárdio associado à aterosclerose em países orientais, tendo um estudo realizado em sete países que demonstrou menor mortalidade por cardiopatia isquêmica no Japão e nos países mediterrâneos em relação aos Estados Unidos da América e países do norte da Europa, sendo destacado o papel dos ácidos graxos insaturados como o ômega-3, abundantes nas dietas japonesa e mediterrânea (BANG, 1971). Os ácidos graxos poliinsaturados n-3 ômega-3 em altas doses demonstraram reduzir acentuadamente os triglicérides, logo, atua de forma positiva na proteção cardiovascular, a partir de diversos mecanismos (CASTANIER *et al.*, 2020).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas para a realização do presente trabalho e seleção dos artigos científicos as seguintes bases de dados: Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: Ácidos Graxos Ômega-3, Envelhecimento, Doenças Cardiovasculares, Longevidade. A presente pesquisa trata-se de uma revisão de literatura, exploratória, narrativa, a qual foi elaborada de forma qualitativa, tendo em vista que a pesquisa tem como objetivo principal compreender os efeitos cardiovasculares do ômega-3 associado ao envelhecimento saudável e longevidade.

Crítérios de inclusão: foram utilizados para o presente trabalho como critérios de inclusão: artigos publicados nas plataformas Lilacs, Scielo

e PubMed; artigos nos idiomas de português, espanhol e inglês; artigos disponíveis na íntegra; artigos que se adequem ao tema proposto por esse estudo.

Crítérios de exclusão: Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: a) publicações que não se encontravam nas bases de dados Lilacs, Scielo e PubMed; b) estudos cujos resultados não se aplicavam aos objetivos desse trabalho científico; c) artigos cujas leituras dos títulos e resumos não possuíam correlação ao tema do presente estudo; d) artigos em idiomas diferentes do português, inglês e espanhol.

Aspectos éticos: foram estabelecidos de acordo com o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) e se baseiam na não execução de plágios. Afim de evitar tal feito, os devidos meios de citação e referências necessários serão empregados. Por não consistir em uma pesquisa que envolva seres humanos, não há necessidade de submissão ao CEP.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 dietéticos possuem potentes propriedades anti-inflamatórias e seus benefícios são relatados diante de patologias e condições associadas à inflamação, incluindo as doenças cardiovasculares. Os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 melhoram a pressão arterial sistólica/diastólica e reduzem a inflamação no interior das paredes das artérias. Além disso, esses compostos também diminuem a incidência de infarto agudo do miocárdio e/ou acidente vascular encefálico (MILLER, 2014). Os efeitos cardioprotetores dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 também incluem inibição da agregação plaquetária, redução dos níveis de triglicerídeos, prevenção de arritmias, melhora do relaxamento vascular, respostas anti-inflamatórias, aumento da estabilidade da placa e efeitos antiateroscleróticos (FURUHASHI *et al.*, 2016).

Em particular, o maior efeito dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 parece ser sobre os triglicerídeos e é principalmente devido a uma redução na síntese hepática de lipoproteína de baixa densidade. Os mecanismos incluem aumento de ácidos graxos beta-oxidação, aumento da síntese hepática de fosfolipídios em vez de triglicerídeos, atividade enzimática alterada para a montagem de triglicerídeos no fígado e disponibilidade reduzida de ácidos graxos para a síntese de triglicerídeos como resultado da diminuição da lipogênese (HARRIS *et al.*, 2008). Até o momento, as evidências suportam que uma ingestão adequada de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3, seja de peixes gordurosos ou de suplementos, se continuada por décadas, pode contribuir para reduzir o risco de doença cardiovascular (BOWEN, 2016).

Evidências epidemiológicas sugerem que a ingestão de ácidos graxos ômega-3 reduz as taxas de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, bem como reduz a pressão arterial sistêmica, as concentrações de triacilglicerol e o risco de disfunção endotelial (CASULA *et al.*, 2013; CHOWDHURY *et al.*, 2014). Os ácidos graxos poliinsaturados n-3 ômega 3 são frequentemente destacados devido a diversos mecanismos que modificam os fatores de risco cardiovascular, retardam o processo aterosclerótico e, possivelmente, alteram os eventos cardiovasculares. Os ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico são os principais componentes desta família, estão frequentemente ligados aos efeitos antiarrítmicos, melhora da função autonômica, diminuição da agregação plaquetária, efeitos vasodilatadores, redução da pressão arterial, melhora da função endotelial, estabilização da placa aterosclerótica, aumento da síntese de adiponectina, redução da deposição de colágeno nas artérias, efeitos anti-inflamatórios e redução dos triglicerídeos e colesterol plasmáticos, consequentemente reduzindo o risco de doença cardiovascular (MANSON *et al.*, 2019).

O mecanismo de ação pleiotrópico dos ácidos graxos ômega-3 poliinsaturados de cadeia longa envolve, entre outros, uma influência

no metabolismo lipídico e efeitos anti-inflamatórios e antitrombogênicos. Um estudo muito recente merece destaque devido à abordagem experimental muito específica aplicada. Esse estudo teve como objetivo explorar os efeitos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa poliinsaturados ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico na aterosclerose coronariana com uso de tecnologia de imagem (FEUCHTNER *et al.*, 2021). Em 106 pacientes de risco baixo a intermediário, a angiotomografia computadorizada coronariana foi realizada para avaliar a influência da suplementação com ácidos graxos poliinsaturados na dose média de 1 g/dia por um período de 2 meses a 5 anos (FEUCHTNER *et al.*, 2021). O estudo demonstrou que a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 tem efeitos antiaterogênicos em termos de menos placas ricas em lipídios de alto risco, mas componentes fibrocalcíficos mais densos, o que leva a placas mais estabilizadas. É importante ressaltar que esses dados confirmam observações anteriores de que ácidos graxos poliinsaturados n-3 exercem seu efeito no estágio inicial da formação da placa e, no estágio tardio, reduzem a instabilidade da placa (HUET, 2019; GANDA *et al.*, 2018).

