

---

## SEMINÁRIO

# Ácidos Graxos n-3, n-6 e Prevenção de Doenças Cardiovasculares

---

**Comissão Organizadora**

Jayme Diament  
Marcelo Bertolami  
Max Grinberg  
Ari Timerman

**Convidados Internacionais**

K. C. Hayes  
Emilio Ros

**Convidados Nacionais**

Alvaro Avezum  
Ana Maria Lottenberg  
André Arpad Faludi  
Andrei Spósito  
Armênio Costa Guimarães  
Dikran Armaganijan  
Éder Quintão  
Emilio Moriguchi  
Francisco H. Fonseca  
Francisco M. Laurindo  
Gilson Soares Feitosa  
José Paulo Novazzi  
Luciana Uint  
Mauro Fisberg  
Michel Batlouni  
Miyoko Nakasato  
Neusa Forti  
Raul Maranhão  
Rosana Perin Costa  
Sergio Emanuel Kaiser  
Sergio Diogo Giannini  
Sueli Longo

**Editores**

Jayme Diament  
Marcelo Bertolami

**Correspondência**

Marcelo C. Bertolami  
Av. Sabiá, 667 – Apto. 141  
04515-001 – São Paulo, SP  
E-mail: bertolami@uol.com.br

---

# Sumário

<b>I - Editorial</b> .....	<b>4</b>
Comissão Organizadora	
<b>II - n-6 versus n-3 Fatty acid modulation of lipoprotein metabolism</b> .....	<b>5</b>
K. C. Hayes	
<b>III - Alimentos funcionales</b> .....	<b>11</b>
Emilio Ros	
<b>IV - Ácidos graxos n-3, n-6, inflamação e endotélio</b> .....	<b>14</b>
Francisco M. Laurindo, Francisco H. Fonseca, Luciana Uint	
<b>V - Aspectos epidemiológicos: estudos de observação</b> .....	<b>16</b>
Álvaro Avezum, Armênio C. Guimarães, Sérgio E. Kaiser	
<b>VI - Ácidos graxos n-3, n-6 e prevenção primária</b> .....	<b>17</b>
André A. Faludi, Dikran Armaganijan, Gilson Soares Feitosa, Neusa Forti	
<b>VII - Ácidos graxos n-3, n-6 e prevenção secundária</b> .....	<b>19</b>
Andrei Spósito, Sergio Diogo Giannini	
<b>VIII - Ácidos graxos n-3, n-6 e coagulação</b> .....	<b>20</b>
José Paulo Novazzi, Raul Maranhão	
<b>IX - Ácidos graxos n-3 e n-6: outros efeitos e efeitos adversos</b> .....	<b>21</b>
Emílio Moriguchi, Michel Batlouni	
<b>X - Alimentação e ácidos graxos n-3, n-6</b> .....	<b>22</b>
Sueli Longo, Miyoko Nakasato, Rosana Perin Costa, Ana Maria Lottenberg, Mauro Fisberg, Eder Quintão	
<b>XI - Considerações finais</b> .....	<b>24</b>
Jayme Diament, Marcelo Bertolami	

---

## I - Editorial

A doença cardiovascular destaca-se pelo importante papel que desempenha na morbidade e mortalidade do mundo ocidental. Apesar de todas as conquistas que têm sido obtidas na terapêutica dessa doença, fica claro que a prevenção é primordial para seu controle. A implementação dos denominados alimentos funcionais tem sido tendência internacional, por permitir a adição de nutrientes capazes de prevenir doenças. Nesse sentido foi levado a efeito este seminário, que arrola as principais evidências disponíveis na literatura.

Desde os trabalhos pioneiros que avaliaram, por um lado, populações de esquimós que têm como base da alimentação os produtos marinhos e, por outro, populações que consomem a “dieta Mediterrânea”, ambas apresentando reduzidas morbidade e mortalidade cardiovasculares, vêm sendo estudados intensamente os ácidos graxos n-3. Entre os vários tópicos avaliados incluem-se desde a implementação do consumo de alimentos que contêm naturalmente esses ácidos graxos, como peixes, vegetais e frutas, até a prescrição como “medicamentos”, em geral contendo doses mais elevadas dos mesmos que as fontes naturais. Mais recentemente, com a introdução dos alimentos funcionais as atenções têm se voltado para essa possível forma de aumento do consumo dos ácidos graxos n-3.

As indústrias de alimentação, seguindo essa linha,

rapidamente lançaram produtos no mercado. Diante disso, surgiu a necessidade de adequar a veiculação desses produtos à realidade científica, diante dos dados disponíveis. Surgiu a idéia da realização de um seminário, com a participação de personalidades representativas do mundo científico nesta área, a fim de discutir todas as evidências disponíveis sobre esses ácidos graxos, sob a coordenação da SBC/FUNCOR e da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SBC/SOCESP). Tal reunião permitiu ampla discussão entre os participantes e gerou as fontes para a redação deste documento que ora é divulgado. Quem tiver interesse no assunto verificará que diferentes aspectos foram abrangidos, permitindo opiniões isentas de ânimo face à introdução desses produtos no mercado.

Mais uma vez agradecemos a todos que tornaram possível este seminário e aos participantes, internacionais e nacionais, que possibilitaram a concretização deste documento.

Esperamos que a finalidade maior deste, que foi a de arrolar as evidências e colocá-las de modo prático para a implementação no dia a dia de cada um de nós, tenha sido alcançada. Longe de ser um consenso, mas na verdade uma tentativa de diretrizes atuais, este documento pretende permitir ao leitor um posicionamento de acordo com os dados científicos ora existentes.

*Comissão Organizadora*

## II - n-6 Versus n-3 Fatty Acid Modulation of Lipoprotein Metabolism

K.C. Hayes, DVM, Ph.D.

Foster Biomedical Research Laboratory University, Waltham, MA 02454

Both 18:2n6 and 18:3n3 fatty acids contribute to lowering total cholesterol and LDL-C if an individual is below their polyunsaturated fatty acid threshold requirement. Generally speaking, the appropriate intake of 18:2n6 at or near the 18:2 requirement facilitates lipoprotein metabolism by reducing LDL and increasing HDL, if either lipoprotein fraction was not being metabolized at maximal efficiency at the time of intervention. At high intake of 18:2n6 (>20% energy) HDL-C also becomes depressed as very low density lipoprotein output decreases and HDL-C removal increases via enhanced activity of hepatic triglyceride lipase and hepatic scavenger receptor-B1 receptors. The main effect of n3 highly unsaturated fatty acids at moderately high levels is to depress plasma triglyceride and postprandial lipemia via depressed output of very low density lipoprotein and chylomicrons, respectively. In humans, n3 highly unsaturated fatty acids typically increase LDL-C slightly, whereas HDL-C remains largely unchanged.

### Introduction

The cholesterol-lowering effect of dietary polyunsaturated fatty acids has been appreciated for many years. The mechanisms for reducing total cholesterol as constituted by the various lipoproteins, are not fully understood, but the process undoubtedly has many facets affecting both production and clearance of all three lipoprotein classes.

To better understand the complex relationship between dietary fatty acids and lipoprotein metabolism, particularly related to polyunsaturated fatty acid intake, it is helpful to review the overall impact of the various classes of fatty acids in coronary heart disease risk. In large part this coronary heart disease risk derives from the association between total plasma cholesterol, particularly LDL and HDL, and the atherogenic process.

### Polyunsaturated fatty acids reduce coronary heart disease

The largest set of epidemiological data that illustrates this point derives from the Nurses Health Study where 90,000 nurses were followed for 14 years. Figures 1 and 2 summarize the relationship between classes of fatty acids consumed and the relative risk for coronary heart disease over these years. The first figure describes total coronary he-

art disease risk contributed by each fatty acid class (2.8% energy from *trans*, 12% energy from saturates, 13% energy from monounsaturates, and 7% energy from polyunsaturates) incorporated in a typical US diet having 35% energy as fat. The total risk for this typical fat was calculated to be +68% more than a hypothetical diet based on equivalent carbohydrate intake, ie. The simple substitution of the average US fat for carbohydrate. Both *trans* and saturated fats were found to increase risk, while monounsaturates and polyunsaturates reduced it. Figure 2 is even more revealing because it describes the equivalent risk contributed by 1% en from each fat class. It is remarkable that *trans* fat, gram for gram, exerts almost 15x the risk of an equivalent 1% energy from saturated fats. Monounsaturates appear to reduce risk about half as effectively as polyunsaturates and equal to the collective increase from all types of saturated fats, primarily because monounsaturates lack 12:0+14:0 saturated fatty acids and generally contain some polyunsaturated fatty acids.

Similarly, before examining polyunsaturated fatty aci-

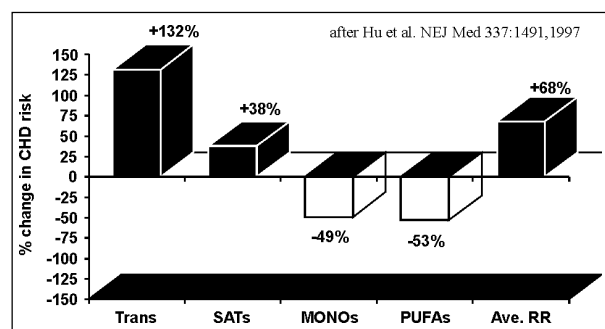


Fig. 1 - Depicts the relative risk for CHD derived from the typical American fat intake compared to a carbohydrate diet. The total contribution from the four classes of dietary fats assumes 35% calories from fat.

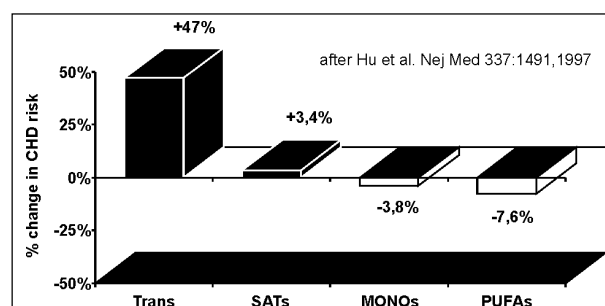


Fig. 2 - Compares the relative CHD risk for each 1% calories contributed by each class of fat as compared to equal calories from carbohydrate.

ds individually, it is instructive to consider the atherogenic potential of dietary fats having various degrees of fatty acid saturation, with emphasis on the protective effect of polyunsaturated fatty acids. This is conveniently accomplished by examining lipoprotein profiles and associated arterial cholesterol deposition. In most animal models the fatty acid effect is often complicated by excessive intake of dietary cholesterol that masks the true fatty acid effect. However, a recent study utilized gene-modified mice to circumvent the dietary cholesterol issue by directly comparing fats of different saturation for their effect on atherosclerosis. Dietary cholesterol was not required to artificially boost total cholesterol and LDL-C because these mice lacked LDL receptor activity, and the human apoB100 gene was inserted in their livers. These two gene modifications readily accentuated the fatty acid impact on LDL production, which exerts the major fatty acid influence on the circulating LDL level. Recall that LDL-C concentration and size represent the main lipoprotein risk factor for atherosclerosis and that LDL concentration in plasma reflects the balance between production and clearance. Clearance was not a variable here because LDL receptors were absent, impairing LDL removal in all mice.

Figure 3 summarizes the results from these mice and reveals the superior potential of fish oil and safflower oil to reduce both LDL-C and total plasma cholesterol, as well as aortic cholesterol deposition, relative to olive oil and palm oil. The last two oils were equivalent and superior to partially-hydrogenated soybean oil containing *trans* fatty acids, which was significantly worse than all other oils for both categories of lipoprotein response and atherosclerosis. Unfortunately, mice under these conditions have exhausted their HDL pool, so the overall pattern of lipoprotein effects is not exactly relevant to humans. However, note the marked decrease in very low density lipoprotein-C

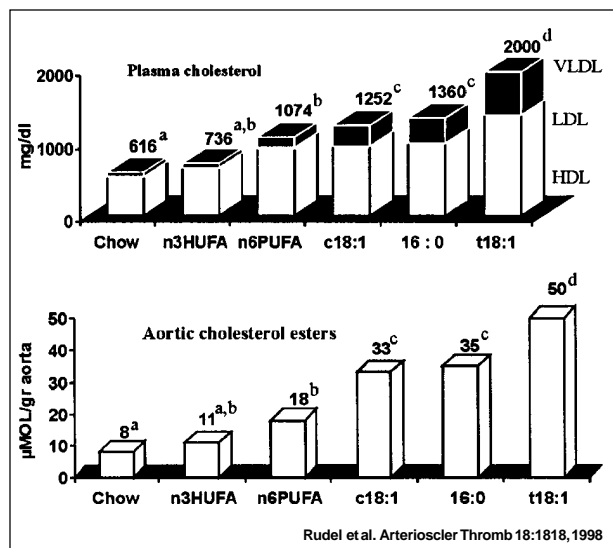


Fig. 3 - Depicts the plasma and aorta cholesterol response to dietary fat in gene-modified mice. The key fatty acid contribution for fish oil, safflower oil, canola oil, palm oil, and partially hydrogenated soybean oil is emphasized. Means with different superscripts are significant.

