



**EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA
CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**EFFECTS OF OMEGA-3 ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR
DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW**

Fernando José Gomes Ferreira¹, Lucas Lopes Sousa², Fernando Lima Lopes³, Lucas Fernandes Cruz⁴, Milena Nunes Alves de Sousa⁵

e321142

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i2.1142>

RESUMO

Distúrbios cardiovasculares podem levar ao remodelamento vascular e lesão das células endoteliais, o que pode explicar a disfunção endotelial encontrada nesses indivíduos. A ingestão diária de ômega-3 parece melhorar a saúde vascular, bem como a função cardíaca. Propôs-se comparar a segurança e eficácia do uso terapêutico dos Ácidos graxos Omega-3 para melhora da função endotelial. Foi executada uma revisão sistemática a partir de buscas em bases nacionais e internacionais e a triagem contemplou a Recomendação Prisma. Os ensaios clínicos randomizados publicados até dezembro de 2021 foram selecionados e avaliados por três revisores. A qualidade metodológica foi avaliada por meio da escala PEDro. Apesar das diferenças metodológicas, os resultados desta revisão confirmam as observações prévias de que o uso contínuo de ômega 3 por pelo menos três meses melhoram consideravelmente a funcionalidade do endotélio vascular, reduzindo assim o risco de acontecer algum evento cardiovascular. Neste sentido, o uso dos compostos EPA e DHA se mostrou benéfico nos pacientes que apresentam doenças cardiovasculares, observando-se melhora, por exemplo, na força de ejeção do ventrículo esquerdo, nos níveis de óxido nítrico para vasodilatação, além de reduzir os níveis de triglicerídeos no sangue. Portanto, repercutirá em uma melhor qualidade de vida relacionada à saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Endotélio Vascular. Doenças Cardiovasculares. Ácidos Graxos Omega-3. Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Cardiovascular disorders can lead to vascular remodeling and endothelial cell damage, which may explain the endothelial dysfunction found in these individuals. Daily intake of omega-3 fatty acids appears to improve vascular health as well as heart function. It was proposed to compare the safety and efficacy of the therapeutic use of Omega-3 fatty acids to improve endothelial function. A systematic review was carried out based on searches in national and international databases and the screening included the Prisma Recommendation. Randomized clinical trials published until December 2021 were selected and evaluated by three reviewers. Methodological quality was assessed using the PEDro scale. Despite the methodological differences, the results of this review confirm previous observations that the continuous use of omega 3 for at least three months considerably improves the functionality of the vascular endothelium, thus reducing the risk of a cardiovascular event. In this sense, the use of EPA and DHA compounds was shown to be beneficial in patients with cardiovascular diseases, with an improvement, for example, in left ventricular ejection force, in nitric oxide levels for vasodilation, in addition to reducing levels of triglycerides in the blood. Therefore, it will have an impact on a better health-related quality of life.

KEYWORDS: *Vascular Endothelium. Cardiovascular Diseases. Omega-3 Fatty Acids. Quality of Life*

¹ Acadêmico de Medicina no Centro Universitário de Patos-UNIFIP

² Acadêmico de Medicina no Centro Universitário de Patos-UNIFIP

³ Acadêmico de Medicina no Centro Universitário de Patos-UNIFIP

⁴ Acadêmico de Medicina no Centro Universitário de Patos-UNIFIP

⁵ Mestre em Ciências da Saúde, Doutora em Promoção de Saúde, Pós-Doutora em Promoção de Saúde, Pós-Doutora em Sistemas Agroindustriais, Pró-Reitora de Pesquisa, Extensão e Pós-Graduação UNIFIP, Docente no Curso de Medicina das UNIFIP, Coordenadora do Eixo Práticas Investigativas em Saúde, Coordenadora de TCC, Editora-Chefe JMHP/REBES/BAHE/OBDJ - Centro Universitário de Patos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

INTRODUÇÃO

Conforme a atualização da Diretriz De Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019 (PRÉCOMA *et al.*, 2019), a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no Brasil e no mundo, determinando aumento da morbidade e incapacidade ajustadas pelos anos de vida. Embora as taxas de mortalidade e *disability-adjusted life year* (DALY) padronizadas por idade estejam diminuindo no Brasil, possivelmente como resultado de políticas de saúde bem-sucedidas, o número total destas está aumentando, principalmente devido ao envelhecimento e ao adoecimento da população. A presença dos fatores de risco clássicos (hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e histórico familiar) aumenta a probabilidade pré-teste de DCV.

