

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE MACAÉ
INSTITUTO DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO

CAMILA MATIAS DA SILVA

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE NO
TRATAMENTO DE ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS EM
CAMUNDONGOS C57BL/6 INDUZIDAS POR DIETA OBESOGÊNICA
(HIPERLIPÍDICA E RICA EM SACAROSE)

Macaé
2023

Camila Matias da Silva

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE NO
TRATAMENTO DE ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS EM
CAMUNDONGOS C57BL/6 INDUZIDAS POR DIETA OBESOGÊNICA
(HIPERLIPÍDICA E RICA EM SACAROSE)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II do Curso de Graduação em Nutrição do Instituto de Alimentação e Nutrição do Centro Multidisciplinar UFRJ Macaé.

**Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Amorim de Moraes Nascimento Braga e
Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Thereza Cristina Lonzetti Bargut.**

Macaé
2023

CIP - Catalogação na Publicação

S586

Silva, Camila Matias da

Efeito da suplementação com óleo de peixe no tratamento de alterações cardiometabólicas C57BL/6 induzidas por dieta obesogênica (hiperlipídica e rica em sacarose). / Camila Matias da Silva. -- Macaé, 2023.

60 f.

Orientador(a): Fernanda Amorim de Moraes Nascimento Braga

Coorientador(a): Thereza Cristina Lonzetti Bargut

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Alimentação e Nutrição, Bacharel em Nutrição, 2023.

1. Óleos de peixe. 2. Obesidade. 3. Doenças cardiovasculares. 4. Lipemia. 5. Período pós-prandial. I. Braga, Fernanda Amorim de Moraes Nascimento, orient. II. Bargut, Thereza Cristina Lonzetti, coorient. III. Título.

CDD 615.3

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Campus UFRJ-Macaé Professor Aloisio Teixeira
Bibliotecário(a) Rosangela Ribeiro Magnani Diogo CRB7/3719

Camila Matias da Silva

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE NO
TRATAMENTO DE ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS EM
CAMUNDONGOS C57BL/6 INDUZIDAS POR DIETA OBESOGÊNICA
(HIPERLIPÍDICA E RICA EM SACAROSE)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Nutrição do Instituto de Alimentação e
Nutrição do Centro Multidisciplinar UFRJ
-Macaé, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do grau de
bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 24/03/2023

BANCA AVALIADOR ^



Documento assinado digitalmente

FERNANDA AMORIM DE MORAIS NASCIMEN

Data: 19/04/2023 08:45:49-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dra^a. Fernanda Amorim de Moraes Nascimento Braga
(Orientadora)

Assinado de forma digital por
Thereza Cristina Lonzetti Bargut
therezabargut@id.uff.br:12407987

764

Dados: 2023.04.19 10:22:53 -03'00'

Prof^ª. Dra^a. Thereza Cristina Lonzetti Bargut
(Co-orientadora)



Documento assinado digitalmente

LEANDRO OLIVEIRA BATISTA

Data: 17/04/2023 14:51:01-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Leandro Oliveira Batista
<http://lattes.cnpq.br/4594285785519387>

Prof^ª. Dra^a. Sandra Barbosa da Silva
<http://lattes.cnpq.br/0355677542334947>



Documento assinado digitalmente

SANDRA BARBOSA DA SILVA

Data: 18/04/2023 14:26:21-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^ª. Dra^a. Ana Paula Medeiros Menna Barreto
<http://lattes.cnpq.br/2832254065394603>

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ser o meu auxílio nesta trajetória, reconheço que sem Ele eu nada poderia ter feito. De certo a Sua bondade e misericórdia me seguiram e me seguem todos os dias.

À minha família, mãe, pai e irmão, vocês são a minha base e foram o motivo para eu não pensar em desistir. Seus incentivos, auxílios e orações foram essenciais. Venho externar aqui a minha profunda gratidão por ter vocês e quero retribuir todo este cuidado para comigo, amo vocês.

Sou eternamente grata à Prof.^a Dr.^a Fernanda Amorim, por me incentivar, ensinar e inspirar. Certamente tudo que Deus faz tem um propósito e ter te encontrado e ter você ao meu lado nessa jornada é um dos cuidados dEle para comigo. À Prof.^a Dr.^a Thereza Bargut, obrigada por todo apoio neste trabalho e durante meu início e trajetória na pesquisa científica, a qual me concedeu a oportunidade de ser bolsista de Iniciação Científica pela FAPERJ, Fundação a qual também sou grata. Prof.^a Dr.^a Caroline Fernandes e integrantes do NEMENUTH (UFF), obrigada por me proporcionarem tantos aprendizados. Também ao NESAM (UFRJ) e todos que um dia passaram por este núcleo, sendo inspiração para mim. Aos demais professores do Instituto de Alimentação e Nutrição da UFRJ Macaé, muito obrigada por toda dedicação e empenho em me ensinar toda a teoria e acima disso, demonstrarem como exercer minha futura profissão de forma ética e com amor.

À minhas amigas que me apoiaram e acreditaram em mim, com vocês tudo ficou mais leve. À Josi que esteve comigo desde o processo de matrícula até hoje sendo minha incentivadora. Raiany, que nessa trajetória tornou-se uma irmã, demonstrando que por mais que desafios viessem, acima deles estava o nosso Deus cuidando de cada detalhe. Lyvia e Luane, minhas parceiras de estudos e agora, da vida. Sâmela, que foi um presente de Deus nessa jornada. Queridas, obrigada por tanto!