(decreased triglyceride output) attributable to n3 highly unsaturated fatty acids from fish oil, and to a lesser extent to n6 polyunsaturated fatty acids in safflower oil. By contrast, a major effect of *trans* fatty acids appeared to be a marked increase in very low density lipoprotein output or decreased triglyceride clearance, factors also implicated in the gerbil response to *trans*.

### Fatty acids, total cholesterol, and the lipoprotein profile

Before we conclude that n3s exert different or similar lipoprotein effects as n6 fatty acids, it is helpful to consider an overview of fats (and their fatty acids) on plasma cholesterol and the lipoprotein response. Figure 4 provides a general summary of the relative potency of dietary fatty acids on total cholesterol as derived from human and animal studies where fatty acid intake was carefully documented. In humans the bulk of the dietary fat effect is on LDL-C, with lesser mass changes in very low density lipoprotein-C and HDL-C. Note that the response to 18:2 can vary appreciably, with added increments of 1% energy having almost no effect to as much as -4mg/dl lowering of total cholesterol. The reason for this variation in the response to 18:2 reflects the fact that the polyunsaturated fatty acid consumed determines the "setpoint" for the lipoprotein profile, which, in turn, influences how any given individual will respond to dietary fat.

A practical example of the effect of different lipoprotein setpoints on the response to 18:2 relative to other fatty acids in Benedictine nuns is provided by Baudet et al as depicted in Figure 5. This study was unique because it compared fats of different saturation in both normolipemic and hyperlipemic individuals. The main fatty acid comparisons ( in these diets

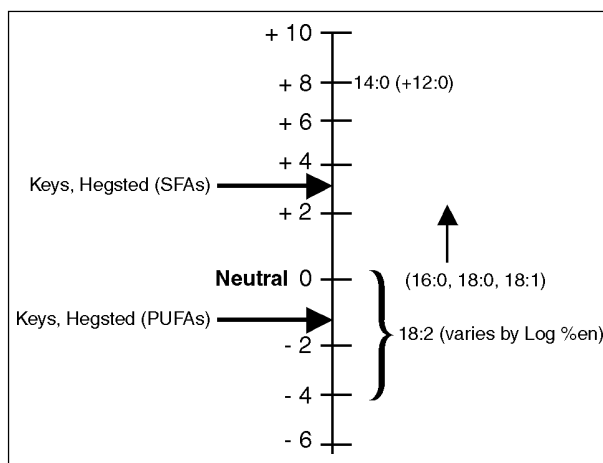


Fig. 4 - Highlights the putative cholesterol response (in mg/dl) to each 1% en from individual dietary fatty acids during low-cholesterol diets. The historical, collective lumping of fatty acid classes by Keys and Hegsted is indicated as +2.7 for saturated fatty acids and -1.6 for polyunsaturated fatty acids. Our version emphasizes the separation in saturated fatty acids (keying on 14:0 in certain saturated fats) and the variable response to 18:2. These fatty acid relationships can be estimated for any given dietary fat composition with the equation: total cholesterol = 8x14:0%en, the log function indicating that the 18:2 response is nonlinear. The arrow above 16:0 reflects the fact that it can become cholesterol-raising during high cholesterol intake or in person with an elevated lipoprotein profile.

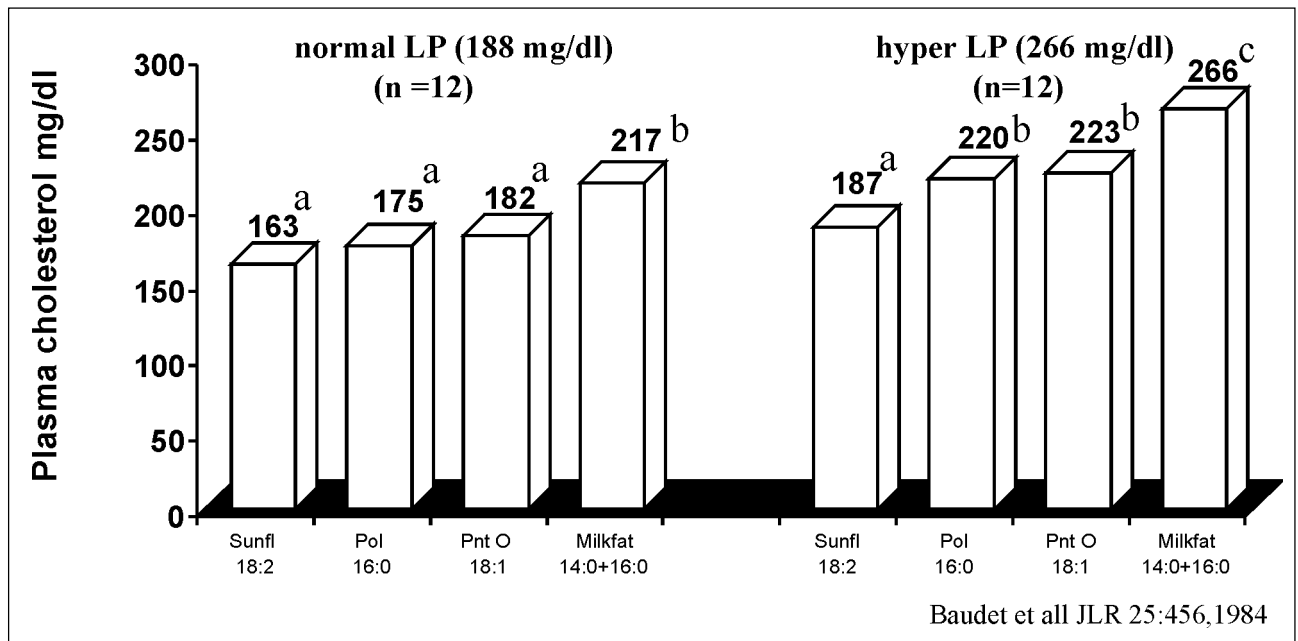


Fig. 5 - Plasma cholesterol was affected differently by fats (fatty acids) in Benedictine nuns experiencing normal or elevated lipoprotein profiles (setpoints) at the time of intervention.

providing 30% energy from fat) emphasize exchanges between 20% energy as 18:2 (sunflower oil), 12% energy as 16:0 (palm olein), 18% energy as 18:1 (peanut oil), and 20% energy as 12:0+14:0+16:0 (milk fat). Recall that milkfat not only contains excess saturated fatty acids, but it also is severely lacking in 18:2 (only 1% en from polyunsaturated fatty acid).

The response to the above fats is informative because the normolipemic women revealed no significant differences in their total cholesterol response between 18:2, 16:0, and 18:1-rich fats, with only the 14:0-rich+18:2-poor milkfat raising total cholesterol and LDL-C appreciably. By contrast, the hypercholesterolemic nuns revealed a significant decline in total cholesterol from baseline during 18:2 intake, while the total cholesterol responses to 16:0 and 18:1 were equally reduced and higher than 18:2, but still significantly below the 14:0-rich+18:2-poor milkfat, which showed no improvement from baseline. This implies that individuals are sensitive or not to fatty acids in the diet depending on their requirement for 18:2 at the time of challenge. Thus, the women with a normal lipoprotein profile (normal setpoint) decreased their baseline total cholesterol only 1mg/dl for each 1% energy derived from 18:2, whereas the subjects with a hyper setpoint decreased total cholesterol about -4mg/dl for each 1% energy from 18:2. In both settings (where diet cholesterol was low) 16:0 and 18:1 were neutral and equal. Because the palm olein and peanut oil also provided more 18:2 than the traditional diet consumed by these Benedictine nuns, total cholesterol tended to be lower than baseline in both these groups even though 16:0 or 18:1 were dominant, albeit neutral. Thus, it is much more revealing to focus initially on polyunsaturated fatty acid intake than either the saturated fatty acids or monounsaturated fatty acids, but ultimately all three fatty acid classes must be considered together to predict the total cholesterol response to fat.

Other human studies have subsequently revealed the same result, ie. that the setpoint or lipoprotein profile at the time of intervention greatly influences the ultimate response to dietary fat saturation and its overall fatty acid profile.

Figure 6 summarizes the above concept in its simplest form. Here, the rise in LDL-C induced by dietary fat in humans is described as a function of two or more dietary fatty acids, with the intake of 18:2 being most critical because it dictates “the threshold” of responsiveness to the other fatty acids present in the diet. The idea is that any individual or population has a dietary requirement (threshold) for 18:2 that is determined by the “stress” on lipoprotein metabolism at the time of intervention. Some people need more 18:2, some less, to meet their specific needs. When below your personal threshold for 18:2, one is extremely vulnerable to raising total cholesterol (LDL-C) during the consumption of certain saturated fatty acids, even monounsaturated fatty acids, when these other fatty acids are included in the diet. This sensitivity to other fatty acids is especially true for 14:0-rich fats, in part because they contribute almost no 18:2 of their own, thereby increasing the risk that the individual will fall below threshold. On the other hand, the model suggests that once above the 18:2 requirement, other fatty

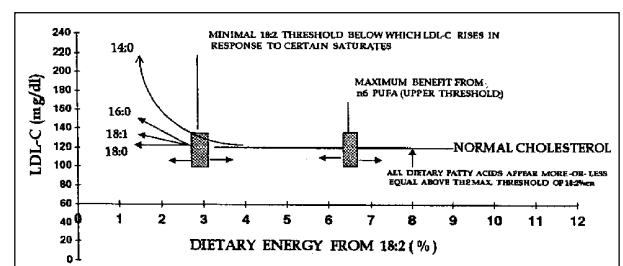


Fig. 6 - Putative relationship between the dietary 18:2 threshold and LDL-C in humans.

acids exert minimal impact on plasma LDL (and total cholesterol). This, in essence, is what the Baudet data (Figure 5) teach, and it represents the critical message of this review, ie. because dietary fatty acids are so interrelated, one cannot discuss the effect of a single class, eg. polyunsaturated fatty acids, on the lipoprotein response without simultaneously considering the other fatty acids present, eg. saturated fatty acids and monounsaturated fatty acids, because other fatty acids indirectly influence the amount of 18:2 needed to maintain normal lipoprotein metabolism.

A recent report of 25 year mortality data from The Seven Countries Study highlights several of the points just made. Using dietary fatty acid profiles of reconstituted diets based on those consumed during the original period of induction into the study, the authors assessed the 25yr coronary heart disease percent mortality as a function of fat (fatty acid) intake. Using their published data, coronary heart di-

sease mortality was plotted as a function of the dietary polyunsaturated fatty acids/12:0+14:0 fatty acid ratio (Figure 7). Similar to the model in Figure 6, this fatty acid relationship revealed a nonlinear curve that explains 50% of the variation in coronary heart disease mortality between countries.

Can this scenario of fatty acid relatedness be applied to specific clinical studies in humans? In fact, the balance between dietary fatty acids becomes critical when attempting to generate the lowest total cholesterol and LDL/HDL ratio. One illustrative experiment, where dietary fatty acid intake was exquisitely controlled, applied AHA and NCEP dietary guidelines to assess the effectiveness of lowering total cholesterol and the LDL/HDL ratio by removing dietary saturated fatty acids. In this case the focus was exclusively on saturated fatty acids, as the objective was to decrease total fat from 35%en to 25%en by stepwise removal of saturated fatty acids while maintaining the % energy from monounsaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids at constant intakes. As seen in Figure 8, this decrease in saturated fatty acids eliminated most of the 12:0+14:0-fat and decreased total cholesterol, LDL-C, and HDL-C proportionately in a stepwise fashion such that an overall decrease in lipoprotein cholesterol of about 10% was achieved as the dietary P/S ratio steadily increased from 0.4 to 1.2. Although the decline in LDL-C was laudable, it would have been better if HDL-C had been sustained as LDL-C declined. The question is what role, if any, did polyunsaturated fatty acids play in this response?

In partial answer to the question, it is noteworthy that a more favorable result, ie. decreasing the LDL/HDL ratio along with total cholesterol, was achieved by Schwandt et

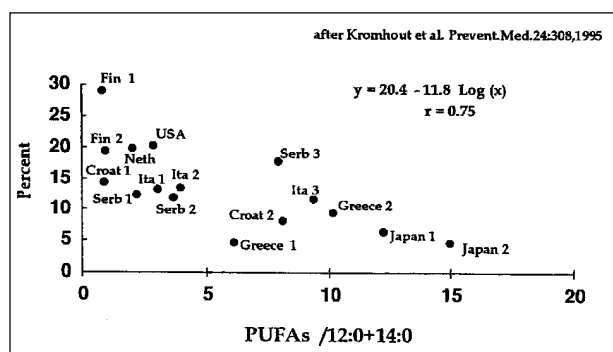


Fig. 7 - Percent CHD mortality data from The Seven Countries Study appears highly related to the fatty acid ratio of 18:2/12:0+14:0 in the original diets.