A implementação de políticas de saúde, entre elas, o estímulo aos hábitos de vida saudáveis, o acesso a medidas para prevenção primária e secundária de DCV, associados ao tratamento de eventos cardiovasculares (CV), é essencial para o controle das DCV em todos os países, incluindo o Brasil (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Eventos cardiovasculares estão intimamente relacionados à disfunção vascular, em particular devido ao comprometimento da função do tecido endotelial, que desempenha um papel central na regulação do tônus vascular e da resistência vascular periférica (FURCHGOTT; VANHOUTTE, 1989; CARVALHO *et al.*, 2001; GIBRIELA *et al.*, 2011; PITTHAN; MARTINS; BARBISAN, 2014; YUGAR-TOLEDO *et al.*, 2015; RAJ *et al.*, 2021; SILVA, 2021). A disfunção endotelial é a fase mais precocemente detectável que predispõe à formação de lesões ateroscleróticas e eventos cardiovasculares (GIMBRONE JUNIOR; GARCÍA-CARDEÑA, 2013). Com o processo do envelhecimento, há a possibilidade do aparecimento de patologias cardíacas, desenvolvimento de inflamação endotelial e estresse oxidativo (SCRAGG *et al.*, 2017).

De acordo com Carrapeiro (2010) aproximadamente três décadas atrás, observou-se que a ocorrência de DCVs era baixa em populações de esquimós da Groelândia. Apesar do elevado consumo de gordura, o grupo sobrevivia a partir da alimentação de grande quantidade de peixes e frutos do mar. Destarte, o padrão alimentar é um dos principais determinantes da saúde. Os efeitos benéficos da ingestão de alimentos com funções protetoras são bem conhecidos, incluindo uma redução no risco de mortalidade (SAAVEDRA *et al.*, 2016).

O consumo de ácido graxo ômega 3 está associado com inúmeros benefícios à saúde (SARAVANAN *et al.*, 2010; CATERINA, 2011; SHI *et al.*, 2015; VIDMAR *et al.*, 2016), como a melhora da síndrome metabólica, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, bem como diminuição do risco de eventos cardiovasculares (KAUR; BASU; SHIVHARE, 2015; BRITO, 2019).

Assim, ômega-3 são ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) com mais de uma ligação dupla carbono-carbono em sua estrutura. Eles são poli-insaturados porque sua cadeia compreende várias ligações duplas. Uma forma de nomear um ácido graxo é determinada pela localização da primeira ligação dupla, contada a partir da cauda, ou seja, o ômega (ω -) ou a extremidade n. Assim, em ácidos graxos ômega-3, a primeira ligação dupla está entre o terceiro e o quarto átomos de carbono da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

extremidade da cauda. Esses nutrientes essenciais devem ser introduzidos por meio da dieta (GAMMONE *et al.*, 2019).

Os ácidos graxos da série ômega 3, formados pelo ácido alfa linolênico, o ácido docosahexaenoico (DHA), o eicosapentaenoico (EPA) e o docosapentaenoico (DPA), constituem um grupo de lipídios que exercem funções significativas no organismo, sendo incorporados aos fosfolipídios das membranas das células otimizando sua função biológica (SAAVEDRA *et al.*, 2016). Ademais, são relatados vários benefícios da ingestão de ômega 3, como a diminuição de eicosanoides inflamatórios, prevenindo e tratando enfermidades cardiovasculares, doenças inflamatórias, alterações imunológicas bem como atua diminuindo o declínio cognitivo (MAGGI, 2018; SCRAGG *et al.*, 2017).

Podem afetar, também, o sistema cardiovascular através de múltiplos mecanismos, tais como a alteração do canal iônico e propriedades da membrana celular, indução de efeitos anti-inflamatórios, diminuição do ritmo cardíaco e da pressão arterial, e melhoria da função vascular, bem como do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo (YANCY *et al.*, 2013).

Em virtude da elevada prevalência das doenças cardiovasculares juntamente ao fato destas prejudicarem a qualidade de vida da população, além de afetarem na longevidade desse grupo de indivíduos, medidas alternativas para auxiliar no tratamento da doença precisam de elucidação. Portanto, o presente estudo tem por objetivo comparar a segurança e eficácia do uso terapêutico do ômega-3 para melhora da função endotelial.

MÉTODO

O presente estudo se trata de uma Revisão Sistemática de Intervenção/Tratamento, de Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), que são potenciais ferramentas para tomada de decisão na prática clínica (BARBOSA *et al.*, 2019). Na realização da busca bibliográfica para fundamentação do presente estudo, foi formulada a questão do acrônimo PICO: "Em pacientes com doença cardiovascular, o uso de ômega-3, em comparação a nenhum tratamento suplementar, melhora a função endotelial?".

Utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) no idioma inglês: *endothelium vascular*, *cardiovascular disease* e *fatty acids omega-3*. Para tais DeCS foi utilizado o operador lógico booleano "AND". Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER *et al.*, 2010) e foi conduzida até dezembro de 2021 nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane), *National Library of Medicine* (PUBMED) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE).