Por fim, a todos os demais familiares e amigos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente ao longo desses anos, me incentivando e ajudando a perseverar para atingir meus objetivos.

RESUMO

O óleo de peixe é rico em ácidos graxos poli-insaturados n-3, evidências mostram que a suplementação pode melhorar alguns parâmetros cardiometabólicos. Contudo, os efeitos sobre a lipemia pós-prandial (LPP) são pouco estudados. Objetivou-se avaliar os efeitos da suplementação com óleo de peixe sobre a LPP e verificar a relação entre o fígado e as doenças cardiovasculares em camundongos C57BL/6 machos com e sem alterações cardiometabólicas. Camundongos C57BL/6, machos com três meses de idade foram distribuídos em quatro grupos experimentais: grupo C (dieta controle por 12 semanas), grupo C-OP (dieta controle por 8 semanas e 4 semanas com suplementação concomitante à dieta), grupo HFHS (dieta hiperlipídica e rica em sacarose por 12 semanas) e grupo HFHS-OP (dieta hiperlipídica e rica em sacarose por 8 semanas e 4 semanas com suplementação concomitante à dieta). A suplementação foi administrada via ração (2% do total da dieta). Os animais foram submetidos ao teste de tolerância oral à gordura (TTOG), para avaliação da LPP, e ao teste de tolerância intraperitoneal à insulina (IPITT), antes e após a suplementação (8ª e 12ª semanas). Na 12ª semana foi realizada a eutanásia, os tecidos foram pesados e coletou-se o sangue para análise bioquímica. As diferenças nos dados quantitativos foram testadas para distribuição normal e homocedasticidade das variâncias. As curvas do TTOG e do IPITT foram analisadas para um mesmo grupo através do teste one-way ANOVA de medidas repetidas com pós-teste de Tukey ou similar não paramétrico. Todas as análises feitas foram realizadas no GraphPad Prism 8.0, adotando-se um nível de significância de 5%. O grupo HFHS ingeriu menos ração do que o grupo C, porém a ingestão energética foi similar. Na 8ª semana, o grupo HFHS apresentou massa corporal (MC) 16% maior do que o grupo C. Na 12ª semana, o grupo HFHS apresentou MC 24% maior que o grupo C enquanto o grupo HFHS-OP foi 21% maior que o grupo C-OP. No IPITT da 12ª semana, a área sob a curva foi 37% maior no grupo HFHS comparado ao C-OP. A massa do fígado não foi diferente entre os grupos. As massas dos tecidos adiposos branco epididimário e inguinal estavam aumentadas nos grupos HFHS e HFHS-OP em relação aos grupos C e C-OP. O índice de adiposidade seguiu a mesma tendência. Já o tecido adiposo marrom foi 57% maior no grupo HFHS em comparação ao grupo C. Nas análises do perfil lipídico, o colesterol total estava aumentado nos grupos HFHS e HFHS-OP em relação aos grupos C e C-OP e o triglicérido e glicerol estavam aumentados nos grupos HFHS e HFHS-OP em relação ao grupo C. Os marcadores de lesão e função hepática analisados, não apresentaram diferença entre os grupos. No TTOG o grupo HFHS-OP apresentou-se menor no tempo 0h em comparação ao grupo HFHS. Não foram encontradas diferenças na LPP pelo TTOG entre os grupos HFHS e HFHS-OP. A dieta HFHS induziu o aumento da massa corporal e a intolerância à insulina, bem como o TAM. A suplementação com óleo de peixe foi capaz de melhorar dos parâmetros bioquímicos (CT e glicerol), TTOG, adiposidade e a resistência à insulina.

Palavras-chave: Óleo de peixe; Obesidade; Doenças cardiovasculares; Lipemia pós-prandial.

ABSTRACT

Fish oil is rich in n-3 polyunsaturated fatty acids, evidence shows that supplementation can improve some cardiometabolic parameters. However, the effects on postprandial lipemia (PPL) are little studied. The objective was to evaluate the effects of fish oil supplementation on LPP and to verify the relationship between the liver and cardiovascular diseases in male C57BL/6 mice with and without cardiometabolic alterations. Three-month-old male C57BL/6 mice were distributed into four experimental groups: group C (control diet for 12 weeks), C-OP group (control diet for 8 weeks and 4 weeks with concomitant diet supplementation), group HFHS (high-fat, high-sucrose diet for 12 weeks) and HFHS-OP group (high-fat, high-sucrose diet for 8 weeks and 4 weeks with concomitant dietary supplementation). Supplementation was administered via feed (2% of the total diet). The animals were submitted to the oral fat tolerance test (OGTT) to evaluate PPL, and to the intraperitoneal insulin tolerance test (IPITT), before and after supplementation (8th and 12th weeks). At the 12th week, euthanasia was performed, the tissues were weighed and blood was collected for biochemical analysis. Differences in quantitative data were tested for normal distribution and homoscedasticity of variances. The OGTT and IPITT curves were analyzed for the same group using the one-way ANOVA test for repeated measures with Tukey's post-test or a similar non-parametric test. All analyzes were carried out using GraphPad Prism 8.0, adopting a significance level of 5%. The HFHS group ingested less feed than the C group, but the energy intake was similar. In the 8th week, the HFHS group had a body mass (BM) 16% greater than the C group. In the 12th week, the HFHS group had a 24% greater BM than the C group while the HFHS-OP group was 21% greater than the C-OP group. At week 12 IPITT, the area under the curve was 37% greater in the HFHS group compared to the C-OP group. Liver mass was not different between groups. Epididymal and inguinal white adipose tissue masses were increased in the HFHS and HFHS-OP groups relative to the C and C-OP groups. The adiposity index followed the same trend. Brown adipose tissue was 57% higher in the HFHS group compared to the C group. In the analysis of the lipid profile, total cholesterol was increased in the HFHS and HFHS-OP groups in relation to the C and C-OP groups and triglyceride and glycerol were increased in the HFHS and HFHS-OP groups in relation to the C group. The markers of injury and liver function analyzed showed no difference between the groups. In the TTOG, the HFHS-OP group was smaller at time 0h compared to the HFHS group. No differences were found in LPP by OGTT between the HFHS and HFHS-OP groups. It is concluded that the HFHS diet was able to induce an increase in body mass and insulin intolerance, as well as the TAM. Supplementation with fish oil was able to improve biochemical parameters (CT and glycerol), TTOG, adiposity and insulin resistance.