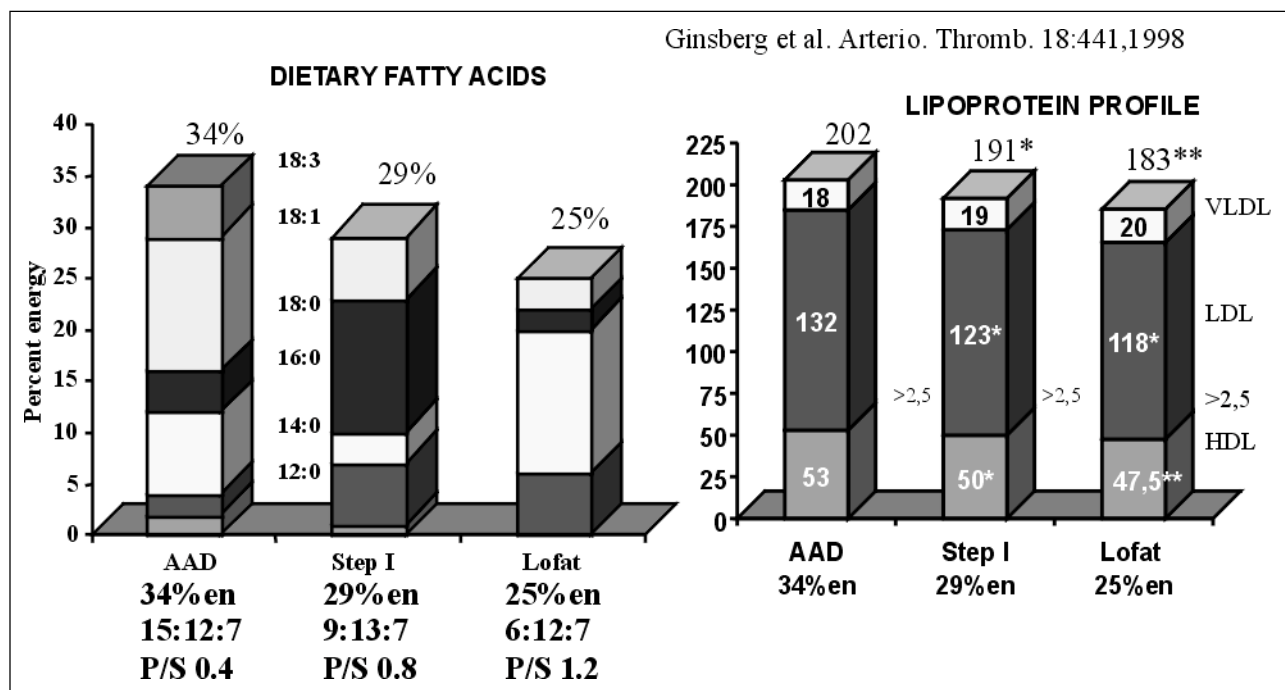


Fig. 8 - Stepwise removal of saturated fatty acids from 35%en total fat (S:M:P of 15:12:7) to 25%en (S:M:P of 6:12:7) decreased total cholesterol by lowering both LDL and HDL fractions so that the LDL/HDL ratio (>2.5) was unchanged between diet periods AAD = Average American Diet.



al without altering total fat intake. In essence, these investigators found that simply rebalancing the fatty acid classes while maintaining fat intake at 37% en, lowered LDL-C by 14% while sustaining HDL-C (Figure 9). Thus, an S:M:P imbalance in % energy of 18:13:6, with a P/S ratio of 0.3 was corrected to 12:12:12, and a P/S of 1.0, with great success. In fact, the decreases in both total cholesterol and LDL-C were comparable to subjects studied by Ginsberg et al, but HDL-C was sustained. A possible explanation for the negative effect on HDL in the Ginsberg study may be that a diet too high in polyunsaturated fatty acid relative to saturated fatty acid (especially if saturated fatty acids are low) enhances LDLr activity and reduces LDL production (decreasing LDL-C), even as it increases scavenger receptor-B1 receptors and hepatic HDL binding activity (decreasing HDL-C). The data of Schwandt et al<sup>15</sup> suggest that a strategic balance exists between fatty acids whereby the LDL decline can be maximized by 18:2, while saturated fatty acids can minimize hepatic scavenger receptor-B1 receptor and triglyceride lipase activities to sustain plasma HDL.

Sundram et al, further examined the concept of fatty acid balance and observed that a 10:13:8 ratio in dietary S:M:P at 30% energy from fat generated the best LDL/HDL ratio (Figure 10). This balancing of dietary fatty acids did not further lower total cholesterol or LDL-C, but did increase HDL-C by 15%. The failure to reduce total cholesterol may reflect the normal lipoprotein profile at the outset in these subjects with total cholesterol of 175mg/dl and LDL-C of 100mg/dl.

With these observations in mind, we used cebus monkeys to explore the possibility of fine-tuning the dietary fatty acid balance to enhance the lipoprotein profile. Mimicking the Ginsberg design, dietary saturated fatty acids were removed in a similar stepwise fashion from the Ave Am Diet (35% energy, 500mg/day cholesterol) to a Step II Diet (25% energy, 200mg/day cholesterol) (Figure 11). The relative decreases in total cholesterol, LDL-C, and HDL-C in these monkeys were remarkably similar to the human data. However, after completing the 6 wk Step II Diet period with an imbalance in the

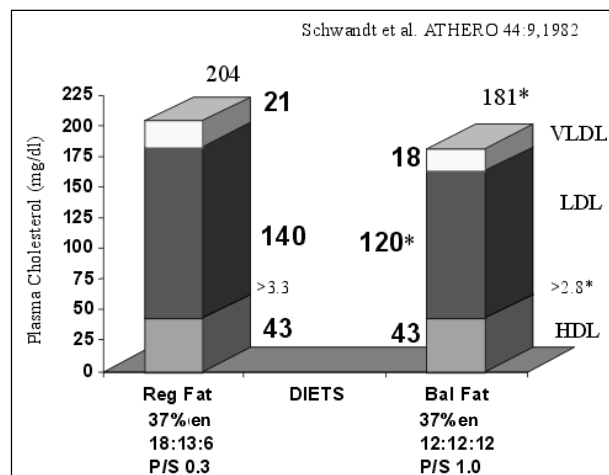


Fig. 9 - Simply rebalancing the S:M:P ratio at 37% en lowered total cholesterol as effectively as the approach on Figure 8, but the LDL/HDL ratio was substantially improved because the dietary P/S ratio was not distorted in favor of polyunsaturated fatty acids.

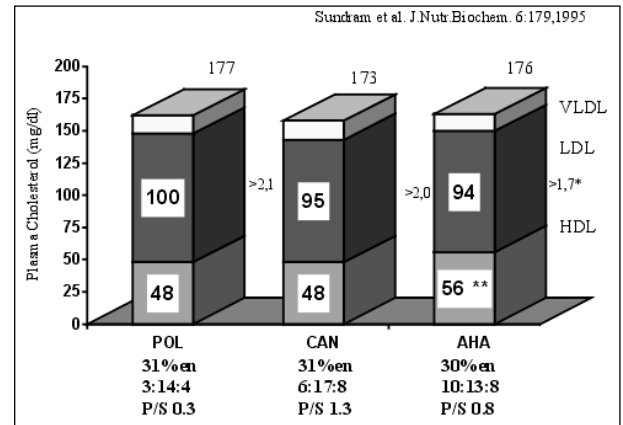


Fig. 10 - Rebalancing the dietary S:M:P ratio close to 10:10:10 improved the LDL/HDL ratio in normolipemic subjects, even though total cholesterol was unchanged. POL= palm oil; CAN= Canola oil; AHA= American Heart Association Diet.

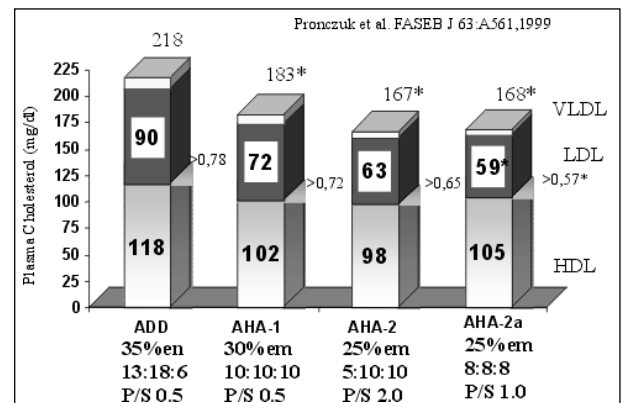


Fig. 11 - Stepwise reduction of dietary saturated fatty acids in cebus monkeys improved total cholesterol, but rebalancing the S:M:P ratio of the Step II diet to 8:8:8 improved the LDL/HDL ratio.

S:M:P ratio, the fatty acid intake was rebalanced by blending fats to produce an 8:8:8 ratio in S:M:P. The result produced no change in total cholesterol, but the LDL/HDL ratio improved because LDL slightly decreased as HDL rose 7%, not unlike the human results of Sundram et al.

These empirical results suggest that the “metabolic tension” between saturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids is an important determinant of the LDL/HDL ratio. Furthermore, in addition to the total fat intake, the absolute intakes of 18:2 and saturated fatty acids have a critical bearing on the total plasma cholesterol, such that reducing only saturated fatty acids increases the P/S ratio of the diet and decreases total cholesterol, LDL-C as well as HDL-C if the fatty acid balance becomes overly distorted.

### n-6 vs n-3 balance and lipoproteins

From the above emphasis on the primary role of polyunsaturated fatty acids in lipoprotein metabolism, the question arises as to the relative importance of n6 vs n3 FAs in this process. Within the normal range of intake for these two polyunsaturated fatty acids types, there appears to be no

apparent impact of the n3 fatty acids on the dominant role played by the more abundant 18:2n6. For example, exchange of half the 7% en from polyunsaturated fatty acids between 18:2n6 and 18:3n3 had no effect on human lipoproteins. Thus, under normal circumstances 18:2n6 dictates the polyunsaturated fatty acid effect on lipoprotein metabolism.

This conclusion also was demonstrated by Sanders et al, who fed human subjects diets in which 2% energy was exchanged between n6 and n3 highly unsaturated fatty acids within a total pool of 6% energy from all polyunsaturates. The exchange did not alter total cholesterol or the LDL/HDL ratio (Figure 12).

A summary of the literature reports describing studies where fish oil or 18:3n3 replaced other unsaturated fat (mostly olive oil) was generated by Harris, who included 36 crossover studies for their impact on lipoproteins (Table I). As generally agreed, the data indicate that 18:3n3 was similar to 18:2n6, whereas fish oil n3 highly unsaturated fatty acids exert their main effect in humans by lowering triglycerides without having much effect on total cholesterol, LDL, or HDL. The triglyceride lowering reflects the ability of highly unsaturated fatty acids to depress hepatic triglyceride se-

cretion as very low density lipoprotein, interfering with triglyceride and very low density lipoprotein formation in hepatocytes by disrupting apoB assembly. In theory, the decrease in very low density lipoprotein output should ultimately decrease LDL formation. The reason that LDL-C does not typically decrease with n3 highly unsaturated fatty acid consumption would appear to be related to the measured depression in LDL receptor activity induced by these fatty acids when consumed in atypical amounts, eg. 10 grams per day. Thus, the decrease in LDL formation, coupled with a decrease in LDL clearance, combine to leave LDL-C relatively unchanged, or even slightly elevated.

When total polyunsaturated fatty acid intake is limited and close to the "threshold requirement for 18:2", appreciable substitution with 18:3n3 may even have a negative effect on HDL-C, especially if HDL is the predominant lipoprotein. This result was encountered in cebus monkeys receiving only 4% energy as polyunsaturated fatty acid in a diet with 30% en as fat rich in 12:0+14:0 saturated fatty acids (ie. stressing the lipoprotein setpoint). When one-third of the polyunsaturated fatty acid was shifted to 18:3n3 from flaxseed oil, total cholesterol decreased 10%, with the total decrease derived from the HDL-C pool. This had a major detrimental effect on the LDL/HDL ratio, increasing it 10% (Figure 13). This observation would support the notion that n3 fatty acids can depress very low density lipoprotein output to result in decreased HDL formation associated with a reduced pool of very low density lipoprotein for catabolism.

Although the focus of this review has been to emphasize the nature of the lipoprotein changes associated with polyunsaturated fatty acid intake, where n6 polyunsaturated fatty acid normally reigns supreme, the major impact of n3 highly unsaturated fatty acids on atherogenic risk undoubtedly reflects their ability to stabilize cardiac rhythm and reduce thrombosis, while enhancing fibrinolysis. By way of example, it was recently shown in a large clinical intervention trial with patients recently recovering from myocardial infarction that the cardioprotective effects in n3 highly unsaturated fatty acids can substantially improve their ability to avoid subsequent adverse coronary heart disease events.