Em contraste, uma meta-análise recente de ensaios randomizados de suplementação com ácidos graxos poliinsaturados n-3 não mostrou benefício líquido para o risco de desfechos cardiovasculares. Ainda assim, o ômega 3 pode influenciar positivamente na proteção cardiovascular, já que limitações metodológicas podem comprometer a avaliação de um estudo, pois diversas variáveis são analisadas sob múltiplas perspectivas, logo, os resultados dessas pesquisas necessitam de ampla avaliação quanto a eficácia desses compostos químicos (KOTWAL *et al.*, 2012). Isso pode ser pelo menos em parte devido às limitações em relação às metodologias de certos estudos, ou então a suplementação não consegue capturar a totalidade dos benefícios derivados do consumo de alimentos ricos em ácidos graxos poliinsaturados n-3, principalmente devido à sua inerente "substituição" por um produto alimentar que é provavelmente menos saudável (KROMHOUT, 2010). O ácido graxo essencial, ácido alfa-linolênico, encontrado principalmente em vegetais e nozes ou, principalmente, seus produtos metabólicos, o ácido de cadeia longa ômega-3 ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico. No entanto, em células de mamíferos, esses dois compostos altamente bioativos são produzidos endogenamente a partir de ácido alfa-linolênico em níveis muito baixos; portanto, é necessário aumentar suas principais fontes alimentares (peixes e frutos do mar) para atingir quantidades suficientes nos tecidos (KITESSA *et al.*, 2014).

A prevenção de doenças cardiovasculares é considerada o principal cenário para a aplicação clínica de ácidos graxos poliinsaturados n-3 ômega-3, e os principais processos envolvidos na patogênese da maioria das doenças cardiovasculares, incluindo inflamação, estresse oxidativo e proliferação celular anormal, também representam os principais alvos dessas doenças cardiovasculares (INNEN, 2018). Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 parecem exercer um papel cardioprotetor, pois melhoram a variabilidade da frequência cardíaca, um marcador não invasivo da função do sistema autonômico cardíaco, com consequente redução do risco de morte súbita cardíaca e arritmias (CHRISTENSEN, 2011; RAFAEL, 2013). O ácido alfa-linolênico é o precursor dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 de cadeia mais longa e alto grau de insaturação, como o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico encontrados em frutos do mar, principalmente peixes gordurosos e em suplementos de óleo de peixe. É importante notar que a concentração de alfa-linolênico no sangue, células e tecidos é significativamente menor do que a de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico. Isso sugere que a função biológica primária do alfa-linolênico é como substrato na síntese de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico (BAKER *et al.*, 2016).

No entanto, as evidências mostram que a conversão de alfa-linolênico em ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico em humanos é relativamente baixa: a conversão em ácido eicosapentaenóico é estimada em apenas cerca de 8 a 12%, e a conversão em ácido docosahexaenóico é inferior a 1% (GOYENS *et al.*, 2006).

A capacidade de diminuir as concentrações de triacilglicerol, que está relacionada à diminuição da secreção hepática de lipoproteína de densidade muito baixa, destaca-se entre os possíveis efeitos metabólicos já mencionados decorrentes da ingestão de ácidos graxos ômega-3. Este efeito é parcialmente dependente de mecanismos que estão relacionados com os receptores nucleares, particularmente o receptor ativado por proliferador de peroxissoma (BUETTNER *et al.*, 2006). Uma ingestão aumentada de ácidos graxos ômega-3 resulta no acúmulo correspondente desses ácidos graxos nas membranas celulares e nos lipídios circulantes. Eles substituem os ácidos graxos ômega-6 (como os ácidos linoleico e araquidônico) nos lipídios do sangue e nas membranas celulares, e também modulam/ativam diferentes vias de sinalização (HARTWEG *et al.*, 2009).

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6 geram modulações relevantes na resposta inflamatória, pois são precursores de diferentes séries de eicosanóides, que exercem diferentes efeitos sobre a intensidade da resposta inflamatória. Assim, o ácido araquidônico ômega-6 gera eicosanóides de série par, como prostaglandina E 2 e leucotrieno B 4. Esses eicosanóides induzem efeitos pró-inflamatórios, como aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, febre e quimiotaxia. É importante notar que a prostaglandina E 2 também possui efeitos anti-inflamatórios, como a redução da produção de interleucina-1 e fator de necrose tumoral alfa. O ácido eicosapentaenóico é o precursor de eicosanóides de série ímpar, como a prostaglandina E 3, o tromboxano A 3 e leucotrieno B 5, que induzem respostas inflamatórias de menor intensidade. O leucotrieno B 5, por exemplo, é 10 a 100 vezes menos potente como agente quimiotático em neutrófilos do que o leucotrieno B 4 (CALDER *et al.*, 2011; CALDER, 2012).

Além disso, maiores concentrações de ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico na membrana plasmática favorecem a produção de mediadores, como resolvinas, maresinas e protectinas, que estão envolvidos na resolução da inflamação e na cicatrização (CALDER, 2015; SERHAN, 2017). Em estudo observou uma redução significativa da produção de fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 beta, tromboxano B-2 e prostaglandina E 2, por culturas de células mononucleares estimuladas por lipopolissacarídeo que foram obtidas de indivíduos saudáveis que consumiram aproximadamente 14 gramas ao dia de ácido alfa-linolênico por quatro semanas em comparação com a linha de base e com um grupo de controle. O efeito do ácido alfa-linolênico pode ter sido mediado pela sua conversão em ácido eicosapentaenóico (LEE *et al.*, 2003).

Com relação aos efeitos moleculares do ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico na modulação da resposta inflamatória, estudos mostraram que esses ácidos graxos inibem a expressão de genes inflamatórios, como ciclo-oxigenase-2, óxido nítrico sintase e interleucina-1 em macrófagos (LEE *et al.*, 2003). Em contraste com o efeito estimulante dos ácidos graxos saturados na ativação de receptor toll-like 2 e receptor toll-like 4, ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico são capazes de mitigar a ativação da via do fator nuclear kappa B que é induzida por vários agonistas (STRYJECKI, 2011).

Assim, o ácido docosahexaenóico reduz a ativação da via fator nuclear kappa B e a expressão de citocinas e ciclo-oxigenase-2 induzida por agonistas dos receptores do tipo toll, como lipopeptídeos e lipopolissacarídeos em macrófagos (DEVARAJ *et al.*, 2008). Além disso, há redução da expressão gênica da ciclo-oxigenase-2 que é induzida por lipopolissacarídeo em monócitos do sangue periférico de indivíduos que usam suplementos de óleo de peixe (LEE *et al.*, 2003).