Nos critérios de inclusão para a seleção dos estudos, foram incluídos: (a) indivíduos com alguma comorbidade cardiovascular, (b) uso do ômega-3 por pelo menos 3 meses (c) artigos dos últimos 10 anos e (d) idioma inglês. Foram excluídos estudos que usaram o ômega-3 em dose menor que 1440mg/dia, bem como estudos envolvendo crianças/adolescentes e pacientes sem comorbidade cardiovascular, ensaios clínicos não randomizados e publicações duplicadas. Também foram excluídos estudos cujos participantes tinham doenças metabólicas como diabetes e comorbidades autoimunes.

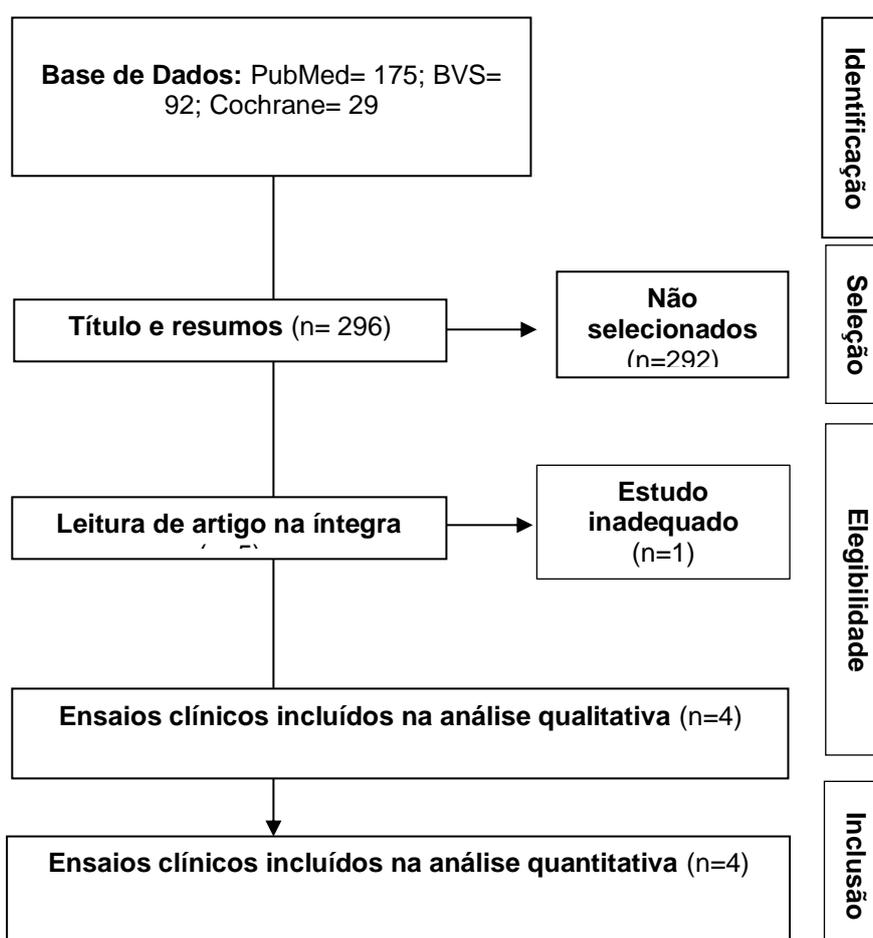


RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

Na tabela, encontra-se o fluxograma dos artigos que originalmente foram incluídos, seguindo as diretrizes PRISMA, cujo propósito é ajudar na melhoria do relato de revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER *et al.*, 2007). As buscas nas bases de dados eletrônicas resultaram em 296 artigos, destes foram selecionados inicialmente 60 ensaios clínicos randomizados, nos quais quatro corresponderam aos critérios de inclusão e elegibilidade, e compõe a atual revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma PRISMA: Processo de busca e seleção de estudos



Fonte: Autoria própria, 2021.

A avaliação da qualidade dos estudos foi baseada na escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). Os avaliadores da PEDro analisam somente o que está reportado no manuscrito, quando há dúvida por parte do avaliador na hora de pontuar o critério, ele o classifica como "não", obedecendo a recomendação de escala de qualidade metodológica. Por exemplo, se um estudo reportar que é "duplo cego", mas não explicar quem foi cego, receberá a classificação de "não" para todos os critérios relacionados ao cegamento de pacientes, terapeutas e avaliadores. A pontuação final da escala de qualidade PEDro é dada por meio da soma do número de critérios que foram classificados como



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

satisfatórios entre os critérios 2 ao 11. O critério 1 não é considerado para a pontuação final por tratar-se de um item que avalia a validade externa do estudo. Cada ensaio clínico randomizado é avaliado por dois avaliadores independentes e, no caso de discordância de avaliação de qualquer item em questão, um terceiro avaliador faz uma arbitragem final. A pontuação final pode variar entre 0 e 10 pontos (SHIWA *et al.*, 2011).