Keywords: Fish oil; Obesity; Cardiovascular diseases; Postprandial lipemia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratificação do risco cardiovascular	17
Figura 2. Mecanismo fisiopatológico da aterosclerose	18
Figura 3. Benefícios da dieta do Mediterrâneo na saúde cardiovascular	22
Figura 4. Benefícios da dieta do DASH para a saúde cardiovascular	23
Figura 5. Metodologia aplicada no experimento	32
Figura 6. Massa corporal até a 8ª semana	35
Figura 7. Massa corporal da 9ª à 12ª semana	36
Figura 8. Teste de tolerância intraperitoneal à insulina (IPITT)	37
Figura 9. Massa dos depósitos de gordura e adiposidade	38
Figura 10. Massa do ventrículo esquerdo e do fígado	39
Figura 11. Bioquímica sanguínea do perfil lipídico	40
Figura 12. Bioquímica sanguínea dos marcadores de lesão e função hepática	41
Figura 13. Teste de tolerância oral à gordura (TTOG)	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de risco cardiovascular, classificados em não modificáveis, intermediários e modificáveis	16
Tabela 2. Composição das dietas	30
Tabela 3. Ingestão alimentar e energética até a 8ª semana de experimento	34
Tabela 4. Ingestão alimentar e energética até após a 8ª semana de experimento	35

LISTA DE SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AdipoQ	Adiponectina
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AGCL	Ácidos graxos de cadeia longa
AGCM	Ácidos graxos de cadeia média
AGMI	Ácidos graxos monoinsaturados
AGNE	Ácidos graxos não esterificados
AGPI	Ácidos graxos poliinsaturados
AGS	Ácidos graxos saturados
ALA	Ácido α -linolênico
C	Dieta controle
C-OP	Dieta controle e óleo de peixe
COX	Ciclooxigenase
CV	Cardiovascular
DALY	<i>Disability Adjusted Life-Year</i>
DASC	Doença aterosclerótica subclínica
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
ER	Estratificadores de risco
ERG	Escore de Risco Global
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HF	Dieta hiperlipídica
HFHS	Dieta hiperlipídica e rica em sacarose
HFHS-OP	Dieta hiperlipídica e rica em sacarose e óleo de peixe
IL	Interleucina
IG	Intolerância à glicose

IMC	Índice de massa corporal
IPITT	Teste de tolerância intraperitoneal à insulina
LA	Ácido linoléico
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LOX	Lipoxigenase
LPP	Lipemia pós-prandial
LT	Leucotrieno
MC	Massa corporal
MED	Mediterrânea
NFKB	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
PA	Pressão arterial
PG	Prostaglandina
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
RI	Resistência insulínica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
TAB	Tecido adiposo branco
TAM	Tecido adiposo marrom
TG	Triglicerídeos
TLR	Receptor toll-like
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TTOG	Teste de tolerância oral à gordura
TX	Tromboxano
UCP1	Proteína desacopladora 1
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 Fisiopatologia e fatores de risco das doenças cardiovasculares	15
2.2 Nutrição e as doenças cardiovasculares	18
2.2.2 Ácidos graxos n-3 e as doenças cardiovasculares	23
3. JUSTIFICATIVA	27
4. OBJETIVOS	28
4.1 Objetivo Geral	28
4.2 Objetivos Específicos	28
5. METODOLOGIA	29
5.1 Animais e Dietas	29
5.2 Ingestão Alimentar e Massa corporal	30
5.3 Teste de tolerância oral à gordura (TTOG)	31
5.4 Teste de tolerância intraperitoneal à insulina (IPITT)	31
5.5 Eutanásia	31
5.6 Índice de adiposidade e distribuição de gordura corporal	31
5.7 Bioquímica sanguínea	32
5.7 Análise dos resultados	33
6. RESULTADOS	34
6.1 Ingestão Alimentar e Massa corporal	34
6.2 Teste de tolerância intraperitoneal à insulina (IPITT)	36
6.3 Adiposidade	37
6.4 Massa do ventrículo esquerdo e do fígado	38
6.5 Bioquímica sanguínea	39
6.6 Teste de tolerância oral à gordura (TTOG)	41
7. DISCUSSÃO	42
8. CONCLUSÃO	48
9. REFERÊNCIAS	49
10. ANEXOS	64