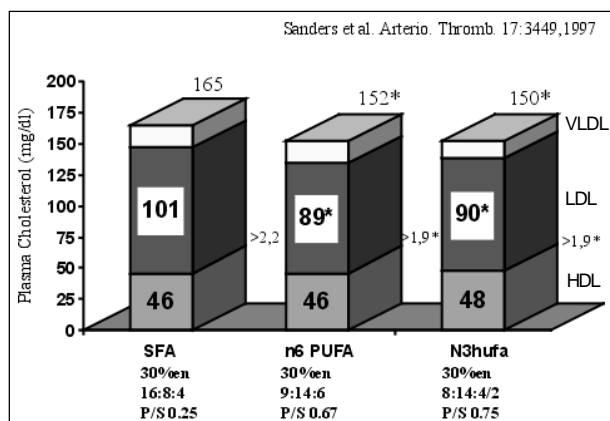


Fig. 12 - Exchanging 2% en from 18:2n6 with n3 highly unsaturated fatty acids (EPA & DHA) had no effect in total cholesterol or the LDL/HDL ratio in humans.

Table I - Human crossover studies of fish oil vs control oil, each relative to baseline lipid values		
Criteria	Baseline triglyceride	
	<180mg/dl	>180mg/dl
Data sets	16	20
Subjects	281	254
Total cholesterol		
Control oil	-1	-1
Fish oil	0	-2
LDL-C		
Control oil	-2	-1
Fish oil	+2	+12
HDL-C		
Control oil	+1	+4
Fish oil	+4	+5
TGs		
Control oil	0	+2
Fish oil	-25	-32

Harris AJCN 1997; 65: 1645s.

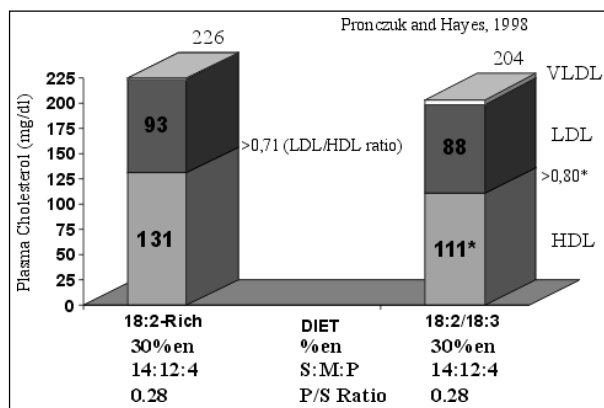


Fig. 13 - Replacing one-third of 4% en from 18:2n6 with 18:3:n3 had a detrimental impact on HDL-C in cebus monkeys.

## References suggested

- Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965; 17: 281-95.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-9.
- Rudel LL, Kelley K, Sawyer JK, Shah R, Wilson MD. Dietary monounsaturated fatty acids promote aortic atherosclerosis in LDL receptor-null, human ApoB100-overexpressing transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1818-27.
- Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 441-9.
- Wilkinson J, Higgins JA, Fitzsimmons C, Bowyer DE. Dietary fish oils modify the assembly of VLDL and expression of the LDL receptor in rabbit liver. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1490-7.
- Hajri T, Khosla P, Pronczuk A, Hayes KC. Myristic acid-rich fat raises plasma LDL by stimulating LDL production without affecting fractional clearance in gerbils fed a cholesterol-free diet. *J Nutr* 1998; 128: 477-84.
- Hayes KC. Saturated fats and blood lipids: new slant on an old story. *Can J Cardiol* 1995; 11(suppl G): 39G-46G.
- Baudet MF, Dacht C, Lasserre M, Esteva O, Jacotot B. Related modification in the composition and metabolic properties of human low density and high density lipoproteins by different dietary fats. *J Lipid Res* 1984; 25: 456-68.
- Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194-202.
- Cuesta C, Rodenas S, Merinero MC, Rodriguez-Gil S, Sanchez-Muniz FJ. Lipoprotein profiles and serum peroxide levels of aged women consuming palmolein or oleic acid-rich sunflower oil diets. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 675-83.
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995; 24: 308-15.
- Schwandt P, Janetschek P, Weisweiler P. High density lipoproteins unaffected by dietary fat modification. *Atherosclerosis* 1982; 44: 9-17.
- Spady DK, Kearney DM, Hobbs HH. Polyunsaturated fatty acids up-regulate hepatic scavenger receptor B1 (SR-BI) expression and HDL cholesterol ester uptake in the hamster. *J Lipid Res* 1999; 40: 1384-94.
- Lindsey S, Pronczuk A, Hayes KC. Low density lipoprotein from humans supplemented with n-3 fatty acids depresses both LDL receptor activity and LDLr mRNA abundance in HepG2 cells. *J Lipid Res* 1992; 33: 647-58.
- Pang D, Allman-Farinelli MA, Wong T, Barnes R, Kingham KM. Replacement of linoleic acid with alpha-linolenic acid does not alter blood lipids in normolipidemic men. *Br J Nutr* 1998; 80: 163-7.
- Sanders K, Johnson L, O'Dea K, Sinclair AJ. The effect of dietary fat level and quality on plasma lipoprotein lipids and plasma fatty acids in normocholesterolemic subjects. *Lipids* 1994; 29: 129-38.
- Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5 Suppl): 1645S-54S.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 447-55.

## III - Alimentos Funcionales

Emilio Ros

Sección de Lípidos, Servicio de Nutrición & Dietética, Hospital Clínic Universidad de Barcelona, España

Los alimentos funcionales o “nutracéuticos” son productos alimentarios naturales o elaborados que proporcionan un beneficio más allá del olor, sabor, textura o valor nutricional, y que afectan funciones fisiológicas de un modo mensurable en términos de prevención de enfermedad o promoción de la salud. Los alimentos funcionales contienen uno o más componentes (que pueden ser o no ser nutrientes, pero siempre son componentes naturales de los alimentos que pueden estar presentes en el alimento natural o haber sido añadidos por fortificación) que afectan positivamente determinadas funciones del organismo. Esa definición incluye alimentos de los cuales se han eliminado en el proceso de elaboración uno o más componentes potencialmente nocivos. Actualmente, los alimentos de diseño, naturales o elaborados, son las dianas principales de la investigación de la industria alimentaria que lenta pero irremediamente hacen acto de presencia en los estantes de los supermercados de todo el mundo. Los alimentos funcionales, sea diseñados por la naturaleza o por la industria humana, que influyen favorablemente el perfil lipídico, proporcionan una defensa contra el estrés oxidativo y/o mejoran el perfil de riesgo cardiovascular comprenden vegetales desprovistos de grasa como los tomates, el maíz o los cítricos, que son ricos en carotenoides antioxidantes, y las hierbas aromáticas y el ajo, que contienen abundantes

compuestos fitoquímicos también con propiedades antioxidantes. Muchos productos vegetales ricos en fibra, de modo natural o por fortificación, son funcionales para el riesgo cardiovascular debido al efecto beneficioso que un alto consumo de fibra tiene sobre la colesterolemia y el metabolismo posprandial de la glucosa. Las legumbres son ricas en fibra, pero también se consideran alimentos funcionales porque contienen cantidades apreciables de moléculas de tipo esteroide que se absorben mal en el intestino, como el beta-sitosterol, e inhiben la absorción de colesterol por competición con la solubilización micelar en el lumen intestinal. Este principio se ha utilizado recientemente para diseñar grasas “nutracéuticas” como margarinas y aliños para ensalada que contienen esteroles, como el sitostanol y otros estanoles, cuyo efecto de reducción del colesterol es apropiado para intervención a nivel de la población general. También hay productos vegetales ricos en grasa que pueden considerarse funcionales, como los frutos secos y la mayoría de aceites, con un alto contenido en ácidos grasos insaturados y vitamina E. Debe destacarse que, cuando se intercambian por otras grasas, los frutos secos tienen un efecto reductor del colesterol que va más allá del atribuible a su composición en ácidos grasos. Los alimentos ricos en ácido alfa-linolénico, como las nueces y algunos aceites (lino, soja y colza) merecen una atención especial, pues ese

ácido graso n-3 puede prevenir la muerte cardíaca a través de sus propiedades antiarrítmicos. Se cree que otros ácidos grasos muy insaturados del pescado y animales marinos (ácidos grasos n-3 de origen marino) comparten los efectos beneficiosos cardioprotectores del ácido alfa-linolénico, además de influenciar favorablemente la trigliceridemia, por lo que el pescado puede considerarse como otro alimento funcional. Ejemplos adicionales de alimentos funcionales que son consumidos por segmentos importantes de la población general son la leche y otros productos lácteos con modificaciones cuali o cuantitativas de su contenido graso (como la leche desnatada o la enriquecida con ácido oleico o ácidos grasos n-3), los cereales fortificados con ácido fólico con la intención de prevenir defectos neurológicos del feto o reducir las cifras plasmáticas de homocisteína en adultos, y los sustitutos inabsorbibles de las grasas como el poliéster de sacarosa (olestra), que se emplea como aceite acalórico en fritos comerciales para minimizar el ingreso de energía. Factores como un aumento de la demanda de mejor salud y calidad de vida por parte de los consumidores, los avances tecnológicos en la agricultura y la industria alimentaria, la demostración día a día de su inocuidad y efectos beneficiosos, y una creciente legislación al respecto están moldeando una nueva era en ciencias de la nutrición, en la que los alimentos se van a escoger para promover una mejor salud más que para sobrevivir, satisfacer el hambre, evitar efectos adversos o mantener la salud.

**Los AGP n-3 previenen la cardiopatía isquémica**

- Antiarrítmicos (↓ taquicardia y fibrilación ventricular)
- Precursores de eicosanoides vasodilatadores y antiagregantes plaquetares
- Antiinflamatorios
- ↓ síntesis citoquinas y mitógenos
- Estimulación NO – mejora función endotelial
- Antitrombóticos
- Hipolipemiantes: ↓ TG, VLDL y lipemia postprandial
- Inhiben la aterosclerosis

**Proporción de AGP en la dieta**

	Cociente n-6:n-3
<b>Dieta Occidental</b>	<b>10:1</b>
<b>Dieta Japonesa</b>	<b>5:1</b>
<b>Idónea *</b>	<b>2,3:1</b>
<b>Estudio de Lyon</b>	<b>3,5:1</b>
<b>Estudio nueces de Barcelona</b>	<b>4,3:1</b>

\* Para maximizar la conversión de ácido ω-3-linolénico en EPA y DHA

**Alimentos funcionales con AGP n-3**

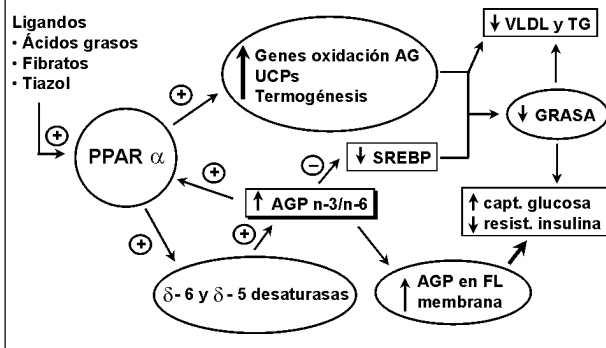
**Naturales (ALA)**

- Aceite de lino
- Aceites de soja y colza
- Nueces
- Verdolaga

**Naturales (EPA + DHA)**

- Aceite de hígado de bacalao
- Aceite de salmón
- Pescado y marisco

**AGP n-3 y metabolismo energético**



**Alimentos funcionales con AGP n-3**

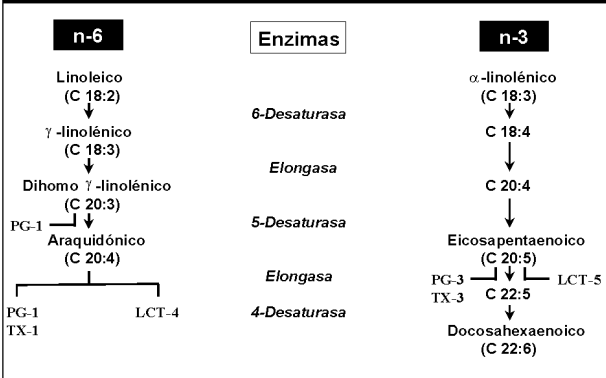
**Modificados (ALA)**

- Productos de bollería hechos con harina de semillas de lino
- Margarina fortificada con ALA

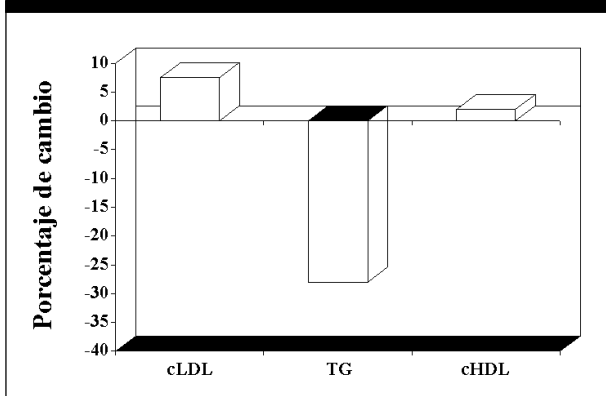
**Modificados (EPA + DHA)**

- Leche con sustitución parcial de la grasa por EPA+DHA
- Huevos de gallinas alimentadas con harina de pescado