Ademais, importante mencionar que para essa revisão adotou-se as seguintes faixas de pontuação da escala PEDro: escore de 6-10: alta qualidade; 4-5: média qualidade; e 0-3: baixa qualidade (MAHER *et al.*, 2003).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número total de participantes nos estudos variou de 18 até 80 pacientes, compondo um total de 154 pessoas. Os ensaios foram realizados em três continentes, englobando 4 países: Inglaterra, Turquia, Japão e China. O estudo mais recente datou de 2020, enquanto que os primeiros a serem concluídos datam de 2013, há ainda um artigo do ano de 2018 (Tabela 1). Quanto ao Nível de evidência PEDro, a maioria apresentou escore de 6-10: alta qualidade (n=3).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

Tabela 1: Relação entre autores, país, escore PEDro e objetivo.

Autores/ Ano	País	Tipo de estudo	Escala PEDro	Objetivo principal
Oikonomou <i>et al.</i> (2018)	Inglaterra	Ensaio clínico	9	Avaliar os efeitos de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 na fibrose, função endotelial e <i>performance</i> miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana.
Bozcalia <i>et al.</i> (2013)	Turquia	Ensaio clínico	9	Realizar um ensaio clínico para examinar o efeito dos ácidos graxos omega-3 em pacientes com síndrome cardíaca X (CSX) e avaliar o impacto potencial de omega-3 ácidos graxos na função endotelial, estresse oxidativo e alívio dos sintomas na CSX.
Yuan <i>et al.</i> (2020)	China	Ensaio clínico	5	Realizar um ensaio clínico randomizado para avaliar o metabolismo lipídico e a função endotelial de pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio que suplementam ômega-3.
Toyama <i>et al.</i> (2013)	Japão	Ensaio clínico	6	Avaliar o uso de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 associados com estatinas na disfunção endotelial em pacientes com doença arterial coronariana.

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

Os artigos selecionados foram submetidos à análise e classificação de acordo com a escala PEDro, em que dois dos quatro artigos eleitos (BOZCALIA *et al.*, 2013; OIKONOMOU *et al.*, 2018) pontuaram 9, próximos da pontuação máxima de 11; enquanto que os outros dois artigos (TOYAMA *et al.*, 2013; YUAN *et al.*, 2020) pontuaram respectivamente 5 e 6, próximos da média em distribuição normal das classificações feitas pela escala que é 5,1.

A tabela 2 apresenta os principais resultados de cada ensaio clínico selecionado e analisado. O artigo de Oikonomou *et al.*, (2018) apresentaram melhoras significativas na força de ejeção do ventrículo esquerdo, decréscimo na tensão longitudinal global e aumento do fluxo de dilatação mediada com a suplementação de ômega-3; o artigo de Bozcalia *et al.*, (2013) evidenciaram aumento importante no fluxo de dilatação mediado (FMD), na dilatação mediada por nitroglicerina (NMD) e redução nos níveis plasmáticos de malondialdeído (MDA) após a suplementação com ômega-3.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

De acordo com Yuan *et al.*, (2020) a suplementação do referido ácido graxo diminuiu significativamente os níveis de prostaglandina J2 (PGJ2), leucotrieno B4, triglicérides, apolipoproteína B e lipoproteína a. Ademais, Toyama *et al.*, (2013) expuseram que com a suplementação de ômega-3 ocorreu a redução dos níveis de triglicérides enquanto que no grupo controle não ocorreu melhora, e o marcador FMD melhorou significativamente em grupos tratados com o ácido graxo enquanto que o grupo controle não apresentou mudança significativa.

Assim, os principais resultados de todos os artigos analisados apontam para a eficácia do tratamento com ômega-3 em melhorar marcadores de saúde cardiovascular e endotelial.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

Tabela 2: Principais Resultados.