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem uma problemática em saúde de ampla magnitude, sendo uma das principais causas de mortalidade a nível global. Tais doenças culminam em aproximadamente 71% (41 milhões) dos óbitos no mundo (OMS, 2020). Caracterizam-se por serem de origem multifatorial, apresentarem prolongado período de desenvolvimento patológico e possuem diversos fatores determinantes. Dentre as principais doenças que compõem as DCNT estão as doenças cardiovasculares (DCV), doenças respiratórias crônicas, diabetes *mellitus* e neoplasias. Seus fatores de risco modificáveis, comumente associados são: alimentação não saudável, inatividade física, tabagismo e uso nocivo de álcool, bem como os fatores de risco não modificáveis (BRASIL, 2021).

No Brasil, as DCNT foram responsáveis por 54,7% dos óbitos ocorridos em 2019, sendo 41,8% dos casos, por morte prematura (BRASIL, 2021). Dentre as doenças, atualmente a DCV é a principal causa de morte, determinando o aumento nas taxas de mortalidade no país. Classicamente, segundo a Organização Pan Americana da Saúde (OPAS), as DCV são definidas pelo conjunto de doenças que acometem o coração e os vasos sanguíneos (OPAS, 2017). Alguns fatores de riscos modificáveis, aumentam a sua probabilidade, como a hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e histórico familiar; como também, a influência de questões sociodemográficas, étnicas, culturais, dietéticas e comportamentais (SBC, 2019).

As doenças cardiometabólicas são determinadas por condições metabólicas que diretamente ou indiretamente influenciam o sistema cardiovascular, como os fatores de risco, perfil lipídico e hepático, alterações inflamatórias e gordura corporal (DI ANGELANTONIO *et al.*, 2015; MITCHELL *et al.*, 2017). Nesse sentido, a análise do perfil hepático e lipídico dos indivíduos, constitui dentre outras, uma das formas de monitoramento clínico, epidemiológico e preventivo para o desenvolvimento das doenças cardiometabólicas, visto que predizem o risco de eventos cardiovasculares (KUMAR, ABBAS, ASTER, 2015).

O perfil lipídico sistêmico também se mostra relevante quanto indicador de risco para as condições cardiometabólicas. A capacidade do organismo em metabolizar os lipídios é refletido pelo processo de lipemia pós-prandial (LPP), que se dá pelo aumento das concentrações de triglicerídeos (TG) e lipoproteínas esterificadas no plasma sanguíneo, após a ingestão de gorduras. Estudos demonstram que a LPP é um parâmetro adequado como preditor do risco cardiovascular (KOLOVOU, OOI, 2013).

Com o avanço da urbanização, houve progressiva mudança no padrão alimentar da população. Pode-se observar um aumento no consumo de alimentos de alto teor energético e de grandes quantidades de sal, açúcar, gorduras saturadas e gorduras trans (ALESSIO, LUCCA, BRUCH-BERTANI, 2020). Dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) de 2017-2018 mostram que mais da metade do total de energia consumida pela população (53,4%) foi advinda dos alimentos *in natura* ou minimamente processados e 19,7% de alimentos ultraprocessados, sobretudo o consumo de frutas, legumes e verduras ainda está aquém do recomendado. O consumo de alimentos ultraprocessados como embutidos, macarrão e preparações à base macarrão, sanduíches e pizza tiveram um aumento e houve decréscimo do consumo de refrigerantes, bem como arroz e feijão. Dessa forma, os dados demonstram um consumo alimentar desproporcional ao recomendado e ingestão energética acima do preconizado (IBGE, 2020).

O principal fator de risco para mortalidade precoce no mundo é a alimentação inadequada (ARNETT D. K *et al.*, 2019). A dieta humana é composta por diversos tipos de ácidos graxos, os quais, representam a unidade fundamental dos lipídios, que se classificam de diferentes formas (COZZOLINO, 2020). Estudos vêm demonstrando os benefícios do consumo do óleo de peixe, por sua composição apresentar ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa ômega-3 (n-3, AGPI) (INNES J., CALDER P., 2020). Esses ácidos graxos possuem capacidade de alterar o metabolismo dos lipídios e de lipoproteínas, modulando a função vascular, pressão arterial (PA), resposta inflamatória e a função cardíaca (YANG Z., EMMA O., REMALEY A, 2016).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Fisiopatologia e fatores de risco das doenças cardiovasculares

As DCNT constituem a principal causa de morte mundialmente, gerando impactos econômicos, sociais, bem como, mortes prematuras e perda da qualidade de vida. Estima-se que mais de 38 milhões (70%) de mortes por ano sejam por causas relacionadas às DCNT. Dentre as DCNT, a DCV constitui a principal causa de morte, a qual, eleva a morbidade e anos de vida perdidos ajustado por incapacidade (*Disability Adjusted Life-Year - DALY*). Embora no Brasil, as estatísticas demonstrem a diminuição da mortalidade e taxas de DALY padronizados por idade, o número total de mortes por DCV vem se elevando, tendo como uma das principais causas, o envelhecimento e as doenças populacionais (NASCIMENTO, B. R, 2018, 2022).