A síntese das citocinas interleucina-1, interleucina-2 e fator de necrose tumoral alfa também foi mitigada após estimulação com lipopolissacarídeo in vitro por células mononucleares do sangue periférico de indivíduos que foram suplementados com 18 g de óleo de peixe por dia durante seis semanas (ENDRES *et al.*, 1993). Além disso, o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico apresentam outro mecanismo para modular a resposta inflamatória ao se ligarem ao receptor 120 acoplado à proteína G, também conhecido

como receptor 4 de ácidos graxos livres. A ativação de receptor 120 acoplado à proteína G induzida por ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico leva ao recrutamento de β -arrestina 2 para a membrana plasmática, onde essa proteína se liga ao receptor 120 acoplado à proteína G. Subsequentemente, o complexo receptor 120 acoplado à proteína G / β -arrestina 2 é internalizado no compartimento citoplasmático, onde este complexo se liga à proteína de ligação a quinase ativada pelo fator de crescimento beta. Esse processo prejudica a associação entre proteína de ligação e a quinase ativada pelo fator de crescimento beta e, consequentemente, resulta na redução da ativação de fator de crescimento beta e na redução da atividade das vias de sinalização inibidor do fator nuclear kappa-B quinase subunidade beta/fator nuclear kappa B e quinase N-terminal Jun/proteína adaptadora. De acordo, a ligação proteína de ligação a quinase ativada pelo fator de crescimento beta /fator de crescimento beta é um ponto de convergência de estímulos que são induzidos pela via de sinalização receptor do tipo toll 4 e do receptor fator de necrose tumoral. A mitigação da ativação de fator de crescimento beta pelo ácido docosahexaenóico leva à redução da expressão de genes com ações pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6 (OH *et al.*, 2010).

Outros mecanismos relacionados aos efeitos do ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico dizem respeito à sua capacidade de se ligar a receptores ativados por proliferadores de peroxissomo, incluindo as isoformas proliferadores de peroxissomo - alfa, gama e beta/delta. Os proliferadores de peroxissomo são um grupo de receptores nucleares que são codificados por diferentes genes. As isoformas de proliferadores de peroxissomo formam heterodímeros com o receptor retinóide X e se ligam a elementos de resposta proliferadora de peroxissoma na região responsável por promover os genes-alvo que estão envolvidos no metabolismo lipídico e na resposta inflamatória; posteriormente, eles modulam a expressão desses genes (LI, 2010). As ativações de proliferadores de peroxissomo alfa e gama reduzem a expressão de genes que codificam proteínas que apresentam ações pró-inflamatórias por meio da inibição da ativação de fator nuclear kappa B. Vale ressaltar que o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico interagem diretamente com os proliferadores de peroxissomo e, portanto, modulam a expressão de genes que estão envolvidos no metabolismo lipídico e na resposta inflamatória (MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2015).

Além disso, os efeitos anti-inflamatórios de ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico nesta via de sinalização podem ocorrer devido à diminuição da atividade da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase, o que leva a um menor recrutamento de receptor do tipo toll 4 para jangadas lipídicas e dimerização de receptor do tipo toll 4. Além disso, a menor atividade da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase também diminui a produção de espécies reativas de oxigênio, que, por sua vez, são necessárias para ativar a via de sinalização do receptor do tipo toll 4. Outro possível mecanismo de ação dos ácidos graxos ômega-3 diz respeito à capacidade de incorporação de ácido docosahexaenóico na membrana plasmática, o que pode levar à redução da translocação de receptor do tipo toll 4 para a formação de jangadas lipídicas. Isso diminui a ativação da via receptor do tipo toll 4 e, consequentemente, diminui a ativação do fator nuclear kappa B (MEITAL *et al.*, 2017; HWANG, 2016). Os graxos poliinsaturados n-3 ômega 3 são um grupo de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa e muito longa. Os principais ácidos graxos n-3 presentes nos alimentos são o ácido alfa-linolênico, que ocorre principalmente em plantas, e o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico, que ocorre principalmente na vida marinha. Outros ácidos graxos poliinsaturados n-3, incluindo ácido estearidônico e ácido docosapentaenóico, estão presentes em quantidades muito baixas na dieta. As principais fontes alimentares de ácido alfa-linolênico são os óleos de soja e canola, algumas nozes e sementes de linho. As principais fontes de ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico são peixes oleosos e outras formas de vida marinha. Suplementos dietéticos comuns de ácido alfa-linolênico são óleo de semente de linho e alguns óleos derivados de nozes. Suplementos dietéticos comuns de ácido

eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico são óleo de peixe, óleo de krill e óleo de algas. Não há grandes fontes comumente consumidas de ácido estearidônico e docosapentaenóico na dieta. No entanto, ácido estearidônico é relativamente alto em óleo de cânhamo e óleo de semente de echium (AUNG *et al.*, 2018).

O Comitê Consultivo Científico da American Heart Association descreve os benefícios potenciais da doença cardiovascular para ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico ou ácido eicosapentaenóico somente na dose de 4 gramas ao dia como opção efetiva e segura para redução de triglicérides (SKULAS-RAY *et al.*, 2019). Por outro lado, as diretrizes europeias relatam que o icosapent etil, um éster etílico de ácido eicosapentaenóico altamente purificado, 2 gramas ao dia além das estatinas pode ser considerado para pacientes de alto risco ou muito alto risco com níveis de triglicérides de 135 a 499 miligramas por decilitro (MACH *et al.*, 2020). Iritrizes recentes de diferentes sociedades científicas, a Canadian Cardiovascular Society, o American College of Cardiology e a American Heart Association recomendam terapia dietética rica em vegetais, nozes, grãos integrais, frutas, azeite e óleo de peixe combinada com terapia farmacológica para aumentar os efeitos benéficos em pacientes com doenças cardiovasculares. Ressalta-se que o uso de ácido eicosapentaenóico ômega-3 purificado é recomendado preferencialmente para pacientes acima de 45 anos de alto risco e com hipertrigliceridemia (PEARSON *et al.*, 2021).