Autores/Ano	Principais Resultados
Oikonomou <i>et al.</i> (2018)	O tratamento com ômega-3, comparado com placebo, melhorou: força de ejeção do ventrículo esquerdo (aumento de 4.7% vs 1.7%); tensão longitudinal global (decreceu 10.6% vs 2.3%); a razão E/e' (decreceu 9.47% vs 2.1%); níveis de ST2 (decreceu 4.53% vs 2.37%); fluxo de dilatação mediada (aumentou 44% vs. 11%) e níveis de hsCRP (decreceu 6.13% vs 4.35%) ($p < 0.05$ para todos).
Bozcalia <i>et al.</i> (2013)	Os pacientes que foram tratados com ômega-3 mostraram aumento significativo em flowmediated dilatation (FMD) (de 47 ± 48 para $104 \pm 23\%$, $P < 0.05$) e nitroglycerin-mediated dilatation (NMD) (de 51 ± 53 para $93 \pm 35\%$, $P < 0.05$), e diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de malondialdehyde (MDA) (4.4 ± 0.86 para 3.35 ± 0.33 $\mu\text{mol/l}$, $P = 0.012$). Os escores SAQ aumentaram significativamente em ambos os grupos (de 60 ± 14 para $73 \pm 15\%$, $P < 0.05$ placebo, de 67 ± 10 para $81 \pm 9\%$, $P < 0.05$ grupo tratado). NMD estava correlacionado negativamente com os níveis plasmáticos de MDA.
Yuan <i>et al.</i> (2020)	Analisando o conteúdo de 11-HDoHE, 20-HDoHE e 16,17-EDP e a dos ácidos eicosatetraenóicos (EEQs), derivados do ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico, respectivamente, foram significativamente maiores com o grupo omega-3 do que a terapia usual, enquanto que a da prostaglandina J2 (PGJ2) e do leucotrieno B4, derivado do ácido araquidônico diminuiu significativamente. Em comparação com a terapia usual, a terapia de PUFA omega-3 reduziu significativamente os níveis de triglicerídeos (-6,3%, $P < 0,05$), apolipoproteína B (-4,9%, $P < 0,05$) e lipoproteína (a) (-37,0%, $P < 0,05$) e aumentou o nível de óxido nítrico (62,2%, $P < 0,05$). Além disso, os níveis dessas variáveis foram positivamente correlacionados com a mudança de 16,17-EDP e EEQs, mas negativamente com alteração no PGJ2.
Toyama <i>et al.</i> (2013)	Após o tratamento por $5,2 \pm 1,7$ meses, o grupo EPA mostrou um aumento significativo na concentração sérica de Razão de EPA e AA para ácido araquidônico (AA) (EPA / AA) ($62,5 \pm 38,1$ a $159,8 \pm 53,8$ $\mu\text{g} / \text{ml}$, $0,45 \pm 0,34$ a $1,20 \pm 0,55$, $p < 0,01$ para ambos). No grupo EPA, triglicerídeos séricos diminuiu significativamente ($150,7 \pm 92,9$ para $119,3 \pm 60,7$ mg / dl , $p = 0,02$), enquanto nenhuma mudança significativa foi observada no grupo de controle. FMD, o desfecho primário do estudo, mostrou uma melhora significativa no grupo EPA ($2,6 \pm 1,6\%$ para $3,2 \pm 1,6\%$, $p = 0,02$), enquanto nenhuma mudança significativa foi observada no grupo de controle ($2,7 \pm 1,6\%$ a $2,4 \pm 1,7\%$, $p = 0,29$).

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

Contatou-se que os estudos analisados atenderam ao objetivo dessa revisão sistemática sobre os efeitos do ômega-3 na função endotelial em pacientes com problemas cardiovasculares, tais estudos descritos são todos ensaios clínicos randomizados e foram baseados na avaliação de qualidade da escala PEDro (SHIWA *et al.*, 2011). O método deste estudo segue as diretrizes PRISMA (MOHER *et al.*, 2010). O presente estudo se mostrou de grande relevância devido à crescente taxa de morbimortalidade relacionada às doenças cardiovasculares (DENARDI; SALGADO; MOREIRA, 2007).

Ressalta-se que os eventos cardiovasculares estão intimamente relacionados à disfunção endotelial, principalmente devido às substâncias que são liberadas pelos vasos sanguíneos, as quais podem influenciar positivamente na saúde cardiovascular, como endotelina-1 e óxido nítrico (CARVALHO *et al.*, 2001; GIBRIELA *et al.*, 2011; PITTHAN; MARTINS; BARBISAN, 2014; YUGAR-TOLEDO *et al.*, 2015; RAJ *et al.*, 2021; SILVA, 2021). O óxido nítrico é produzido, sobretudo, pelas células endoteliais e promove vasodilatação, ajudando a aumentar o fluxo sanguíneo. Nessa perspectiva, esse gás pode ser estimulado positivamente pelo ômega-3 (YUAN *et al.*, 2021).

Ao considerar o exposto e a atual mudança na pirâmide etária da população, que repercute em aumento da expectativa de vida, os eventos cardiovasculares vêm se tornando mais prevalentes e comuns principalmente em populações idosas, estimulando os governos a buscarem proativamente novas formas preventivas para tais eventos. Como estratégia, tem-se a utilização do ômega-3, ácidos graxos poli-insaturados, considerados essenciais, obtidos por meio de dieta ou suplementação (FERRUCCI *et al.*, 2006).