Dados do Ministério da Saúde mostraram que no Brasil, as doenças do aparelho circulatório, constituem uma das principais causas de hospitalização. No ano de 2018, tais doenças representaram a quarta maior causa de internação no país. Entre as doenças do aparelho circulatório a insuficiência cardíaca, o acidente vascular cerebral e as doenças isquêmicas do coração, foram as causas mais frequentes de hospitalização (DATASUS, 2019).

As DCV são definidas pelo conjunto de doenças que acometem o coração e os vasos sanguíneos. Tal grupo inclui a doença coronariana, cerebrovascular, arterial periférica, cardíaca reumática, cardiopatia congênita, embolia pulmonar e trombose venosa profunda (OPAS, 2017). Sabe-se que o metabolismo sistêmico é o elemento primordial para etiologia das DCV (DI ANGELANTONIO *et al.*, 2015).

Os fatores de risco das DCV classificam-se em fatores modificáveis, intermediários e não modificáveis, como descritos na **(Tabela 1)**. O sexo, idade e hereditariedade, são os constituintes dos fatores de risco não modificáveis (genéticos e biológicos). Os fatores de risco intermediários são resultantes dos fatores modificáveis, que são representados pela hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes *mellitus* (DM), os quais indicam risco aumentado para as DCV. Quanto aos fatores modificáveis (ambientais e comportamentais), são representados pela dislipidemia, sobrepeso e obesidade, tabagismo, hiperglicemia, sedentarismo e dieta inadequada (SBC, 2017; FREIRE *et al.*, 2017). Salienta-se que os fatores de risco para as DCV podem permanecer durante todo o curso de vida do indivíduo e sofrer influência de aspectos comportamentais, econômicos, sociais e pelos determinantes políticos e ambientais (NOBRE *et al.*, 2020).

Tabela 1. Fatores de risco cardiovascular, classificados em não modificáveis, intermediários e modificáveis.

NÃO MODIFICÁVEIS
Idade Sexo Etnia Hereditariedade
INTERMEDIÁRIOS
Diabetes mellitus Hipertensão arterial = Pressão sistólica >139 mmHg e diastólica >89 mmHg
MODIFICÁVEIS
Tabagismo Sedentarismo Dieta inadequada Dislipidemia = LDL-c >159 mg/dl e Triglicérides > 149 mg/dl em jejum Sobrepeso = Índice de massa corporal - IMC entre 25 e 30 kg/m ² Obesidade = IMC maior que 30 kg/m ² Hiperglicemia = glicemia de jejum > 100 mg/dl ou glicemia 2h pós teste oral de tolerância à glicose com 75g de glicose >140 mg/dl

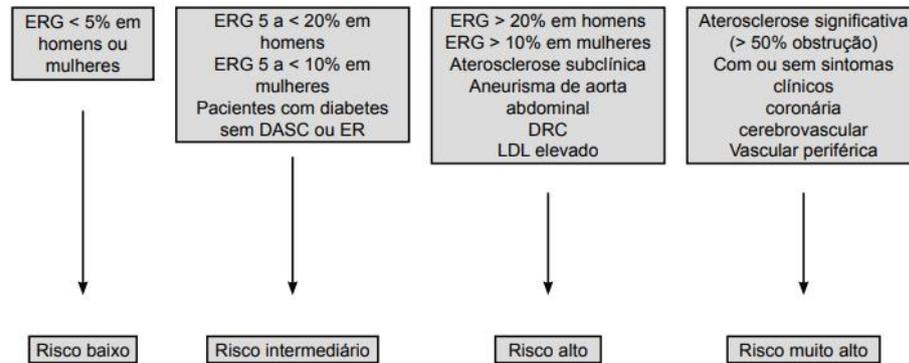
Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Diversos estudos relacionam o desenvolvimento de diabetes, obesidade, HAS e DCV com o padrão alimentar da população, quando composto por alimentos de baixa qualidade nutricional e ricos em açúcar, sal e gorduras (FERREIRA *et al.*, 2019).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), para a estratificação do risco cardiovascular, em 2017 na Diretriz publicada, foi recomendada a utilização do Escore de Risco Global (ERG), que avaliam a chance de ocorrer um evento cardiovascular no período de dez anos (SBC, 2017). Ainda sobre esta Diretriz e juntamente à atualização realizada em 2019, a estratificação de risco cardiovascular (CV), considera quatro níveis de risco CV: riscos muito alto, alto, intermediário e baixo, apresentados na (**Figura 1**). Classifica-se então: risco muito alto como indivíduos que apresentem ou não, os eventos clínicos da doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica); risco alto, pacientes que estejam em prevenção primária ou que apresentem condições agravantes de risco de acordo aos dados clínicos ou de aterosclerose subclínica (ERG > 20% em homens e ERG > 10% em mulheres); risco intermediário, indivíduos com médio risco e portadores de DM (ERG 5-20% em homens e 5-10% em mulheres) e por fim, risco baixo, adultos entre 30 e 74 anos com risco

de eventos CV menor que 5% em 10 anos (ERG < 5% em ambos os sexos) (SBC, 2019).

Figura 1. Estratificação do risco cardiovascular.