Em humanos, a evidência dos benefícios dos ácidos graxos n-3 sobre o risco de eventos cardiovasculares é mista. Estudos observacionais apoiam fortemente uma associação entre o consumo dietético de ácidos graxos poliinsaturados n-3 de origem vegetal e marinha com incidência reduzida de eventos cardiovasculares (PAN *et al.*, 2012). As recomendações atuais do National Institute for Health and Care Excellence para prevenção de doença cardiovascular concluíram que as evidências não suportam o uso de suplementos de ácidos graxos ômega-3 para pessoas que estão sendo tratadas para prevenção primária ou prevenção secundária, e pessoas com doença renal crônica, diabetes tipo 1 ou diabetes tipo 2 (NICE, 2014).

Nesse sentido, relatos de estudos randomizados mostraram efeitos pequenos ou até nulos sobre fatores de risco cardiovascular e desfechos, mas esses estudos apresentavam limitações, logo, essa afirmativa requer discussões mais aprofundadas, assim como análise sob uma perspectiva mais ampla em relação aos efeitos do ômega-3 (AUNG *et al.*, 2018).

Várias ações do ômega-3 que se sobrepõem aos mecanismos dos efeitos pleiotrópicos das estatinas, incluindo melhora da função endotelial e efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antitrombóticos, foram propostas (COLUSSI *et al.*, 2017). Recentemente, o estudo intitulado prevenção com dieta do mediterrâneo relatou que em participantes sem doença cardiovascular anterior e alto consumo de peixe, o ácido alfa-linolênico dietético, fornecido principalmente por nozes e azeite de oliva, se relaciona inversamente com a mortalidade por todas as causas, enquanto a proteção contra mortalidade cardíaca é limitada a derivados de peixes (SALA-VILA *et al.*, 2016). No entanto, os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 demonstraram melhorar vários parâmetros cardíacos, como pressão arterial, frequência cardíaca e função endotelial (CLARK, 2016; MINIHANE *et al.*, 2016; MACARTNEY *et al.*, 2014; TOSOULIS *et al.*, 2014).

O ensaio de vitamina D e ômega-3 é o maior e mais etnicamente diverso estudo controlado randomizado de ômega-3 focado na prevenção primária (MANSON *et al.*, 2019). O ensaio de vitamina D e ômega-3 atribuiu mais de 25.000 pessoas a 1 g/d de ésteres etílicos de ácido ômega-3 (ésteres etílicos ácidos ômega-3; fornecendo 840 mg de ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico), 2.000 UI de vitamina D3 (colecalfiferol genérico), ésteres etílicos ácidos ômega-3 e vitamina D3, ou placebo duplo por aproximadamente 5 anos (MANSON *et al.*, 2019; BOWMAN *et al.*, 2018; BHATT *et al.*, 2019). O objetivo era investigar se ésteres etílicos ácidos ômega-3 e/ou vitamina D poderiam reduzir o risco de câncer, doenças

cardíacas e acidente vascular cerebral em pessoas que não têm histórico prévio dessas doenças. Os ésteres etílicos ácidos ômega-3 foi a primeira “droga” ômega-3 aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América e está disponível por prescrição há vários anos, mas apenas para o tratamento de triglicérides muito altos (BOWMAN *et al.*, 2018).

No estudo, o ensaio de vitamina D e ômega-3, os ésteres etílicos ácidos ômega-3 não demonstraram nenhum benefício para os resultados do câncer em comparação com o placebo, nem reduziu significativamente os principais eventos cardiovasculares, que foi o resultado primário do estudo. Assim, os autores concluíram que “a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados n-3 não resultou em menor incidência de eventos cardiovasculares maiores ou câncer do que o placebo”, o que foi amplamente divulgado na imprensa. No entanto, houve vários efeitos estatisticamente significativos em desfechos secundários pré-especificados dignos de nota, incluindo um risco reduzido de 28% de ataques cardíacos, 50% de risco reduzido de ataques cardíacos fatais e 17% de risco reduzido de eventos de doença cardíaca coronária total (BOWMAN *et al.*, 2018). A pesquisa intitulada, o estudo de eventos cardiovasculares em diabetes, foi um estudo clínico randomizado controlado de 7 anos no Reino Unido que testou os efeitos do ácido eicosapentaenóico, ácido docosahexaenóico e aspirina em eventos de doença cardiovascular em 15.480 pacientes com diabetes e sem diagnóstico de doença cardiovascular (BOWMAN *et al.*, 2018).

O produto e a dose de ômega-3 foram os mesmos do estudo intitulado, o ensaio de vitamina D e ômega-3, uma cápsula por dia de ésteres etílicos ácidos ômega-3 - e o placebo foi uma cápsula de 1 grama de azeite. Os efeitos da aspirina nesta população foram relatados em uma publicação separada e podem ser resumidos como risco reduzido de doença cardiovascular contrabalançado por um risco aumentado de sangramento maior (BOWMAN *et al.*, 2018; MANSON *et al.*, 2019). O estudo de eventos cardiovasculares em diabetes, também foi considerado um estudo de ômega-3 nulo porque o desfecho primário – novamente, um composto de risco para infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ataques isquêmicos transitórios e “morte vascular” (incluindo doença coronariana fatal, acidente vascular cerebral fatal e morte por outras causas “vasculares”, ou seja, morte por doença cardiovascular) – foi apenas 3% menor no grupo ômega-3 e não alcançou significância estatística. No entanto, assim como no estudo, o ensaio de vitamina D e ômega-3, alguns componentes foram afetados e outros não. Não houve efeito de ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico nos três primeiros resultados, mas a morte por doença cardiovascular foi significativamente reduzida em 19% (BOWMAN *et al.*, 2018).

Ao contrário dos estudos, o ensaio de vitamina D e ômega-3, e estudo de eventos cardiovasculares em diabetes - o estudo intitulado, redução de eventos cardiovasculares com ensaio de intervenção icosapent etil, usou icosapent etil, que é ácido eicosapentaenóico na forma de éster etílico. Vascepa foi o segundo medicamento ômega-3 aprovado pela instituição - Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América indicado para redução de triglicérides (BHATT *et al.*, 2019). O estudo, redução de eventos cardiovasculares com o ensaio de intervenção icosapent etil, foi desenvolvido para investigar se icosapent etil combinado com terapia com estatina foi superior à terapia com estatina isolada quando usada para prevenir eventos cardiovasculares de longo prazo em pacientes de alto risco com dislipidemia mista. Mais de 8.000 pacientes com risco aumentado de doença cardiovascular foram acompanhados por aproximadamente 5 anos. Os participantes deveriam ter níveis de triglicérides de 135 a 499 miligramas por decilitro, bem como doenças cardiovasculares ou diabetes conhecidas e pelo menos um outro fator de risco cardiovascular. O colesterol médio de lipoproteína de baixa densidade foi de aproximadamente 75 miligramas por decilitro (em estatinas) e os níveis médios de triglicérides foram cerca de 216 miligramas por decilitro (normal é menor que 100 miligramas por decilitro). Os participantes foram randomizados para 4 gramas ao dia de icosapent etil ou placebo (BHATT *et al.*, 2019).