Os efeitos benéficos dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 têm sido extremamente estudados, em especial aqueles relacionados ao sistema cardiovascular (BORGES *et al.*, 2013). Portanto, vem crescendo o interesse sobre o papel desse nutriente na redução da inflamação, além de diversas outras ações exercidas no aparelho cardiovascular (CALVIELLO *et al.*, 2013).

Tanto o estudo feito por Oikonomou *et al.*, (2018) como o de Toyama *et al.*, (2013), realizaram uma pesquisa sobre o efeito do ômega-3 na função endotelial, porém o estudo do primeiro foi realizado em pacientes que faziam uso de estatinas. Além disso, ambos chegaram à conclusão que os pacientes que fizeram uso do referido ácido graxo tiveram uma mudança significativa quando comparados ao grupo controle, notando-se assim um efeito positivo para os pacientes que já utilizavam as estatinas.

Yuan *et al.*, (2020) executaram uma busca dos benefícios do ômega-3 não só na função endotelial, mas também no metabolismo lipídico, o que é bem interessante pois por ter tido resultados positivos quando comparado ao grupo controle, tais como redução significativa dos níveis de triglicerídeos (-6,3%, $P < 0,05$), da apolipoproteína B (-4,9%, $P < 0,05$) e da lipoproteína (a) (-37,0%, $P < 0,05$) ratifica ainda mais a sinergia entre o ômega-3 e a estatina sugerida por Toyama *et al.*, (2013), que também apresentou redução importante no nível dos triglicerídeos séricos ($150,7 \pm 92,9$ para $119,3 \pm 60,7$ mg / dl, $p = 0,02$).

E diferente da pesquisa de Oikonomou *et al.*, (2018) e Toyama *et al.*, (2013), Bozcalia *et al.*, (2013) buscaram os efeitos endoteliais do ômega-3 em pacientes com síndrome cardíaca X (CSX) e foi possível observar uma melhora na função endotelial, no estresse oxidativo e apresentou alívio dos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

sintomas na CSX, devido um aumento importante de *flowmediated dilatation* (FMD) e *nitroglycerin-mediated dilatation* (NMD) e uma baixa substancial de *malondialdehyde* (MDA).

Oikonomou *et al.*, (2018) avaliaram a efetividade dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 na fibrose, função endotelial e performance miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana. Em 2018, a pesquisa concluiu que o tratamento com o composto, comparado com placebo teve uma melhora significativa na força de ejeção do ventrículo esquerdo, na tensão longitudinal global, a razão E/e' apresentou aproximadamente 7% de diferença nos resultados, os níveis de ST2 apresentou 2,16% de diferença entre o ômega 3 e o placebo, aumento significativo do fluxo de dilatação mediada e níveis de hsCRP apresentaram cerca de 2% de diferença.

Bozcalia *et al.*, (2013) concluíram que os pacientes que foram tratados com ômega-3 mostraram aumento significativo em FMD (de 47 ± 48 para $104 \pm 23\%$, $p < 0.05$) e NMD (de 51 ± 53 para $93 \pm 35\%$, $p < 0.05$), além de uma diminuição importante nos níveis plasmáticos de MDA (4.4 ± 0.86 para 3.35 ± 0.33 Imol/l , $p = 0.012$).

Para Yuan *et al.*, (2020) o metabolismo lipídico e a função endotelial de pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio foram avaliados após fazerem uso de suplementação com ômega-3. Ao término da análise concluiu-se que em comparação com a terapia convencional, a terapia suplementar com o composto reduziu significativamente os níveis de triglicerídeos, apolipoproteína B e lipoproteína (a) e ocorreu aumento da quantidade de óxido nítrico produzida. Ademais, os níveis dessas variáveis foram positivamente correlacionados com a mudança de 16,17-EDP e EEQs, mas negativamente com alteração no PGJ2.

O uso de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 associado com estatinas melhora a disfunção endotelial em pacientes com doença arterial coronariana (TOYAMA *et al.*, 2013). Além disso, os autores evidenciaram que após o tratamento por $5,2 \pm 1,7$ meses, o grupo EPA mostrou um aumento significativo na concentração sérica de Razão EPA / AA ($62,5 \pm 38,1$ a $159,8 \pm 53,8$ $\mu\text{g} / \text{ml}$, $0,45 \pm 0,34$ a $1,20 \pm 0,55$, $p < 0,01$ para ambos). Além do mais, os triglicerídeos séricos diminuíram significativamente. Enquanto nenhuma mudança significativa foi observada no grupo de controle.