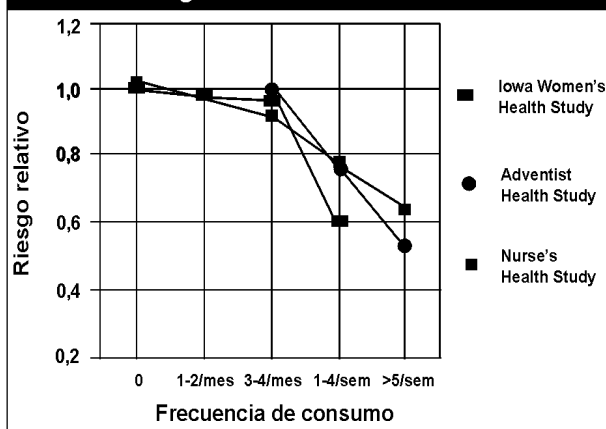
**Vías metabólicas de los AGP n-6 y n-3**



**Efectos de los aceites de pescado (1 a 7 g de EPA + DHA) sobre el perfil lipídico . Metanálisis de 65 estudios (Harris WS. Am J Clin Nutr 1997;65 supl:1645S-54S.)**



**RR de EC según el consumo de frutos secos**



**Ingestión de ácido  $\alpha$ -linolénico y riesgo ajustado de enfermedad coronaria**

Estudio	Años seguimiento	Muestra	Variable	RR (IC 95%)
HPFS <sup>1</sup>	6	43.757 V	1% ↑energía	0,41 (0,21 - 0,80)* 0,57 (0,18 - 1,79)**
Nurses's <sup>2</sup>	10	81.757 M	1/5 sup. vs inf.	0,85 (0,64 - 1,08)* <sup>†</sup> 0,55 (0,32 - 0,94)**

\* IAM no fatal  
\*\* IAM fatal  
<sup>†</sup>RR 0,36 si uso suplementos vitamina E  
<sup>1</sup> Ascherio A et al. BMJ 1996;313:84-90.  
<sup>2</sup> Hu FB et al. Am J Clin Nutr 1999;69:890-7.

**Componentes presuntamente beneficiosos de los frutos secos**

- AGM y AGP n-6 y n-3
- Fibra
- Proteína vegetal (arginina)
- Micronutrientes
  - Vitamina E
  - Ácido fólico
  - Cobre
  - Magnesio
  - Selenio
- Compuestos fitoquímicos
- Esteroles vegetales

**AGP n-3 de origen marino y riesgo de EC**

Estudio	Años seguimiento	Muestra	AG n-3/día	Efecto riesgo EC
DART 1989	2	2.033 v IAM	0,34 g EPA	↓ 29% mortal. total
Singh 1997	1	360 IAM	1,8 g n-3	↓ 49% mortal. EC
Sacks 1995	2,3	59 EC x angiogr.	6 g n-3	No cambios angiogr.
GISSI 1999	3,5	11.324 IAM	0,88 g n-3	↓ 15% eventos CV
SCIMO 1999	2	223 EC x angiogr.	1,65 g n-3	↓ progres., ↑ regres.

**Estudios epidemiológicos**

Estudio	Población	Nº	Seg. (a)	RR P sup. vs P inf.
Zutphen 1993	V 65-84 a.	805	5	0,32 ↑ EC
Zutphen 1996	V 50-69 a.	552	15	0,27 AVC
Finlandia 1996	V, M 30-69 a.	5.133	20	0,54 ↑ EC en M 0,78 ↑ EC en V
HPFS 1996	V 40-75 a.	34.789	6	0,77 ↑ EC 1,08 IAM no fatal
Caerphilly 1997	V 45-59 a.	1.900	14	1,6 ↑ EC 1,0 IAM no fatal

**AGP n-3 de origen marino y muerte por EC**

Estudio	Años seguimiento	Muestra	Pescado/día	Efecto muerte por EC
Chicago West. Electric Study <sup>1</sup>	30	1822 varones sin EC al inicio	>30 g vs 0 g	↓ 38% (↓ 67% muerte no súbita por IAM)
Physicians Health Study <sup>2</sup>	11	20.511 varones sin EC al inicio	≥ 1 ración/sem vs <1 por mes	↓ 52% (muerte súbita)

<sup>1</sup> Daviglius MLet al. N Engl J Med 1997;336:1046-53.  
<sup>2</sup> Albert CM et al. JAMA 1998;279:23-8.

**Alimentos ricos en flavonoides**

- Género *Allium* (ajo, cebolla, puerros)
- Frutas (manzanas, bayas)
- Hortalizas (apio, brócoli, endivias)
- Hierbas (té, perejil, romero, tomillo, etc.)
- Aceite de oliva virgen
- Vino tinto

## Ensayos clínicos aleatorizados

### Suplementos de beta-caroteno

Estudio	Población	n°	Dosis	Seg. (a)	RR † EC
CARET 1995	V, M fum.	18.314	30 mg	4	1,26
PHS 1996	V 40-84 a	22.071	25 mg	12	1,09
ATBC 1997	V fumador	1.862	20 mg	5,3	1,75

## Alimentos funcionales para el riesgo CV

Allmentos	Mecanismo
Con ↑ contenido en: • fibra, fitoesteroles • antioxidantes • AGP n-3 • ácido fólico	↓ absorción colesterol → ↓ cLDL ↓ ox-LDL, ↑ función endotelial ↓ TG, trombosis y aterosclerosis ↓ homocisteinemia
Sustitutos de las grasas Bebidas alcohólicas	↓ ingestión de energía ↑ cHDL (vino tinto ↓ ox-LDL?)

## Vitamina E y riesgo de IAM, AVC o muerte CV

### Estudios de intervención

Estudio	Años seguimiento	Muestra	Dosis diaria (mg)	RR (IC 95%)
ATBC 1994	5	29.133 fumadores	50	0,96 (0,90-1,03)
CHAOS 1996	1,3	2.002 IAM	≥ 400	0,60 (0,40-0,89)
GISSI 1999	3,5	11.324 IAM	300	0,98 (0,87-1,10)
HOPE 2000	4,5	9.541 IAM o DM	400	1,05 (0,95-1,16)

## Ciencia de los alimentos funcionales. Objetivos

- Identificación y análisis de la interacción entre componentes alimentarios y funciones biológicas
- Búsqueda de marcadores válidos de la funcionalidad
- Seguridad de las dosis necesarias para la funcionalidad
- Desarrollo de hipótesis verificables en estudios de intervención en humanos

## Alimentos de consumo habitual, funcionales respecto a mejoría del perfil lipídico y reducción del riesgo CV

- Aceite de oliva
- Aceites de semillas
- Margarinas blandas de estos aceites
- Mayonesa y otras salsas id id
- Productos de panadería, bollería y pastelería id id
- Frutos secos
- Pescado y marisco
- Bebidas alcohólicas
- Alimentos naturales o modificados ricos en fibra
- Legumbres
- Alimentos enriquecidos en fitoesteroles

## Estudios epidemiológicos y aleatorizados

### Vitamina C de la dieta (± suplementos)

Estudios	Población	n°	Seg. (a)	Resultado
Epidemiológicos Varios, análisis de P ingesta o conc. suero	V, M de >25 a	>60.000	4-20	RR 0,50-1,25 † EC/IAM no fatal o AVC
Aleatorizados China (125 mg)	Adultos	29.584	5	RR 1,04 † AVC

# IV - Ácidos Graxos n-3 e n-6, Inflamação e Endotélio

Francisco M. Laurindo, Francisco H. Fonseca, Luciana Uint

## Modulação da ativação endotelial

Basicamente, os dados positivos são mais expressivos para n-3; efeito significativo sobre expressão endotelial de moléculas de adesão (ex: molécula de adesão de células vasculares, molécula de adesão intercelular, E-seletina) e produção de citocinas (ex.: interleucina-1, fator de necrose tumoral-alfa) em modelos in vitro. Nestes, o ácido docosahexaenóico foi melhor que o ácido eicosapentaenóico, sugerindo independência da via das prostaglandinas/ácido araquidônico; expressão de molécula de adesão de células vasculares diretamente proporcional à relação n-3/n-6; redução da adesão de linfócitos em células endoteliais estimuladas ou não (ácido docosahexaenóico melhor que ácido ei-

cosapentaenóico); questões: concentrações de ácidos graxos são relevantes? modelos utilizados são relevantes?

## Efeitos no sistema imunológico

Em geral as membranas das células do sistema imune têm altos níveis de ácidos graxos poliinsaturados, que são importantes para a resposta celular via substratos; suplementação com n-3 reduz vários índices de atividade inflamatória em modelos experimentais, inclusive in vivo (ex: sobrevida após endotoxina e viabilidade de enxertos); células afetadas incluem linfócitos e macrófagos e, dentre evidências para múltiplos mecanismos, destaca-se antagonismo da ativação de fatores de transcrição e redução dos níveis de cálcio intracelular.

## Efeitos da suplementação de n-3 nos níveis plasmáticos de citocinas em humanos

Em geral, os estudos têm se mostrado positivos, com redução, p.ex., de interleucina-1, fator de necrose tumoral, interleucina-6. Efeitos foram observados em voluntários normais e pacientes com doenças inflamatórias (ex: artrite reumatóide, esclerose múltipla); podem ser agudos ou crônicos e persistem longo tempo (meses) após a suspensão; idosos têm respostas mais acentuadas que jovens (via inibição da interleucina-2). Provável necessidade de ajuste de doses de acordo com a idade.

## Efeitos na susceptibilidade a infecções em humanos

Alguns dados sugerem que pacientes imunodeprimidos e/ou idosos submetidos à suplementação com ácidos graxos n-3, que mostram redução da imunidade mediada por células T, poderiam apresentar maior incidência de infecções.

## Função endotelial

Mudança comprovada na composição fosfolipídica da membrana (aumento da fosfatidil etanolamina e redução da fosfatidil colina), possibilidade de interação com óxido nítrico sintase (ex: ácido eicosapentaenóico aumenta óxido nítrico em cultura de células endoteliais); in vivo, no homem, aumento da excreção de nitratos após ácido docosahexaenóico mas não ácido eicosapentaenóico; estudos mostram melhora da reatividade dependente de endotélio, p.ex., em hipercolesterolemia e pós-transplante cardíaco; estresse oxidativo vascular: ação inconclusiva; questões (não exclusivas dos ácidos graxos n-3 e n-6): em que medida a melhora da reatividade

endotélio-dependente reflete menor ativação endotelial? Melhora da função endotelial poderia impedir desenvolvimento de aterosclerose?

## Angiogênese

Há poucas informações até o presente; ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico reduzem proliferação de células endoteliais em cultura após serotonina; ácido eicosapentaenóico aumenta a extensão da retinopatia em ratos diabéticos.

## Efeitos na oxidação de lipoproteínas

In vitro, é clara a aceleração da oxidação de lipoproteínas medida por parâmetros distintos. O favorecimento da oxidação é mais claro com os n-6 do que com os n-3 (em particular, lipoproteína de baixa densidade enriquecida com ácido linoléico); em modelos experimentais, a lipoproteína de baixa densidade é mais oxidável, mas a extensão das lesões não é afetada conclusivamente; vários estudos mostram inclusive redução da aterosclerose em modelos de coelhos, primatas e porcos; deve-se considerar que a ativação de células inflamatórias (um mecanismo potencial de oxidação in vivo) pode estar reduzida (talvez o aspecto mais controverso dos n-3) e das enzimas antioxidantes aumentada; não há, assim, correlação entre aumento da oxidabilidade da LDL e piora da aterogênese.

## Efeitos em modelos de reestenose

Modelos experimentais mostram resultados positivos; em humanos, os dados mostram um estudo positivo e 6 outros negativos.

## Leituras sugeridas

Calder PC. Immunoregulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 467-90.  
De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 213S-23S.  
Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, et al. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265-70.  
Goodnight SH. The effects of n-3 fatty acids on atherosclerosis and the vascular response to injury. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 102-06.  
Hammes HP, Weiss A, Fuhrer D, et al. Acceleration of experimental diabetic retinopathy in the rat by omega-3 fatty acids. *Diabetologia* 1996; 39: 251-5.

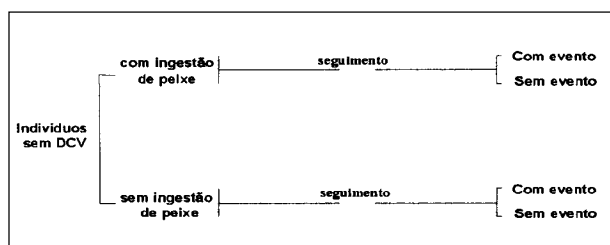
Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, et al. n-3 Fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 459-64.  
Heemmskerk JWM, Vossen RCRM, Dam-Mieras MCE. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 24-9.  
Nenseter MS, Drevon CA. Dietary polyunsaturates and peroxidation of low density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 8-13.  
Supari F, Ungerer T, Harrison DG, et al. Fish oil treatment decreases superoxide anions in the myocardium and coronary arteries of atherosclerotic monkeys. *Circulation* 1995; 91: 1123-8.