O icosapent etil reduziu significativamente os eventos cardiovasculares em 25%. Os seguintes resultados também foram significativamente reduzidos com o tratamento com icosapent etil: morte cardiovascular, ataque cardíaco ou acidente vascular encefálico na população de prevenção secundária: 28%; morte cardiovascular ou ataque cardíaco não fatal: 26%; ataque cardíaco fatal ou não fatal: 31%; revascularização urgente ou emergente: 35%; morte cardiovascular: 20%; hospitalização ou angina instável: 32%; acidente vascular encefálico fatal ou não fatal: 28%; mortalidade total, ataque cardíaco não fatal ou acidente vascular encefálico não fatal: 23% (SZAREK *et al.*, 2019). Comparativamente, o icosapent etil foi um agente adjuvante mais eficaz das estatinas para reduzir os resultados adversos de doença cardiovascular no estudo, redução de eventos cardiovasculares com o ensaio de intervenção icosapent etil, do que praticamente todos os medicamentos hipolipidêmicos testados nos últimos 12 anos, incluindo, mas não limitado a: evolocumabe, alirocumab, ezetimiba, niacina, torcetrapib, anacetrapib e evacetrapib (SZAREK *et al.*, 2019). Além disso, era mais seguro e tinha menos efeitos colaterais do que qualquer um desses outros medicamentos. Esta é uma forte refutação da visão de que “óleo de peixe não funciona” – uma conclusão baseada em estudos que fornecem aproximadamente um quarto da dose de ômega-3 usada aqui (CURFMAN, 2017).

O fato de que a dose de 4 gramas ao dia de ácido eicosapentaenóico no, o estudo intitulado, redução de eventos cardiovasculares com o ensaio de intervenção icosapent etil, foi notavelmente eficaz reforça fortemente que a dose é uma consideração importante (BENDER *et al.*, 2014).

No estudo, efeito de vascepa na melhoria da aterosclerose coronariana em pessoas com alto triglicérides em terapia de estatina, foi analisado se o uso de icosapent etil na dose de 4 gramas ao dia, como adjunto à dieta e terapia de estatina, resultaria em significativa redução do volume da placa aterosclerótica, medida pela tomografia computadorizada, em relação ao placebo naqueles tratados com estatina. Em relação aos resultados do estudo, houve redução importante no ponto final primário, uma vez que o icosapent etil reduziu o volume da placa aterosclerótica de baixa atenuação em 17%, enquanto no grupo placebo o volume desse tipo de placa mais que dobrou, tendo um incremento de 109% (BUDOFF *et al.*, 2020). A pesquisa intitulada, estudo de resultados a longo prazo para avaliar o risco residual de estatina com epanova em pacientes de risco cardiovascular elevado com hipertrigliceridemia, foi administrado 4 gramas ao dia de uma formulação de ácido carboxílico de ácidos graxos ômega-3 (ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico), reduzindo pouco o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores em uma população em uso de estatinas, indivíduos tratados, de alto risco cardiovascular, levando a uma interrupção precoce desse estudo. Isso pode ser devido a administração de icosapent etil no estudo intitulado, redução de eventos cardiovasculares com o ensaio de intervenção icosapent etil, que resulta em níveis mais elevados de ácido eicosapentaenóico em comparação com uso da combinação de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico que foi utilizado estudo de resultados a longo prazo para avaliar o risco residual de estatina com epanova em pacientes de risco cardiovascular elevado com hipertrigliceridemia.

CONCLUSÃO

Os efeitos do ômega-3 são positivos de acordo com o demonstrado na maioria dos estudos, apesar de algumas pesquisas demonstrarem o contrário, essa análise deve ser feita minuciosamente, já que vertentes metodológicas podem implicar em limitações na análise de resultados obtidos. Nesse sentido, a cardioproteção conferida ao uso dessa substância é evidente, principalmente na redução dos triglicérides, melhora da pressão arterial sistólica e diastólica, diminuição da inflamação no interior das paredes das artérias, decréscimo da incidência de infarto agudo do miocárdio e ou acidente vascular encefálico, melhora no relaxamento vascular, aumento da estabilidade da placa e efeitos antiateroscleróticos e redução na síntese hepática de lipoproteína de baixa densidade. Isso tudo é