Manson *et al.*, (2018) propuseram-se a fazer um ensaio clínico partindo da premissa dos efeitos positivos do uso do ômega-3 em animais e em ensaios clínicos com populações menores buscando benefícios cardiovasculares e os achados sugeriram que, em relação ao aparelho cardiovascular, os benefícios foram maiores em negros do que em brancos e que o uso do suplemento alimentar fornece uma certa proteção coronária.

A sinergia entre ômega-3 e estatina sugerida por Toyama *et al.*, (2013) e os efeitos no metabolismo lipídico mostrado por Yuan *et al.*, (2020), abrem mais ramificações sobre o estudo do composto, tais como o efeito em pacientes com hipertrigliceridemia e/ou diabéticos, por exemplo.

Apesar das diferenças metodológicas, os resultados desta revisão confirmam as observações prévias de que o uso contínuo de ômega-3 por pelo menos três meses em grupos específicos de pacientes melhora consideravelmente a função endotelial, reduzindo-se assim o risco de acontecer algum evento cardiovascular nesse grupo de indivíduos.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

Entretanto, tendo como base os critérios de inclusão e exclusão, muito ainda precisa ser elucidado sobre os efeitos dessas substâncias em longo prazo. Ademais, é necessário se compreender de que modo a utilização do referido ácido graxo poli-insaturado influencia na saúde cardiovascular de pacientes acometidos com outras comorbidades como diabetes, doenças autoimunes e outras. Além disso, são necessários novos ensaios clínicos que indiquem efeitos em indivíduos com menos de 18 anos.

CONCLUSÃO

O uso de ômega 3 mostrou apresentar um importante papel na melhora da função endotelial, possibilitando uma prevenção acerca de possíveis eventos cardiovasculares em pacientes acometidos por tais doenças. Portanto, o uso dos compostos EPA e DHA se mostrou benéfico nos pacientes que detêm doenças cardiovasculares, apresentando melhora, por exemplo, na força de ejeção do ventrículo esquerdo, nos níveis de óxido nítrico para vasodilatação, além de reduzir os níveis de triglicerídeos no sangue.

Esta revisão sistemática buscou utilizar metodologias científicas que são menos propensas a tendenciosidades, o que pode se tornar uma importante ferramenta para tomada de decisões em estudos que serão feitos sobre o problema. Ainda existe pouco material científico a respeito do assunto, sendo assim um fator limitante à revisão. Tendo em vista os resultados satisfatórios desse estudo no que tange a problemática é válido destacar que ocorrerá um crescimento no número de estudos a respeito do tema por se tratar de uma problemática mundial, especialmente em países em desenvolvimento. Desse modo, torna-se possível tanto prevenir a incidência como reduzir a taxa de prevalência dessas doenças que afetam a qualidade de vida de grande parcela da população mundial.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, F. T. *et al.* Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 69, p. 299-306, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/GhGJS6XPLX8NyZpTDhLMgnF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 dez. 2021.

BORGES, M. C. *et al.* Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos?. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 6, p. 459-466, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/gHdLgbbpC7zctSwDs5Jt5wL/?lang=pt>. Acesso em: 20 dez. 2021.

BOZCALI, E. *et al.* ω -3 fatty acid treatment in cardiac syndrome X. **Coronary Artery Disease**, v. 24, n. 4, p. 328-333, jun. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425772/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

BRITO, J. V. R. *et al.* Suplementação de Ômega-3 em praticante de exercício físico intenso. **Revista**, v. 8, n. 2, p. 215-27, 2018. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/408>. Acesso em: 20 dez. 2021.

CALVIELLO, G. *et al.* Experimental evidence of ω -3 polyunsaturated fatty acid modulation of inflammatory cytokines and bioactive lipid mediators: their potential role in inflammatory, neurodegenerative, and



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

neoplastic diseases. **Biomed Res Int.**, v. 2013, p. 743171, 2013. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/743171/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

CARRAPEIRO, M. M. **Efeito do uso combinado de ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e estatinas sobre biomarcadores do estresse oxidativo em mulheres com dislipidemia**. 2010. 92f. Dissertação (Mestrado Ciências dos Alimentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-05072010-153956/pt-br.php>. Acesso em: 20 dez. 2021.

CARVALHO, M. H. C. *et al.* Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p. 76-88, 2001. Disponível em: <https://cmappublic.ihmc.us/rid=1JDM3536L-1LK2WH2-287V/HTA%20e%20endotelio.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2021.

CATERINA, R. N-3 fatty acids in cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p. 2439-2450, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21696310/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

DENARDI, D. C. F.; SALGADO, J. M.; MOREIRA, R. Efeito da dieta, estatina e ácidos graxos ômega-3 sobre a pressão arterial e a lipídemia em humanos. **Food Science and Technology**, v. 29, p. 863-867, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cta/a/tPDcv4yhGHRqGz4NwtT39Xs/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 dez. 2021.