# V - Aspectos Epidemiológicos. Estudos de Observação

Álvaro Avezum, Armênio C. Guimarães, Sergio E. Kaiser

**Gradação hierárquica das fontes de evidência em terapia cardiovascular :** 1) Revisão sistemática de estudos com poder estatístico adequado; 2) estudos randomizados com poder estatístico adequado; 3) revisão sistemática de estudos randomizados menores; 4) estudos randomizados menores; 5) revisão sistemática de estudos de coorte; 6) estudos de coorte prospectivos; 7) estudo caso-controle; 8) relato de série; 9) relato de caso; 10) opiniões isoladas excluindo-se os itens anteriores.

Modelo de desenho de um estudo de coorte prospectivo:



**Vantagens:** 1) Testa a associação; 2) temporalidade do evento; 3) controle razoável de fatores de confusão.

**Limitações:** 1) Não testa causalidade; 2) custo elevado; 3) seguimento longo.

## Análise dos estudos de coorte sobre consumo de peixe e morbidade e mortalidade cardiovasculares

**CrITÉRIOS empregados para avaliação de qualidade dos estudos de coorte:** 1) Precisão do método de avaliação dietética; 2) precisão do registro de óbito referente à mortalidade coronariana; 3) número de óbitos coronarianos; 4) análise estatística.

A avaliação do impacto da evidência disponível oriunda destes estudos baseia-se nas publicações de alta qualidade, que devem preencher os critérios acima.

**Caracterização de alta qualidade de um estudo - a)** Dupla verificação da anamnese alimentar ou questionário semi-quantitativo; **b)** verificação de óbito pelo prontuário médico; **c)** número de óbitos acima de 100; **d)** uso de análise multivariada.

## Considerações para discussão

Os estudos classificados como “alta qualidade” revelaram: associação moderada entre consumo de peixe ou ácido  $\alpha$ -linolênico e redução de óbitos cardiovasculares (intervalo de confiança amplos e relevância clínica da associação)

Sumário dos estudos de coorte relacionando consumo de peixe ou ácido graxo $\alpha$ -linolênico e doença arterial coronariana.								
Consumo de Peixe								
Autor	Ano	N	Avaliação (consumo de peixe)	Objetivo primário	Seguimento	Redução relativa de risco	IC 95%	P
Kromhout (1)	1985	852 homens 40-59 anos	20 g/dia	Morte DAC	20 a	50% para $\geq 30$ g	7 - 86	<0,05
Daviglus (2)	1997	1.822 homens 40-55 anos	0 a $\geq 35$ g/dia	Morte DCV	30 a	44% Para $\geq 35$ g	7 - 67	0,017
Albert (3)	1998	22.551 homens 40-84 anos	1 a 4x/semana (80% do total)	Morte súbita cardíaca	Até 11 a	48% p/ ao menos 1x/semana	4 - 76	0,04
Marckman (4)	1999	44.895 homens 40-75 anos	35 g/dia	Morte DAC	6 a	26%	53 - 1,23	0,14
Consumo de ácido graxo $\alpha$ -linolênico								
Ascherio (5)	1996	43.757 homens 40-75 anos	0,4 a 0,6 % da ingesta energética	IAM total ou DAC fatal	6 a	IAM: 59% para maior quintil DAC fatal: 43%	20 - 79 82 a 1,21	<0,01 NS
Hu (6)	1999	76.283 mulheres 30-55 anos	0,71 a 1,36 g	IAM não fatal ou DAC fatal	10 a	IAM: 15% DAC fatal: 45% para 1,36 g	39 a 1,81 6-68	NS <0,01

DAC- doença arterial coronariana; IAM- infarto agudo do miocárdio; IC- intervalo de confiança



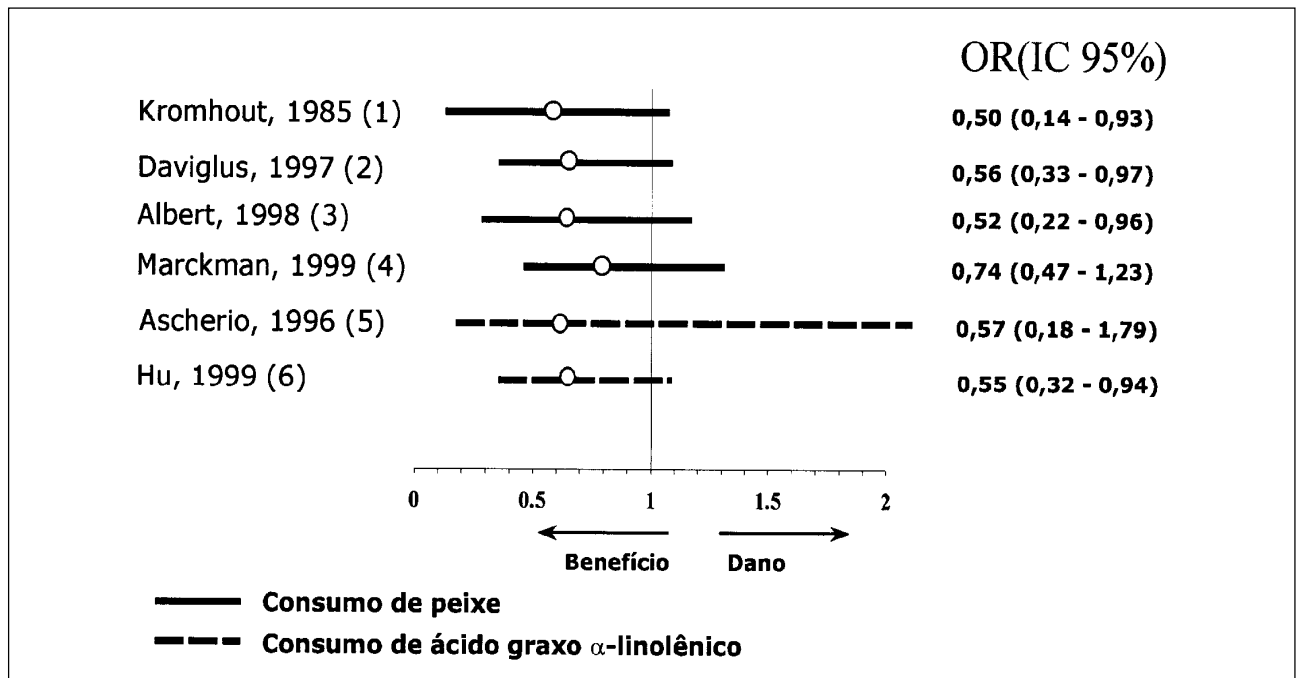


Fig. 1 - Representação gráfica dos resultados dos seis principais estudos de coorte avaliando a correlação entre consumo de ácidos graxos n-3 e mortalidade por doença arterial coronariana fatal (OR = Odds ratio).

questionável); a associação foi manifesta em estudos suficientemente longos para detectar diferenças existentes (alto vs baixo risco); apenas um estudo demonstrou significância estatística na redução da mortalidade total; há necessidade de estudos amplos, randomizados, com poder esta-

tístico adequado e tempo de seguimento apropriado, avaliando desfechos clinicamente relevantes e abstendo-se de apreciar desfechos intermediários isoladamente; há necessidade de colher dados referentes à população brasileira para a instituição de políticas de saúde nutricional.

### Leituras sugeridas

Kromhout D, Nosschieter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.  
 Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.  
 Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.

Marckman P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-90.  
 Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *Br Med J* 1996; 313: 84-90.  
 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 890-7.

## VI - Ácidos Graxos n-3, n-6 e Prevenção Primária

André Arpad Faludi, Dikran Armaganijan, Gilson Soares Feitosa, Neusa Forti

Desde a constatação, por Bang e cols. em 1976, de que a baixa incidência de eventos isquêmicos nos esquimós da Groenlândia poderia ser decorrente do alto consumo de peixe, numerosos estudos têm sido realizados, com a finalidade de comprovar tal fato.

Entretanto, os estudos de prevenção primária, que utilizaram ácidos graxos n-3, são de caráter observacional.

Além disso, foram analisados em sua maioria pela quantidade de peixe ingerido.

Os estudos publicados de boa qualidade, de caráter prospectivo, incluem Estudo de Zutphen, *Health Professional Study*, Chicago Western Electric Study, *Physicians Health Study*, MRFIT, Estudo Holandês em Idosos (Kromhout).

No Estudo Zutphen, Kromhout e cols. avaliaram 852

homens de meia idade seguidos por 20 anos e demonstraram que aqueles que consumiam mais de 30g de peixe por dia apresentaram redução do risco de doença arterial coronariana fatal em 50%, em comparação com os homens que não consumiam nenhuma quantidade de peixe. Estes mesmos autores, avaliando o efeito do consumo de 24g por dia de peixe sobre a mortalidade por doença arterial coronariana, em 272 idosos, seguidos por 17 anos, demonstraram redução de risco de 51%.

No *Health Professionals Follow-up Study*, estudo de caráter prospectivo, com duração de seis anos e seguimento de 44.895 homens trabalhadores saudáveis, de 40 a 75 anos de idade, todos responderam a um questionário detalhado dos hábitos alimentares. Não foi demonstrado benefício na redução do risco de doença arterial coronariana com o aumento do consumo de peixe ou de ácidos graxos n-3.

Daviglus e cols. avaliaram em 1.822 homens sem doença arterial coronariana, entre 40 e 55 anos de idade, o consumo médio diário de peixe, por meio de inquérito alimentar. A observação foi de 30 anos. Os resultados mostraram associação inversa entre o consumo diário médio de peixe de 35g ou mais, comparado com aqueles que não consumiam peixe, com redução de 38% na mortalidade por doença arterial coronariana, principalmente pela redução de 67% das mortes não súbitas subsequentes a infarto do miocárdio.

No *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*, após observação de 6.258 indivíduos acompanhados por 7,5 anos, encontrou-se correlação inversa entre o consumo de ácidos graxos n-3 na dieta e as mortalidades total e por doença arterial coronariana.

No *Physicians Health Study*, Albert e cols. observaram 20.551 homens, sem doença cardiovascular estabelecida, em seguimento superior a 11 anos; demonstraram, por análise multivariada, 52% de redução da ocorrência de mor-

te súbita nos indivíduos que tinham o hábito de ingerir pelo menos uma refeição de peixe por semana, quando comparados aos indivíduos que consumiam menos de uma porção de peixe por mês. Em contraste, não houve modificação no risco de infarto do miocárdio.

Dois estudos foram realizados por meio da determinação dos níveis circulantes de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico. O primeiro - subgrupo do *Physicians Health Study* - incluiu 14.916 homens, seguidos por cinco anos, no qual se avaliou a ingestão de óleo de peixe pela medida dos níveis de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico no colesterol-éster e nos fosfolípidos plasmáticos; os resultados foram neutros quanto à mortalidade por infarto do miocárdio. Já o segundo, caso-controle, que avaliou a ingestão de óleo de peixe pela medida dos níveis de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico presentes nos eritrócitos, mostrou relação direta e favorável entre esses níveis e os eventos coronarianos e a mortalidade total.

Estes estudos estão sujeitos a algumas críticas: 1) são de caráter observacional; 2) o consumo de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico foi avaliado por estimativa; 3) nem todos tiveram análise multivariada; 4) são propensos a vieses; 5) não foi testada a suplementação em prevenção primária (estudos de intervenção); 6) as observações com alfa-linolênico em prevenção primária ainda são escassas.

Em conclusão, os resultados são ainda controversos com respeito aos possíveis benefícios da suplementação de alimentos ricos em ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico na prevenção primária da doença cardiovascular. Há necessidade de ampliar a investigação sobre o assunto, por meio de estudos delineados especificamente para esse fim, especialmente utilizando o leite enriquecido com ácidos graxos n-3.

## Leituras sugeridas

Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-61.

Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.

Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH, et al. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart mortality in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 340-5.

Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82.

Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1046-53.

Dolecek TA, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* 1991; 66: 205-16.

Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-28.

Guallar E, Hennekens CH, Sacks F, et al. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in US male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 387-94.

Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 208S-215S.

## VII - Ácidos Graxos n-3, n-6 e Prevenção Secundária

Andrei Spósito, Sergio Diogo Giannini

A análise dos efeitos dos ácidos graxos n-3 e n-6 na prevenção secundária foi realizada considerando apenas os estudos que os utilizaram como suplementação. Nos estudos em que uma ingestão maior de n-3 foi obtida por meio de orientações nutricionais, as dietas utilizadas continham outras modificações e os benefícios obtidos não podem ser exclusivamente relacionados ao uso desses ácidos graxos. Assim, trataremos dos efeitos da suplementação de n-3, considerando separadamente os seguintes tópicos: estudos de comparação angiográfica e eventos clínicos.