significativo para a redução de desfecho clínico negativo, já que a morbimortalidade por doenças cardiovasculares decaí, logo, alteram a incidência dos eventos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- AUNG, T.; Halsey, J.; Kromhout, D.; Gerstein, HC; Marchioli, R.; Tavazzi, L.; Geleijnse, JM; Rauch, B.; Ness, A.; Galan, P.; et al. Associações do uso de suplementos de ácidos graxos ômega-3 com meta-análise de riscos de doenças cardiovasculares de 10 estudos envolvendo 77.917 indivíduos. *JAMA Cardiology*, 2018, 3, 225-234.
- BAKER, E.J.; Miles, E.A.; Burdge, G.C.; Yaquob, P.; Calder, P.C. Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. *Progress in Lipid Research*, 2016, 64, 30-56.
- BALLING, M.; Afzal, S.; Varbo, A.; Langsted, A.; Smith, GD; Nordestgaard, BG O colesterol VLDL é responsável por metade do risco de infarto do miocárdio associado a lipoproteínas contendo apoB. *Geleia. Revista Colombiana de Cardiologia*, 2020, 76, 2725-2735.
- BANG HO, Dyerberg J, Nielsen AB: Padrão plasmático de lipídios e lipoproteínas em esquimós da costa oeste da Groenlândia. *The Lancet*, 1971; 1: 1143-1145.
- BENDER, N.; Portmann, M.; Heg, Z.; Hofmann, K.; Zwahlen, M.; Egger, M. Peixe ou ingestão de n3-PUFA e composição corporal: Uma revisão sistemática e meta-análise. *Obesity Reviews*, 2014, 15, 657-665.
- BHATT DL, Steg PG, Miller M et al. Redução do risco cardiovascular com Icosapent Ethyl para hipertrigliceridemia. *New England Journal of Medicine*, 3 de janeiro de 2019; 380 (1):11-22. Investigadores REDUCE-IT.
- BOMFIM, V. V. B. da S., Krebs, V. A., Zanoni, R. D., Sales, F. de C. D., Albrecht, H. M., Araújo, P. da C., Marques, D. B. S., Santos, J. A. R. dos, Silva, L. M. L. e., & Macedo, H. A. de. (2022). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada ao COVID-19: Covid-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Research, Society and Development*, 11(11), e599111134218. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.34218>.
- BOMFIM, V. V. B. da S., Silva, B. C. G. da, Sousa, T. B., Barbosa, L. E., Albrecht, H. M., Freitas, L. M. A. de, Sales, F. de C. D., Milhomem, N. L., Pereira, C. E. M., & Zanoni, R. D. (2022). Complicações cardíacas em pacientes decorrentes da Covid-19: Cardiac complications in patients resulting from Covid-19. *Research, Society and Development*, 11(12), e263111233931. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i12.33931>.
- BOWEN KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM: Ácidos graxos ômega-3 e doenças cardiovasculares: existem benefícios? *Opções de Tratamento Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 2016; 18:69.
- BOWMAN L, Mafham M, Wallendszus K et al. Efeitos dos Suplementos de Ácidos Graxos n-3 no Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 18 de outubro de 2018; 379 (16): 1540-1550. Grupo Colaborativo de Estudo ASCEND.
- BUDOFF MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, May HT, Shaikh K, Shekar C, Roy SK, Tayek J, Nelson JR. Efeito da etila icosapent na progressão da aterosclerose coronariana em pacientes com triglicérides elevados na terapia de estatina: resultados finais do estudo evaporate. *European Heart Journal*, 2020 Oct 21;41(40):3925-3932. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa652. PMID: 32860032; PMCID: PMC7654934.
- BUETTNER, R.; Parhofer, K.G.; Woenckhaus, M.; Wrede, C.E.; Kunz-Schughart, L.A.; Schölermerich, J.; Bollheimer, L.C. Defining high-fat-diet rat models: Metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2006, 36, 485-501.
- BURNETT, JR; Hooper, AJ; Hegele, RA Colesterol remanescente e risco de doença cardiovascular aterosclerótica. *Revista Colombiana de Cardiologia*, 2020, 76, 2736-2779.
- CALDER, P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1851, 469-484.
- CALDER, P.C.; Ahluwalia, N.; Brouns, F.; Buetler, T.; Clement, K.; Cunningham, K.; Esposito, K.; Jönsson, L.S.; Kolb, H.; Lansink, M.; et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition*, 2011, 106, 5-78.
- CALDER, P.C.; Yaquob, P. Marine omega-3 fatty acids and coronary heart disease. *Current Opinion in Cardiology*, 2012, 27, 412-419.
- CASTANIER, O.; Pintó, X.; Subirana, I.; Amor, AJ; Rosa.; Hernández, A.; Martínez-González, MA; Corella, D.; Salas-Salvado, J.; Estruch, R.; et al. O Colesterol Remanescente, Não o Colesterol LDL, Está Associado à Doença Cardiovascular Incidente. *Revista Colombiana de Cardiologia*, 2020, 76, 2712-2724.
- CASULA, M.; Soranna, D.; Catapano, A.L.; Corrao, G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials. *Atherosclerosis Supplements*, 2013, 14, 243-251.