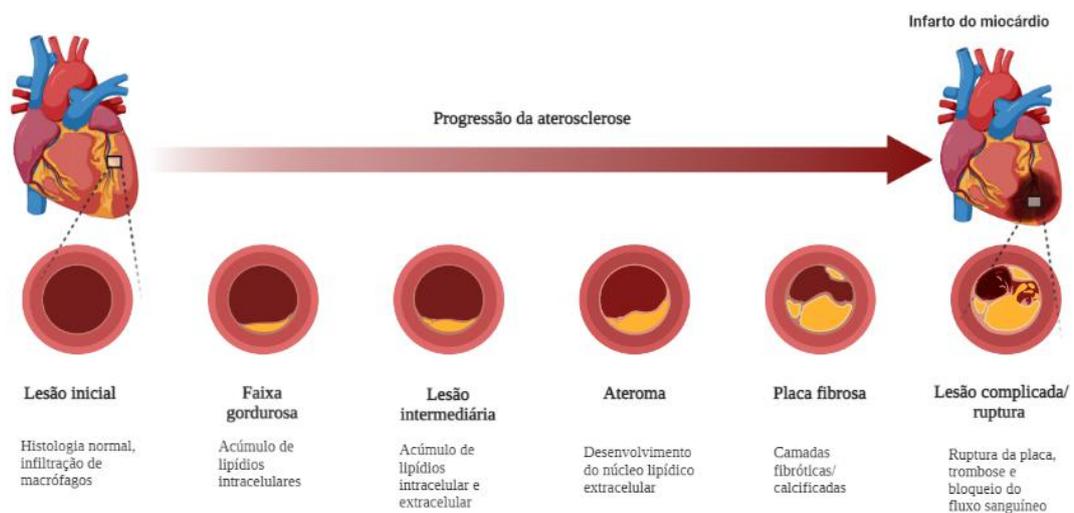
Fonte: Retirado da Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019 (SBC, 2019). **Legenda:** Estratificação do risco cardiovascular baseado no ERG. DASC: doença aterosclerótica subclínica; DRC: doença renal crônica (taxa de filtração glomerular < 60 ml/mn/m², não dialítica); ER: estratificadores de risco; ERG: escore de risco global.

No que se refere à aterosclerose, esta é caracterizada pela inflamação crônica de baixo grau, interrompida por estágios de exacerbações (BUDZIANOWSKI J *et al.*, 2017). O estágio mais precoce da aterosclerose ocorre em detrimento de alterações morfológicas devido ao acúmulo de células espumosas no espaço subendotelial do vaso sanguíneo (SUMIDA K. *et al.*, 2018). Estudos observaram que a alteração da aterosclerose advém do carreamento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) plasmático, o qual, permeia-se e se depõe sobre a região íntima arterial e se oxida, em consequência disso, há o acúmulo de radicais livres gerados. A oxidação lipídica no vaso ocasiona o estresse local fazendo com que as células musculares lisas da camada íntima produzam substâncias quimioatraentes, que induzem a migração de monócitos, os quais passam do plasma para o interior da camada íntima. Este processo ocasiona a diferenciação dos monócitos em macrófagos ativados, que possuem a capacidade de fagocitar o LDL e consequentemente, formam as células espumosas (FRANZAGO M *et al.*, 2018; BIJNEN M *et al.*, 2018). Este mecanismo pode ser observado na (Figura 2).

Assim, a aterosclerose constitui a causa direta e imediata das DCV, uma vez que, a inflamação desencadeada pode culminar na ruptura da placa aterosclerótica, sendo a causa imediata da DCV, mediada por citocinas e quimiocinas inflamatórias (FROSTEGARD, 2013). Cabe destacar então que evidências apontam a LPP como um parâmetro adequado para prever o risco cardiovascular, como a aterosclerose (XAVIER *et al.*, 2013; KOLOVOU E OOI, 2013). Sabe-se que os carboidratos e gorduras são responsáveis pela maior parte da ingestão de macronutrientes da dieta em diversas culturas e demonstram-se os principais indutores da LPP

(BOZZETO L *et al.*, 2020). Neste viés, estudos apontam que o TG sem jejum, demonstra superioridade ao TG no jejum na predição do risco cardiovascular. Bem como, mostraram que as partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) pós-prandial em indivíduos saudáveis, estavam consideravelmente aumentadas, podendo dessa forma, promover a arteriosclerose da hiperlipidemia pós-prandial (LANGSTED A., NORDESTGAARD B. G., 2019).

Figura 2. Mecanismo fisiopatológico da aterosclerose.



Fonte: A autora, 2022. Criado com o aplicativo *BioRender.com*. **Legenda:** O processo que desencadeia a aterosclerose, inicia-se com a lesão inicial do vaso, propiciada pela infiltração de macrófagos através desta lesão ao endotélio fazendo com que as fibras de colágeno subendotelial sejam expostas levando ao acúmulo de lipídios no meio intracelular. Culminando na lesão intermediária pela agregação plaquetária, gerando o acúmulo de lipídios intracelular e extracelular. Com a progressão desta agregação, é formado o ateroma, com o desenvolvimento do núcleo lipídico extracelular e posteriormente, com a calcificação das camadas fibróticas, é gerada a placa fibrosa, que são massas sólidas aderidas ao endotélio. As placas estáveis regridem e permanecem estáticas ou crescem ao longo do tempo, até que provoquem estenose ou oclusão do vaso e uma vez que haja a ruptura das placas instáveis, pode haver ruptura espontânea, acarretando trombose, bloqueio do fluxo sanguíneo e culminar no infarto do miocárdio.