### Estudos comparativos de cineangiocoronariografia

Nos dois estudos angiográficos comparativos em que se utilizaram cápsulas de óleo de peixe, não foram observados benefícios angiográficos claros com essa suplementação. No estudo de Von Schacky e cols., após a utilização de 3g por três meses seguida de 1,5g por 21 meses não se observaram mudanças angiográficas por análise quantitativa computadorizada. Na análise subjetiva, os autores encontraram discretas regressão e redução da progressão de lesões. No estudo de Sacks e cols. não se observou também benefício angiográfico, por análise quantitativa, após suplementação com 3g/dia de óleo de peixe por quatro anos.

Apesar de ser descrito efeito antiproliferativo dos ácidos graxos n-3, estudos do efeito desses ácidos graxos sobre a reestenose pós-angioplastia têm demonstrado achados controversos. Gapinski e cols., em metanálise de sete estudos, sugeriram possível benefício proporcional à dose utilizada. No entanto, no estudo de Leaf e cols., em que se utilizou 10g/dia de óleo de peixe desde 15 dias antes até seis meses após a angioplastia coronariana, não houve benefício.

O único estudo realizado em pacientes submetidos à revascularização miocárdica utilizou 4g/dia de óleo de peixe (317 pacientes) ou placebo (293 pacientes) durante o primeiro ano após a cirurgia; observou-se redução das oclusões em enxertos de veia safena nos indivíduos que utilizaram a suplementação (27% vs. 33%).

Desta forma, os estudos angiográficos não demonstraram benefício decorrente da suplementação nutricional com ácidos graxos n-3 na evolução natural da doença arterial coronariana ou evolução pós-angioplastia. No único estudo em revascularizados, sugere-se benefício em sua utilização. São necessários, contudo, outros estudos com maiores

casuísticas para que se possa confirmar o efeito benéfico dos ácidos graxos n-3 na prevenção da oclusão dos enxertos de veia safena.

### Estudos clínicos

Entre os estudos clínicos controlados, o estudo DART foi o único que utilizou a orientação nutricional exclusiva. Nesse estudo, 1.015 indivíduos que sofreram infarto do miocárdio foram orientados a ingerir duas porções de peixe por semana, 1.018 a ingerir dieta pobre em gordura e 1.017 dieta rica em fibras. Após dois anos, somente no grupo orientado a ingerir peixe houve redução da mortalidade total de 29% sem redução dos eventos clínicos não fatais.

No *Lyon Diet Heart Study*, orientou-se a utilização da dieta do mediterrâneo suplementada com ácido  $\alpha$ -linolênico por cinco anos. Nesse estudo observou-se uma redução de 76% na mortalidade total (20 vs. 8 óbitos). Cabe, no entanto, ressaltar que: a) a utilização de uma dieta com tantas características pode ter também influenciado esse resultado; b) seria necessário maior número de eventos para análise estatística mais robusta.

Dois estudos clínicos controlados utilizaram a suplementação com óleo de peixe. No estudo de Singh e cols., administraram-se aproximadamente 2g/dia de óleo de peixe a indivíduos com suspeita de infarto do miocárdio. Após um ano de suplementação, o grupo tratado com óleo de peixe mostrou redução de eventos cardíacos, da mortalidade total e de arritmias ventriculares graves. No estudo *GISSI-Prevenzione*, 11.324 indivíduos que sofreram infarto do miocárdio foram randomizados para tratamento com vitamina E, n-3 850mg/dia (ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico) ou ambos por um período de 3,5 anos. No grupo tratado com n-3 ocorreu redução de 20% da mortalidade total, 30% da mortalidade cardiovascular e 45% de morte súbita. Não houve, no entanto, benefício adicional com o uso de vitamina E.

Em conclusão, com base nos estudos de Singh e cols. e no *GISSI-Prevenzione*, a suplementação com óleo de peixe ou 850 mg dos ácidos n-3, (eicosapentaenóico e docosahexaenóico) pode ser benéfica para indivíduos em prevenção secundária que já estejam otimizados em seus tratamentos clínicos.

O benefício da suplementação com ácido  $\alpha$ -linolênico (n-3), ou ácido linoléico (n-6), na prevenção secundária, ainda não foi suficientemente documentado necessitando futuras investigações clínicas.

## Leituras sugeridas

- von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
- Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8.
- Gapinski JP, VanRuiswyk JV, Heudebert GR, Scheckman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1595-601.
- Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994; 90: 2248-57.
- Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31-6.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial. *Lancet* 1989; 2: 757-61.
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
- Singh RB, Rastogi SS, Verma R, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Br Med J* 1992; 304: 1015-9.
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.

## VIII - Ácidos Graxos n-3, n-6 e Coagulação

José Paulo Novazzi, Raul Maranhão

## Hemostasia

A hemostasia se processa pela interação de três sistemas biológicos que são a parede vascular, as plaquetas e a cascata da coagulação.

A resposta hemostática a uma lesão vascular caracteriza-se por vasoconstrição inicial seguida de adesão e agregação plaquetária, e posterior ativação da cascata da coagulação.

Após a injúria endotelial, com desnudação do endotélio, as plaquetas aderem à superfície lesada num processo de reparação. Receptores da membrana plaquetária (glicoproteínas específicas) são ativados garantindo a adesão das plaquetas ao endotélio e criando condições para que fatores da coagulação (fibrinogênio e fator von Willebrand se liguem a glicoproteínas IIb/IIIa e Ib-IX) e assim participem do processo hemostático. Posteriormente à adesão ocorre a agregação ou união das plaquetas entre si, processo responsável pelo aumento do tamanho do trombo plaquetário. As plaquetas ativadas interagem com proteínas da cascata de coagulação iniciando-a por dois mecanismos: 1) via intrínseca - inicia-se quando o sangue entra em contato com a superfície endotelial lesada. Nessa via o processo se inicia com a absorção do fator XII a uma superfície estranha ou ao colágeno, ativando-se a XIIa. O fator XIIa converte o fator XI em XIa. O fator XIa converte o fator IX em IXa. O fator IXa se associa ao fator VIII formando um complexo que ativará o fator X. Após a ativação deste, ambas vias se imbricam; 2) via extrínseca - inicia-se quando o endotélio lesado libera o fator tecidual. A lesão vascular expõe a matriz subendotelial e o fator tecidual é liberado. Este, ao se combinar com o fator VII, na presença de cálcio, forma um complexo ativador que interage com o fator X, ativando-o a Xa. O fator Xa quando entra em contato com o fator V, cálcio e fator plaquetário 3, ativa a protrombina convertendo-a em trombina. A trombina cliva fibrinogênio transformando-o em monômeros de fi-

brina que depois de polimerizada torna-se insolúvel e estável no tampão hemostático.

## Ácidos graxos n-3 e coagulação

Os ácidos graxos poliinsaturados n-3, eicosapentaenóico e docosahexaenóico recebem essa denominação por apresentarem a primeira dupla ligação localizada no terceiro átomo de carbono da extremidade metil.

Quando ingeridos na forma de peixe *in natura* ou cápsulas em doses, e por períodos de tempo não completamente definidos, são incorporados a membranas celulares.

Estudos *in vitro* que não puderam ser confirmados uniformemente em estudos *in vivo*, evidenciam as ações desses ácidos graxos sobre plaquetas modificando a coagulação.

Nas plaquetas o ácido eicosapentaenóico compete com o ácido araquidônico como substrato para a enzima ciclooxigenase, inibindo a formação de tromboxano A2 e induzindo a formação de tromboxano A3, prostaglandina G3 e H3 que têm pouca ou nenhuma atividade biológica.

O tromboxano A2 é um importante agente vasoconstritor e agregante plaquetário. Mobiliza o cálcio glicoprotéico intracelular e altera a conformação do complexo glicoprotéico IIb/IIIa, expondo os sítios de ligação do fibrinogênio e fator von Willebrand, importantes reações relacionadas à agregação plaquetária e à coagulação. A menor formação de tromboxano A2 leva a menor agregação plaquetária. A menor agregação plaquetária se reflete no maior tempo de sangramento.

Adicionalmente, em alguns estudos, a administração de ácidos graxos n-3 promoveu redução de fator VII, particularmente em pacientes com hipertrigliceridemia.

Em conclusão, considerando as controvérsias referentes aos dados de literatura que envolvem a ação dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 sobre a coagulação, não é possível atribuir os benefícios cardiovasculares dessas substâncias a modificações na hemostasia.

## Leituras sugeridas

- Brister SJ, Buchanan MR. Effects of Linoleic Acid and/or Marine Fish Oil Supplements on Vessel Wall Thromboresistance in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Recent Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research. New York: Ed. Plenum Press, 1998: 275-8.
- Heemskerk JWM, Vossen RCRM, Dam-Mieras MCE. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 24-9.
- Mutaren M, Freese R. Polyunsaturated fatty acids and platelet aggregation. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 14-19.
- Nelson GJ, Schidit PS, Bartolini GL, et al. The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids* 1997; 32: 1129-36.
- Sanders TAB. Effects of unsaturated fatty acids on blood clotting and fibrinolysis. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 20-3.
- Vidgren HM, Agreen JJ, Schwab U, et al. Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids* 1997; 32: 697-705.
- Yahia N, Sanders TAB. The influence of dietary fat on postprandial lipaemia and factor VII coagulant activity in human subjects. *Proceedings of the Nutrition Society* 1997; 56: 489-96.

# IX - Ácidos Graxos n-3 e n-6: Outros Efeitos e Efeitos Adversos

Emilio Moriguchi, Michel Batlouni

## Hipertensão arterial sistêmica

Sugestões de que o aumento do consumo de ácidos graxos n-3, em forma de peixe ou óleo de peixe, podem baixar a pressão arterial têm sido relatadas em vários estudos; a intensidade da redução depende do grau de hipertensão arterial sistêmica (mais eficaz na hipertensão arterial sistêmica leve), nível de ingestão de sódio e da dose de ácidos graxos n-3 administrada, particularmente ácido docosahexaenóico; o mecanismo de ação mais provável é o desvio da produção de eicosanóides da série 2, derivados do ácido araquidônico, para a série 3, derivados do ácido eicosapentaenóico. Em consequência, o balanço prostaciclina/tromboxane é desviado para uma atividade mais vasodilatadora e anti-agregante plaquetária; independente da magnitude da redução da pressão arterial, tem sido sugerido que os ácidos graxos n-3 protegem diretamente os órgãos-alvo lesados pela hipertensão arterial sistêmica; não há relatos da eficácia dos ácidos graxos n-3 em hipertensão arterial sistêmica moderada e grave.

## Diabetes mellitus

Os efeitos do consumo dietético de peixe ou a suplementação do óleo de peixe no metabolismo glicídico têm sido objeto de controvérsias; supôs-se inicialmente que essas substâncias poderiam aumentar a resistência à insulina e, conseqüentemente, a intolerância à glicose; entretanto, estudos desta década, sugeriram que o consumo habitual de pequena quantidade de peixe poderia prevenir o desenvolvimento de intolerância à glicose e diabetes mellitus. Trabalhos mais recentes com observação de longa duração confirmaram esses resultados; em indivíduos não diabéticos com hipertensão arterial sistêmica essencial, grupo reconhecido como apresentando resistência à insulina, o uso

de óleo de peixe não se associou a efeitos deletérios no controle da glicemia, da secreção de insulina ou da sensibilidade periférica à insulina, mesmo no subgrupo que tinha intolerância à glicose; estes estudos não confirmaram a hipótese de que o óleo de peixe pioraria o controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2 ou nos pacientes com intolerância à glicose, desde que a ingestão calórica seja adequadamente controlada; ademais, os óleos de peixe podem exercer efeitos benéficos no perfil de risco cardiovascular de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, reduzindo as VLDL e os triglicérides; os eventuais efeitos deletérios no aumento da susceptibilidade à oxidação da LDL poderiam ser diminuídos com a suplementação de vitamina E.

## Arritmias

Diversos estudos experimentais em modelos animais e *ex vivo* demonstraram que os ácidos graxos n-3 e n-6 podem exercer importante ação antiarrítmica cardíaca. Tanto em investigações em animais, como em culturas de tecidos, ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico preveniram o desenvolvimento de fibrilação ventricular, induzida por vários agentes farmacológicos; tais efeitos não foram observados com ácidos graxos saturados e ácido oléico (monoinsaturado); estudos clínicos observacionais mostraram prevenção da morte súbita em pacientes com doença arterial coronariana que consumiam peixe uma ou duas vezes por semana ou naqueles que ingeriam uma a duas cápsulas de óleo de peixe diariamente. A mortalidade total foi reduzida significativamente nos pacientes com doença arterial coronariana manifesta que ingeriam ácidos graxos n-3 em forma de peixe; a ação antiarrítmica dos ácidos graxos n-3 e n-6 resulta provavelmente de sua capacidade de estabilizar a membrana elétrica dos

miócitos, aumentando o limiar do estímulo elétrico necessário para desencadear um potencial de ação, em cerca de 50% e prolongando o período refratário relativo em aproximadamente 150%. Tais efeitos eletrofisiológicos resultam provavelmente da ação desses ácidos graxos em modular as correntes de sódio e cálcio nos miócitos. Vale acrescentar que os ácidos graxos poliinsaturados modulam também as correntes de sódio e cálcio nas células cerebrais e exercem ação anticonvulsivante; se confirmados em grandes ensaios clínicos, os efeitos antiarrítmicos dos ácidos graxos n-3 podem ter grande relevância na prevenção da parada cardíaca e morte por fibrilação ventricular.