- CHOWDHURY, R.; Warnakula, S.; Kunutsor, S.; Crowe, F.; Ward, H.A.; Johnson, L.; Franco, O.H.; Butterworth, A.S.; Forouhi, N.G.; Thompson, S.G.; et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2014, 160, 398-406.
- CHRISTENSEN, JH Omega-3 ácidos graxos poliinsaturados e variabilidade da frequência cardíaca. *Frente. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, 2011, 2, 84.
- CLARK CM, Monahan KD, Drew RC: A suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 atenua o aumento da pressão arterial no início do exercício isométrico de preensão manual em humanos jovens e idosos saudáveis. *Physiological Reports*, 2016; 4: e12875.
- COLUSSI, G.; Catena, C.; Novello, M.; Bertin, N.; Sechi, LA Impacto dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 na função vascular e na pressão arterial: Relevância para desfechos cardiovasculares. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2017, 27, 191-200.
- CURFMAN G. A promessa não cumprida da suplementação de ácidos graxos ômega-3. *JAMA Internal Medicine*, 1º de fevereiro de 2017; 177 (2): 194.
- DEVARAJ, S.; Dasu, M.R.; Rockwood, J.; Winter, W.; Griffen, S.C.; Jialal, I. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: Further evidence of a proinflammatory state. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93, 578-583.
- DIAS, D. M., Silva, G. O. da, Araújo, P. da C., Assis, J. V. M. de, Gomes, A. B. A., Brangioni, M. S. V., Silva, C. J. F., Lavor, L. L. de, Santos, K. A. V. dos, Sales, F. de C. D., Feijo, C. K., Cavalcante, D. C., & Rezende, J. S. de. (2022). Disfagia em idosos após a ocorrência de Acidente Vascular Encefálico: revisão integrativa da literatura: Dysphagia in the elderly after the occurrence of stroke: integrative review of the literature. *Research, Society and Development*, 11(11), e563111134130. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.34130>.
- ENDRES, S.; Meydani, S.N.; Ghorbani, R.; Schindler, R.; Dinarello, C.A. Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation. *Journal of Leukocyte Biology*, 1993, 54, 599-603.
- FEUCHTNER, G.; Langer, C.; Barbieri, F.; Beyer, C.; Dichtl, W.; Friedrich, G.; Schgoer, W.; Widmann, G.; Plank, F. The effect of omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis quantified by coronary computed tomography angiography. *Clinical Nutrition*, 2021, 40, 1123-1129.
- FURUHASHI, Masato et al. Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of lipid research*, v. 56, n. 12, p. 2372-2380, 2015.
- GANDA, O.P.; Bhatt, D.L.; Mason, R.P.; Miller, M.; Boden, W.E. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72, 330-343.
- GAUDET, D.; Karwatowska-Prokopczuk, E.; Baum, SJ; Hurh, E.; Kingsbury, J.; Bartlett, V.; Figueroa, AL; Piscitelli, P.; Singleton, W.; Witztum, JL; et al. Vupanorsen, um fármaco antisense conjugado com N-acetil galactosamina ao mRNA de ANGPTL3, reduz os triglicerídeos e as lipoproteínas aterogênicas em pacientes com diabetes, esteatose hepática e hipertrigliceridemia. *European Heart Journal*, 2020, 41, 3936-3945.
- GOMES, J. B., Dias, H. F. R., Toqueton, T. R., Alvim, C. de L., Mendes Filho, E. B., De Moraes Filho, A. O., Weiler, F. M., Montenegro, M. V. de F. R., Martins, J. S., Contiero, M., Sales, F. de C. D., Moraes, I. K. S., Mariano, P. H. M., Ferreira, C. G., Mendes, L. G. B., Kaminice, T. M., Maciel, G. L., Leite, F. M., Guerra, L. M., Bezerra, G. C. I. B., Soares, G. A. de O., Bezerra, L. C. P., Gonçalves, H. S. B. A. e S., Scaliante, V. de A. B., Nery, F. N., Toscano, M. M., Gregolin, V. L. de O., Da Cruz, T. H. (2022). Implicações da radiação na saúde dos profissionais que utilizam a fluoroscopia na prática diária: Implications of radiation on the health of professionals who use the fluoroscopy in daily practice. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, p. 56737-56749, 2022. <https://doi.org/10.334117/bjdv8n8-125>.
- GOYENS, P.L.; Spilker, M.E.; Zock, P.L.; Katan, M.B.; Mensink, R.P. Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 84, 44-53.
- HAIDER, A. S. ; SIDDIQUI, A. ; ALAM, I. ; SALES, Felipe de Castro Dantas ; SIDDIQUI, S. T. ; VIJAYABHASKAR, V. ; LAL, R. ; KAUR, H. A review of deep neural network-based uncertainty quantification methods for the classification of breast cancer. *NeuroQuantology*, v. 20, p. 9702-9715, 2022. <https://doi.org/10.14704/nq.2022.20.10.NQ55947>.
- HARRIS WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ: Ácidos graxos ômega-3 e risco de doença cardíaca coronária: Perspectivas clínicas e mecanicistas. *Atherosclerosis*, 2008; 197: 12-24.
- HARTWEG, J.; Farmer, A.J.; Holman, R.R.; Neil, A. Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Current Opinion in Lipidology*, 2009, 20, 30-38.