Por fim, sendo o tratamento o conjunto de ações que incluem as mudanças no estilo de vida, entre elas, a alimentação saudável, a perda de peso e a atividade física, as estratégias nutricionais no contexto das DCV são imprescindíveis. Por isso, esta será explicada a seguir.

2.2. Nutrição e as doenças cardiovasculares

A transição nutricional, demarcada pela mudança no padrão alimentar da sociedade brasileira, acarretou em alterações significativas no estado nutricional da população, passando assim, da desnutrição e carências nutricionais para a obesidade (KETLEN P. S. M *et al.*, 2021).

Considera-se que a desnutrição e obesidade sejam agravos de proporção inversa, visto que, conforme a taxa de desnutrição diminui, a obesidade eleva-se em proporção epidêmica, tanto para homens quanto mulheres (IBGE, 2015). Nos últimos 40 anos a obesidade aumentou consideravelmente na prevalência global, concomitante ao aumento de comorbidades como, HAS, dislipidemia e DM 2, fatores os quais aumentam o risco para as DCV (JAACKS L. M *et al.*, 2019; POWELL-WILWY T. M *et al.*, 2021).

A obesidade é compreendida pelo estado patológico que resulta do excesso de gordura corporal acumulada, sendo mais relevante o acúmulo na região abdominal, tal processo ocorre devido ao desequilíbrio entre a ingestão e gasto energético, culminando no excesso de tecido adiposo e impactos na saúde (DAHIYA D. K *et al.*, 2017). O excesso de gordura acumulada acomete demais tecidos como o fígado. Este depósito de gordura resulta em diversas comorbidades que reduzem a qualidade e expectativa de vida a longo prazo (SWITZER N. J, MANGAT H. S., KARMALI S, 2013). Sabe-se que a obesidade está relacionada ao estilo de vida não saudável, sendo o sedentarismo associado a dieta inadequada, os principais fatores causais, além de demais fatores envolvidos na etiologia da doença (ZHANG; CLINE; GILBERT, 2014)

O processo da inflamação na obesidade está fortemente elucidado nos estudos. Sabe-se que a obesidade provoca o aumento da produção de adipocinas inflamatórias pelos adipócitos, culminando em efeitos parácrinos e autócrinos, gerando a inflamação metabólica e levando ao aumento de células inflamatórias (FRANCISQUETI F., NASCIMENTO A., CORRÊA C, 2015). Dessa forma, nos indivíduos obesos, o sistema imune participa do processo inflamatório, na qual ocorre o recrutamento e aumento de macrófagos e expondo um cenário pró-inflamatório, exibindo as citocinas inflamatórias.

Diante disso, tais indivíduos possuem mais secreção de adipocinas pró-inflamatórias, Fator de necrose tumoral alfa, Interleucina-6, Interleucina-8, Interleucina-1 (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1, respectivamente) e menos anti-inflamatórias, Interleucina-10 e Adiponectina (IL-10 e AdipoQ). Demonstrando assim, a obesidade como inflamação crônica, que acarreta impactos em funções corporais, desenvolvimento de DCV, resistência insulínica (RI), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e câncer (SALTIEL A. R, OLEFSKY J. M, 2017; ELLULU M. S *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas observou-se que a principal causa alimentar que se relaciona à obesidade, é o aumento do consumo energético, principalmente pelo maior consumo de alimentos ultraprocessados. Neste contexto, é de fundamental importância o incentivo pela dieta equilibrada (CANELLA D. S *et al.*, 2014; ABESO, 2022). Segundo a OMS, a dieta

inadequada é o fator fundamental para a mortalidade precoce em todo o mundo. Assim sendo, a nutrição saudável é preconizada para todos (ARNETT D. K, 2019; OMS, 2013). Estudos mostram que a intervenção dietética é uma das formas essenciais no que tange à prevenção e controle de DCV, atuando na modulação a nível celular, nos processos inflamatórios, formação e ruptura plaquetária (COELHO L *et al.*, 2015).

A primeira evidência que demonstrou o impacto da nutrição no aparecimento e progressão da DCV foi em 1908 por Alexander Ingatowski, que comprovou que o aumento da ingestão de alimentos ricos em colesterol causava o desenvolvimento de aterosclerose em coelhos (KONSTANTINOV I. E., JANKOVIC G. M, 2013). A posteriori, estudos vêm demonstrando que a ingestão acima do normal de colesterol na dieta aumenta os níveis de colesterol total, LDL e HDL e a relação LDL/HDL (BERGER, SAMANTHA *et al.*, 2015). Sabe-se que as dietas hiperlipídicas e dietas ricas em carboidratos possuem a resistência insulínica como mecanismo central correlacionado, visto que, tal estado atua diretamente no aumento da lipólise, aumentando dessa forma, a oferta de ácidos graxos não esterificados (AGNE) ao fígado (BEDOSSA P., 2017).