### Efeitos imunológicos

O alongamento e a dessaturação do ácido linoléico (18:2, n-6) tem como resultado o ácido araquidônico (20:4, n-6) que é utilizado como precursor da geração de eicosanóides pró-inflamatórios. De outra parte, o ácido gama-linolênico (18:3, n-6), o ácido di-homo-gama-linolênico (20:3, n-6) e o ácido eicosapentaenóico (20:5, n-3) e seus derivados eicosanóides podem modular a quantidade e o tipo de eicosanóides produzidos, muitos dos quais têm propriedades anti-inflamatórias; como a dieta ocidental típica contém cerca de 10 vezes mais ácido linoléico (n-6) que alfa-linolênico (n-3), é o metabolismo do primeiro que predomina. A produção ex-

cessiva de eicosanóides derivados do ácido araquidônico altera o balanço das células T-helpertipos 1 e 2, favorecendo a produção de (Ig)E. Os ácidos graxos n-3 podem exercer acentuada influência nas respostas imunológicas, específicas ou não, modificando a produção de eicosanóides e substituindo os ácidos graxos n-6 nas membranas celulares. Portanto, a manipulação cuidadosa dos ácidos graxos poliinsaturados da dieta pode desempenhar importante papel no manejo da inflamação associada a doenças imunes; em um estudo de coorte prospectivo, a ingestão diária aumentada de ácidos graxos n-3 associou-se à proteção do desenvolvimento de DPOC em pacientes fumantes.

### Efeitos adversos potenciais das cápsulas de óleo de peixe

Odor de peixe, distúrbios gastrintestinais; aumento do tempo de sangramento, podendo causar epistaxe e sangramento gengival; pode aumentar o colesterol total em pacientes com hiperlipidemia mista; aumento consistente do LDL-c pois algumas preparações contêm colesterol; pode aumentar a ingestão calórica e o peso corpóreo; ocorrência rara de intoxicação por vitamina A e D com algumas preparações; aumento da capacidade oxidante dos monócitos/macrófagos e da capacidade de captação das LDL pelos macrófagos.

### Leituras sugeridas

Howe PRC. Dietary fats and hypertension: focus on fish oil. *Ann NY Acad Sci* 1997; 827: 339-52.  
Prince MJ, Deeg MA. Do n-3 fatty acids improve glucose tolerance and lipemia in diabetics? *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 7-11.  
Connor WE. The beneficial effects of omega-3 fatty acids: cardiovascular disease and neurodevelopment. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 1-3.

Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(S): 202S-7S.  
Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, et al. Dietary fatty acids and allergy. *Ann Med* 1999; 31: 282-7.  
Britton J. Dietary fish oil and airways obstruction. *N Engl J Med* 1994; 331: 228-33.  
Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Circulation* 1996; 94: 2337-40.

## X - Alimentação e Ácidos Graxos n-3 e n-6

Sueli Longo, Miyoko Nakasato, Rosana Perin Costa, Ana Maria Lottenberg, Mauro Fisberg, Eder Quintão

### Padrão alimentar do brasileiro

Identificam-se as seguintes características: grande variedade individual; considerável diversidade regional; reduzido consumo de peixes, também com características regionais.

### Consumo médio de óleos contendo ácidos graxos n-3 e n-6

Recomenda-se que 1 a 2% das calorias diárias consumi-

das sejam fornecidas pelo ácido linoléico (n-6), prevenindo assim a deficiência de ácidos graxos essenciais.

De acordo com dados do IBGE, 92% da população utiliza o óleo de soja no preparo dos alimentos. Estima-se que, no Brasil, o consumo médio diário de óleo de soja seja de aproximadamente 25g, o que corresponde a 1,8g do ácido graxo alfa-linolênico (n-3) e 13,6g do linoléico, com relação n-6/n-3 de cerca de 7,7. Portanto, os valores de ácido linoléico são superiores aos recomendados, tomando-se como base apenas o consumo estimado de óleo de soja em nosso país.

Quanto aos ácidos graxos n-3 (alfa-linolênico, ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico), ainda não há consenso mundial de qual a recomendação para o consumo diário. As seguintes quantidades de consumo diário de ácidos graxos n-3 podem ser sugeridas, conforme a idade: 0-12 meses: 0,5g; 12-24 meses: 0,6g; 2 anos a 10 anos: 0,7-1,0g; 10 a 18 anos: 1,5g; mais de 20 anos: 1,1g.

Entretanto, existem diferentes recomendações para os ácidos graxos n-3, provenientes de países ou organizações internacionais: nos Estados Unidos, há organismos que sugerem que a ingestão de ácido alfa-linolênico seja de 2,2g/dia, e que o ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico, combinados, atinjam 0,65g/dia, mas estes dois últimos não devem ultrapassar 6,7g/dia; no Canadá e no Reino Unido estabeleceram-se recomendações de consumo para os ácidos graxos n-3: no primeiro recomenda-se a ingestão de 1,2 a 1,6g/dia, independente do tipo e, no segundo, recomenda-se que 1% das calorias consumidas seja de ácido alfa-linolênico e 0,5% da combinação de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico; FAO/WHO: 0,8g a 4g.

Embora, no Brasil, o consumo de peixe *per capita* seja muito baixo, a quantidade diária ingerida de ácidos graxos n-3 – quando supridos como alfa-linolênico apenas pelo óleo de soja – está acima da maioria das recomendações internacionais.

Deve-se salientar que, embora não se conheçam as composições em ácidos graxos n-3 dos peixes marinhos e fluviais do Brasil, eles são boas opções como substitutos da carne de vaca, de aves ou de porco, pela menor quantidade de gordura total e saturada que fornecem. Como regra, admite-se que os ácidos graxos n-3 estão mais conservados no pescado segundo a seguinte ordem decrescente: cru > cozido > assado > frito.

Outros tipos de óleos vegetais (milho, girassol, etc.) apresentam menor teor de ácidos graxos n-3 quando comparados ao óleo de soja, sendo necessário, portanto, a ingestão de outras fontes destes ácidos para se atingir a recomendação diária preconizada. Cabe lembrar que o óleo de canola contém maior proporção de ácido alfa-linolênico que o de soja.

O grupo reconhece que o ideal seria a realização de pesquisa envolvendo populações de diferentes locais do Brasil, para determinação da dosagem do conteúdo em ácidos graxos n-3 em células, por exemplo hemácias humanas, a fim de avaliar o consumo destes ácidos em diferentes regiões brasileiras.

### Alimentos enriquecidos com ácidos graxos n-3

Existem nos mercados internacional e brasileiro produtos enriquecidos com pequenas quantidades de ácidos

graxos n-3, especialmente leites, iogurtes, ovos, fórmulas lácteas, margarinas e outros.

Diante dos dados disponíveis, que mostram que a alimentação do brasileiro é suficiente em quantidade de ácidos graxos n-3, quando fornecida pela adequada ingestão de óleo de soja, não há necessidade de recomendar o enriquecimento de outros alimentos com estes ácidos.

### Leite enriquecido com ácidos graxos n-3

Um copo (200ml) deste leite contém 3,2g de gorduras, assim distribuídas: gordura saturada: min. 0,92 e máx. 1,12g; ácido linoléico (n-6): min. 0,64g e máx. 0,82g; ácido alfa-linolênico (n-3): min. 0,082g e máx. 0,116g.

Para se chegar à recomendação diária de um adulto, em torno de 1,1g de ácido alfa-linolênico, seria necessário consumir 2,7 litros de leite como **única** fonte diária alimentar de ácidos graxos n-3, o que em geral não acontece na prática. Isto significaria um acréscimo de 42,9g de gordura total ou 386 calorias, ou um aumento de aproximadamente 50% sobre o consumo habitual de 70g em 2.000 calorias. Em relação à gordura saturada, o consumo diário de 2,7 litros de leite ofereceria um mínimo de 12,3g e um máximo de 14,7g/dia.

Segundo dados nacionais (De Angelis RC), a ingestão diária de leite varia de aproximadamente 160 a 300ml em algumas cidades brasileiras. No caso do leite enriquecido com ácidos graxos n-3, se houver a ingestão de 200 ml/dia, a quantidade de ácidos graxos n-3 será de 0,574 g a 0,812g/semana e de 6,44g a 7,84g de gordura saturada/semana. Assim, a utilização desse leite elevaria a ingestão de gordura saturada para valores acima dos recomendáveis, o que poderia trazer consequências inadequadas a longo prazo, além de fornecer mais calorias, dado importante no caso da necessidade de controle de peso.

### Suplementação de ácidos graxos n-3 e prevenção de doenças cardiovasculares

Dados da literatura mostram que o consumo de peixe pode ser benéfico e que tal benefício pode se independente do aumento do conteúdo de ácidos graxos n-3 no organismo. Entretanto, faltam evidências, até o presente, de que o aumento do consumo de ácidos graxos n-3 traga benefícios na prevenção de doenças cardiovasculares. São necessários estudos de intervenção para se aquilatar se haverá benefício, a longo prazo, decorrente do consumo dos alimentos enriquecidos com ácidos graxos n-3, principalmente em nosso país.

## Leituras sugeridas

Badolato ESG, Maio FD, Tavares M. Composição em ácidos graxos de óleos vegetais comestíveis comercializados no Estado de São Paulo. Rev Inst Adolfo Lutz 1992; 52 (1/2): 51-62

De Angelis RC. Fome Oculta – Impacto para a População do Brasil. Quais os Nutrientes que a População do Brasil Consome? Rio de Janeiro: Atheneu, 1999; cap. 38: 196-205.

IBGE. Consumo alimentar domiciliar per capita anual (quilograma)/Total das áreas –

POF/Ano 1996. Disponível na Internet (02/06/00) – [www.sidra.ibge.gov.br/cgi-bin/prtabl](http://www.sidra.ibge.gov.br/cgi-bin/prtabl)

Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. Am J Clin Nutr 2000; 7(suppl): 179S-88S.

Moriguchi Y. Japoneses que moram no Brasil comem mais carne, e morrem mais cedo. Globo Ciência 1993: 60-1.

Shills ME, Olson J, Shike M. Modern nutrition in health and disease. 9<sup>th</sup> ed. : Lea & Febiger, 1999.

## XI - Considerações finais

Jayme Diament, Marcelo Bertolami

1) A maior ingestão de fontes naturais de ácidos graxos n-3, particularmente de peixes, aumenta o conteúdo desses ácidos graxos poliinsaturados no organismo e está associada a menor morbidade e mortalidade cardiovascular. Embora existam vários mecanismos propostos para explicar esse benefício, não há definição de qual ou quais deles estão envolvidos, ou até mesmo se os benefícios não podem ser independentes de seu teor de ácidos graxos n-3; 2) a quantidade mínima diária recomendada de ácidos graxos n-3 e n-6 é obtida, pela maioria da nossa população, pelo consumo regular de óleo de soja. O consumo de peixe em geral é pequeno, mas variável de região para região; 3) as oleaginosas (amendoim, noz, avelã), as leguminosas, os cereais e as hortaliças contêm quantidades menores de ácidos graxos n-3, mas podem auxiliar a atingir as recomendações dietéticas destes ácidos preconizadas internacionalmente; 4) o consumo de ácidos graxos n-3, pertencentes ao grupo das gorduras insaturadas, encontrados principalmente nos peixes de águas profundas e frias (salmão, truta, sardinha, arenque) e algas marinhas, não age isoladamente na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares, devendo estar associado a hábitos alimentares e estilo de vida saudáveis.

No Brasil, os dados sobre a quantidade de n-3 dos nossos peixes são escassos, havendo necessidade de aquisição de maiores informações para que recomendações mais definidas possam ser feitas sobre a qualidade do pescado a ser indicada. Quando, por quaisquer motivos (intolerância, alergia, baixa disponibilidade, custo, entre outros), o indivíduo não consumir pescado ou óleos que contenham quantidades apreciáveis de ácidos graxos n-3, o acréscimo de outros alimentos, que contenham menores quantidades destes ácidos, pode auxiliar a atingir a quantidade recomendada deste nutriente. Alimentos enriquecidos com ácidos graxos n-3 podem ser utilizados como parte de uma dieta nutricionalmente equilibrada, mas é necessário que sejam observados os teores de ácidos graxos saturados, insaturados e colesterol; a quantidade de ácidos graxos n-3 presente nos alimentos enriquecidos existentes no mercado é pequena; quanto ao emprego de alimentos enriquecidos com ácidos graxos n-3 e 6, com vistas à prevenção de doenças cardiovasculares, são necessários mais estudos controlados que avaliem a possibilidade de tal benefício a longo prazo. In: *Dietary Essential Fatty Acids. In: Heart Disease*. Ed. J. M. Einley.