- HARVEY A, Montezano AC, Touyz RM: Biologia vascular do envelhecimento-implicações na hipertensão. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2015; 83: 112–121.
- HUET, F.; Roubille, C.; Roubille, F. Is hypertriglyceridemia atherogenic? *Current Opinion in Lipidology*, 2019, 30, 291–299.
- HWANG, D.H.; Kim, J.A.; Lee, J.Y. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 785, 24–35.
- INNES JK, Calder PC. Os efeitos diferenciais do ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico em fatores de risco cardiometabólico: uma revisão sistemática. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018; 19 (2):E532. doi: 10.3390/ijms19020532.
- INSTITUTO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM SAÚDE E CUIDADOS. Doença Cardiovascular: Avaliação e Redução de Risco, Incluindo Modificação de Lipídios, 2014. Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados. Disponível online: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181>.
- KITESSA SM, Abeywardena M, Wijesundera C, Nichols PD. Oleaginosas contendo DHA: uma solução oportuna para os problemas de sustentabilidade em torno das fontes de óleo de peixe dos óleos ômega-3 de cadeia longa benéficos à saúde. *Nutrientes*. 2014; 6 (5):2035–2058. doi: 10.3390/nu6052035.
- KOTWAL S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Ácidos graxos ômega 3 e desfechos cardiovasculares: revisão sistemática e meta-análise. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012; 5: 808-18.
- KROMHOUT D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Ácidos graxos e eventos cardiovasculares após infarto do miocárdio. *The New England Journal of Medicine*, 2010; 363: 2015-26.
- KSOLA. Fichas informativas sobre dislipidemia na Coreia. 2018. Disponível online: <https://www.lipid.or.kr/file/Dyslipidemia%20Fact%20Sheets%20in%20Korea%202018.pdf>.
- LAKATTA EG: Então! O que é envelhecer? O envelhecimento cardiovascular é uma doença? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2015; 83: 1–13.
- LEE, J.Y.; Plakidas, A.; Lee, W.H.; Heikkinen, A.; Chanmugam, P.; Bray, G.; Hwang, D.H. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: Preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Lipid Research*, 2003, 44, 479–486.
- LI, A.C.; Glass, C.K. PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 2004, 45, 2161–2173.
- MACARTNEY MJ, Hingley L, Brown MA, Peoples GE, McLennan PL: A recuperação da frequência cardíaca intrínseca após o exercício dinâmico é melhorada com um aumento do índice de ômega-3 em homens saudáveis. *British Journal of Nutrition*, 2014; 112: 1984–1992.
- MACH F, Baigent C, Catapano AL, et al. Diretrizes ESC/EAS 2019 para o manejo de dislipidemias: modificação lipídica para reduzir o risco cardiovascular. *European Heart Journal*, 2020; 41: 111 - 88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31504418>.
- MANSON JE, Cook NR, Lee IM et al. Ácidos graxos n-3 marinhos e prevenção de doenças cardiovasculares e câncer. *The New England Journal of Medicine*, 3 de janeiro de 2019; 380 (1):23-32. Grupo de Pesquisa VITAL.
- MANSON, JE; Cozinheiro, NR; Lee, I.-M.; Christen, W.; Bassuk, SS; Mora, S.; Gibson, H.; Alberto, CM; Gordon, D.; Copeland, T.; et al. Ácidos graxos n-3 marinhos e prevenção de doenças cardiovasculares e câncer. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 380, 23-32.
- MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, L.; Laiglesia, L.M.; Huerta, A.E.; Martínez, J.A.; Moreno-Aliaga, M.J. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2015, 121, 24–41.
- MEITAL, L.T.; Sandow, S.L.; Calder, P.C.; Russell, F.D. Abdominal aortic aneurysm and omega-3 polyunsaturated fatty acids: Mechanisms, animal models, and potential treatment. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2017, 118, 1–9.
- MILLER PE, Van Elswyk M, Alexander DD: ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa, ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico e pressão arterial: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *American Journal of Hypertension*, 2014; 27: 885–896.
- MINIHANE AM, Armah CK, Miles EA, Madden JM, Clark AB, Caslake MJ, Packard CJ, Kofler BM, Lietz G, Curtis PJ, Mathers JC, Williams CM, Calder PC: Consumo de óleo de peixe fornecendo quantidades de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico que pode ser obtido a partir da dieta reduz a pressão arterial em adultos com hipertensão sistólica: Uma análise retrospectiva. *Journal of Nutrition*, 2016; 146: 516–523.
- NICHOLS M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M: Doença cardiovascular na Europa 2014: Atualização epidemiológica. *European Heart Journal*, 2014; 35: 2929–2933.
- OH, D.Y.; Talukdar, S.; Bae, E.J.; Imamura, T.; Morinaga, H.; Fan, W.; Li, P.; Lu, W.J.; Watkins, S.M.; Olefsky, J.M. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 2010, 142, 687–698.
- ORTEGA R: Importância dos alimentos funcionais na dieta mediterrânea. *Saúde Pública Nutrientes*, 2006; 9: 1136–1140.
- PAN A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB. Ácido α -linolênico e risco de doença cardiovascular: uma revisão sistemática e meta-análise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 96: 1262-73.
- PEARSON, G.J.; Thanassoulis, G.; Anderson, T.J.; Barry, A.R.; Couture, P.; Dayan, N.; Francis, G.A.; Genest, J.; Gregoire, J.; Grover, S.; et al. Canadian 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021, 37, 1129–1150.
- PREDIMED: Ácido α -linolênico dietético, ácidos graxos ω -3 marinhos e mortalidade em uma população com alto consumo de peixe: Resultados do estudo PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED). *Journal of the American Heart Association*, 2016.
- RAFAEL, W.; Sordillo, LM Ácidos graxos poliinsaturados dietéticos e inflamação: O papel da biossíntese de fosfolípidios. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14, 21167-21188.
- ROSIEK, Anna; LEKSOWSKI, Krzysztof. The risk factors and prevention of cardiovascular disease: the importance of electrocardiogram in the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Therapeutics and clinical risk management*, v. 12, p. 1223, 2016.
- SALA-VILA, Aleix et al. Dietary α -linolenic acid, marine ω -3 fatty acids, and mortality in a population with high fish consumption: findings from the Prevención Con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. *Journal of the American Heart Association*, v. 5, n. 1, p. e002543, 2016.
- SERHAN, C.N.; Chiang, N.; Dalli, J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017.
- SKULAS-RAY AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Ácidos graxos ômega-3 para o manejo da hipertrigliceridemia: um conselho científico da American Heart Association. *Circulação* 2019; 140(14): e673 – 91. doi:10.1161/CIR.0000000000000709 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31422671>.
- STEWART, J.; Manmathan, G.; Wilkinson, P. Prevenção primária de doenças cardiovasculares: Uma revisão de orientação contemporânea e literatura. *JRSM Cardiovascular Disease*, 2017, 6, 2048004016687211.
- STRYJECKI, C.; Mutch, D.M. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011, 65, 285–297.
- SZAREK M, White HD, Schwartz GG et al. Alirocumab reduz o total de eventos cardiovasculares e fatais não fatais: o estudo ODYSSEY OUTCOMES. *Journal of the American College of Cardiology*. 5 de fevereiro de 2019; 73 (4):387–96. RESULTADOS DA ODYSSEY Comitês e Investigadores.
- TOQUETON, T. R., Silva, A. F., Lobato, M. S., Farias, M. G. B. de, Coelho, P. H. O. L., Takahashi, B. de L. F., Xavier, T. A. R., Vasconcelos, A. L. C., Moreno, M. E., Bretas, J. L., Rangel, L. F. S. S., Silva, L. D. D., Silva, F. P. Q. e, Toledo, C. de A. S., Corrêa, A. C. Q., Manica, F., Prudêncio, M. Álvares, Domingos, P. R., Gontijo, L. M., Magalhães, L. O., Ribeiro, C. M., Flores, J. L., Mouawad, I. H., Sales, F. de C. D., Santos, L. de S., Salvador, K. N., Sá, G. F. de, Moreira, F. V., & Alves, K. G. da C. (2022). Colicistite aguda alitiásica condutas que reduzem a taxa de internação em Terapia de Unidade Intensiva: uma revisão sistemática: Acute althiasic cholicistitis conducts that reduce the hospitalization rate in Intensive Unit Therapy: a systematic review. *Brazilian Journal of Development*, 8(9), 60842–60854. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n9-029>.
- TOSOLIS D, Plastiras A, Siasos G, Oikonomou E, Verveniotis A, Kokkou E, Maniatis K, Gouliopoulos N, Miliou A, Paraskevopoulos T, Stefanadis C: PUFAs ômega-3 melhoraram a função endotelial e a rigidez arterial com um efeito antiinflamatório paralelo em adultos com síndrome metabólica. *Atherosclerosis* 2014; 232: 10–16.
- VASCONCELOS, A. L. C., Toqueton, T. R., Xavier, T. A. R., Silva, F. P. Q. e, Pires, B. R., Takahashi, B. de L. F., Santos, L. de S., Moreira, F. V., Salvador, K. N., Sá, G. F. de, Carvalho, L. C. C. de, Candeloro, B. M., Filho, A. O. de M., Rocha, F. R., Custódio, P. da S., Campos, L. de S., Reis, H. M. F., Cunha, H. S. R. da, Copello, A. L., Xavier, L. F. de M., Pitanga, I. A., Neto, J. C. R., Nunes, J. E., Sales, F. de C. D., Reis, T. S., Silva, E. S. da, Rossetto, I. S., Marinho, P. F., Silva, Y. D. O., & Baldini, J. C. C. (2022). Condutas iniciais na Síndrome Coronariana aguda e seu desfecho sobre os quadros de Taquiarritmias: uma revisão sistemática com metanálise: Initial conducts in acute Coronary Syndrome and its outcome on Tachyarrhythmia frames: a systematic review with meta-analysis. *Brazilian Journal of Development*, 8(8), 59862–59874. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n8-323>.