FERRUCCI, L. *et al.* Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 91, n. 2, p. 439-46, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234304/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

FURCHGOTT, R. F.; VANHOUTTE, P. M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. **FASEB J.**, v. 3, n. 9, p. 2007-18, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2545495/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

GAMMONE, M. A. *et al.* Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3: benefícios e resultados no esporte. **Nutrientes**, v. 11, n. 1, p. 46, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591639/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

GIMBRONE JÚNIOR, M. A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endotélio vascular, hemodinâmica e a patobiologia da aterosclerose. **Patología Cardiovascular**, v. 22, n. 1, p. 15, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22818581/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

GIRIBELA, C. R. G. *et al.* Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. **Rev Bras Hipertens**, v. 18, n. 1, p. 27-32, 2011. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/18-1/07-espaco-funcao.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2021.

KAUR, M.; BASU, S.; SHIVHARE, S. Omega-3 fatty acids: nutritional aspects, sources, and encapsulation strategies for food fortification. **Res J Health Pharmacol**, v. 3, n. 1, p. 12-31, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbqg/a/nkdrMFdzyVQQDSSKfb4CYXM/?lang=en>. Acesso em: 20 dez. 2021.

MAGGI, C. **Câncer 360°**: orientações para uma vida melhor, orientações nutricionais: pacientes, familiares e cuidadores. Recife: Editora Carpe Diem, 2018. Disponível em: <https://digitalizabrasil.com.br/e-books/cancer-360o-orientacoes-nutricionais>. Acesso em: 20 dez. 2021.

MAHER, C. G. *et al.* Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. **Physical therapy**, v. 83, n. 8, p. 713-721, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12882612/>. Acesso em: 20 dez. 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

MANSON, J. E. *et al.* Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, p. 23-32, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415637/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg**, v. 8, n. 5, p. 336-341, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171303/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

OIKONOMOU, E. *et al.* Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 1188-1197, jun. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561418301687>. Acesso em: 20 dez. 2021.

PITTHAN, E.; MARTINS, O. M. O.; BARBISAN, J. N. Novos biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: predição de risco cardiovascular. **Rev AMRIGS**, v. 58, n. 1, p. 69-77, 2014.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787-891, 2019. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2019/v11304/pdf/11304022.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2021.

RAJ, V. *et al.* Avaliação da Senescência de Células Sanguíneas Mononucleares Periféricas e na Disfunção Endotelial entre Adultos com Alto Risco Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 37-47, 2021.

SAAVEDRA, L. P. J. *et al.* Estado nutricional e consumo alimentar de ácidos graxos eicosapentaenóico e docosahexaenóico associados à função cognitiva em idosos. **Revista Uningá Review**, v. 28, n. 2, 2016. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1869>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SARAVANAN, P. *et al.* Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. **The Lancet**, v. 376, n. 9740, p. 540-550, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638121/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SCRAGG, R. *et al.* Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. **JAMA cardiology**, v. 2, n. 6, p. 608-616, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384800/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SHI, Z. *et al.* Food habits, lifestyle factors and mortality among oldest old Chinese: The Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS). **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 7562-7579, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371039/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SHIWA, S. R. *et al.* PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. **Fisioterapia em Movimento**, v. 24, n. 3, p. 523-533, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/fm/a/9c55NMRqWCxRRsWpqpBiQTC/?lang=pt>. Acesso em: 20 dez. 2021.

SILVA, M. X. Prevenção da Doença Cardiovascular na Adolescência: Novos Horizontes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 804-805, 2021.

TOYAMA, K *et al.* Eicosapentaenoic Acid Combined with Optimal Statin Therapy Improves Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease. **Cardiovascular Drugs And Therapy**, v. 28, n. 1, p. 53-59, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158248/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

VIDMAR, M. F. *et al.* Suplementación con omega-3 después de la reconstrucción del ligamento cruzado anterior. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 22, n. 2, p. 131-137, 2016. Disponível em:



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

EFEITOS DO ÔMEGA 3 NA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Fernando José Gomes Ferreira, Lucas Lopes Sousa, Fernando Lima Lopes,
Lucas Fernandes Cruz, Milena Nunes Alves de Sousa

<https://www.scielo.br/j/rbme/a/PmMViqKzHqbpBty74kSqdYQ/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 20 dez. 2021.

YANCY, C. W. *et al.* Diretriz ACCF / AHA de 2013 para o manejo da insuficiência cardíaca: um relatório da American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 16, p. e147-e239, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741058/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

YUAN, M. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction: a randomized, controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 445-459, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041091/>. Acesso em: 20 dez. 2021.

YUGAR-TOLEDO, J. C. *et al.* Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 22, n. 3, p. 84-92, 2015.