Os padrões alimentares são definidos como quantidade, variedade, proporção ou combinação de diversos alimentos e bebidas que fazem parte da dieta e a frequência do consumo habitual destes (COMITÊ ASSESSOR DE DIRETRIZES ALIMENTARES, 2020). Os estudos mostram que os padrões alimentares saudáveis assemelham-se pela alta ingestão de fibras, vitaminas, antioxidantes, polifenóis, minerais, ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados e baixa ingestão de açúcar refinado, sal, carboidratos de baixa carga glicêmica, gorduras saturadas e trans. Tal padrão se reflete na maior ingestão de frutas, verduras, legumes, nozes, sementes, grãos integrais, peixes, fruto do mar, óleos vegetais, laticínios e menor ingestão de doces, bebidas alcoólicas e carnes vermelhas, alimentos característicos da dieta ocidental (MOZAFFARIAN D, 2016; SILVEIRA B. K. S *et al.*, 2018). Quanto à ingestão de carboidratos, especialmente amidos refinados e principais fontes de açúcares adicionados, têm sido amplamente associados à epidemia de obesidade (MALIK V. S, 2013).

O Guia Alimentar para a população brasileira constitui-se como importante instrumento de incentivo e apoio a práticas alimentares saudáveis da população. Este recomenda que os alimentos *in natura* e minimamente processados como verduras, legumes, frutas, carnes, arroz, feijão, entre outros, sejam a base da alimentação. Corroborando assim, para a manutenção da alimentação saudável, com adequada qualidade nutricional (BRASIL, 2014).

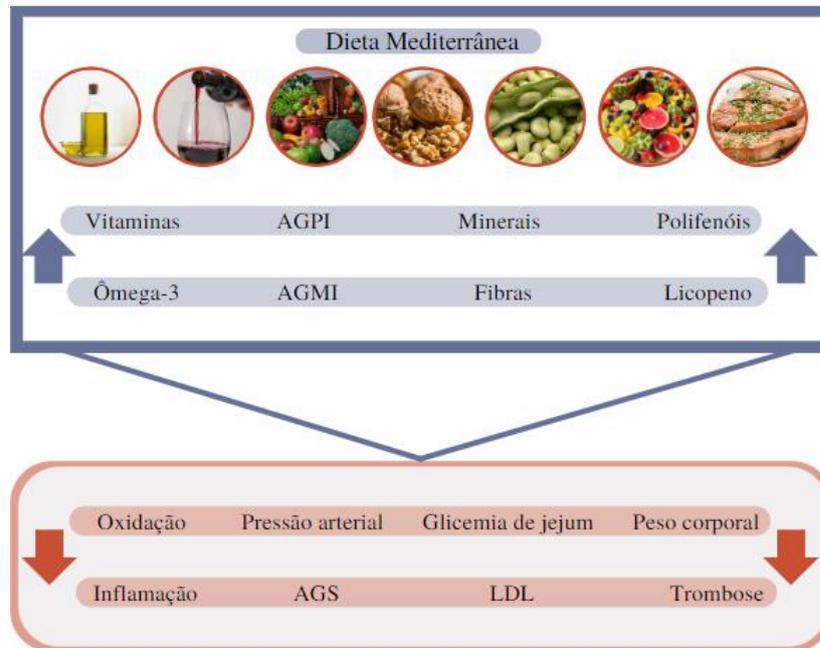
Dentre os modelos dietético propostos para prevenção e controle da HAS, Schwingshackl L. e colaboradores, destacaram as dietas DASH (*Dietary Approaches to Stop*

Hypertension), de baixo teor de gordura, hiperproteica, baixo teor de carboidratos, moderada em carboidratos, baixa em sódio, de baixo índice e carga glicêmica, vegetariana e vegana, mediterrânea (MED), paleolítica, nórdica e tibetana (SCHWINGSHACKL L *et al.*, 2019). Os padrões alimentares da dieta DASH do Mediterrâneo são consideráveis de melhor adesão, mais conhecidos e vão de acordo com as recomendações dietéticas para a saúde cardiovascular (SANCHES K *et al.*, 2018).

A dieta do Mediterrâneo é o padrão alimentar que mais vem sendo testado no tratamento de doenças crônicas e tem sido citada em diretrizes como, *AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults*, 2013 e o *Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes*, 2021. Esta dieta é definida pelo baixo teor de gordura e é constituída principalmente de carboidratos, proteínas e fibras. Neste padrão de dieta o azeite é a fonte principal de gordura, o qual, contém ácidos graxos insaturados, além do 3-dimetil-1-butanol, que atua impedindo a formação de trimetilamina-1-óxido, que em concentrações altas associa-se a maior probabilidade de eventos cardiovasculares (CALABRESE C.M, VALENTINI A., CALABRESE G., 2021). Os alimentos que compõem esta dieta são característicos dos alimentos nomeados como funcionais, os quais contribuem na saúde geral.

Além disso, a dieta do Mediterrâneo é composta de ácidos graxos monoinsaturados e ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, como o ácido oleico no azeite de oliva e ácidos alfa-linolênico em nozes, respectivamente. Como também, constitui de elevadas quantidades de flavonóides, antioxidantes e fibras, encontrados em frutas e vegetais (WIDMER R. J *et al.*, 2015). Estes benefícios estão representados na (**Figura 3**).

Figura 3. Benefícios da dieta do Mediterrâneo para a saúde cardiovascular.



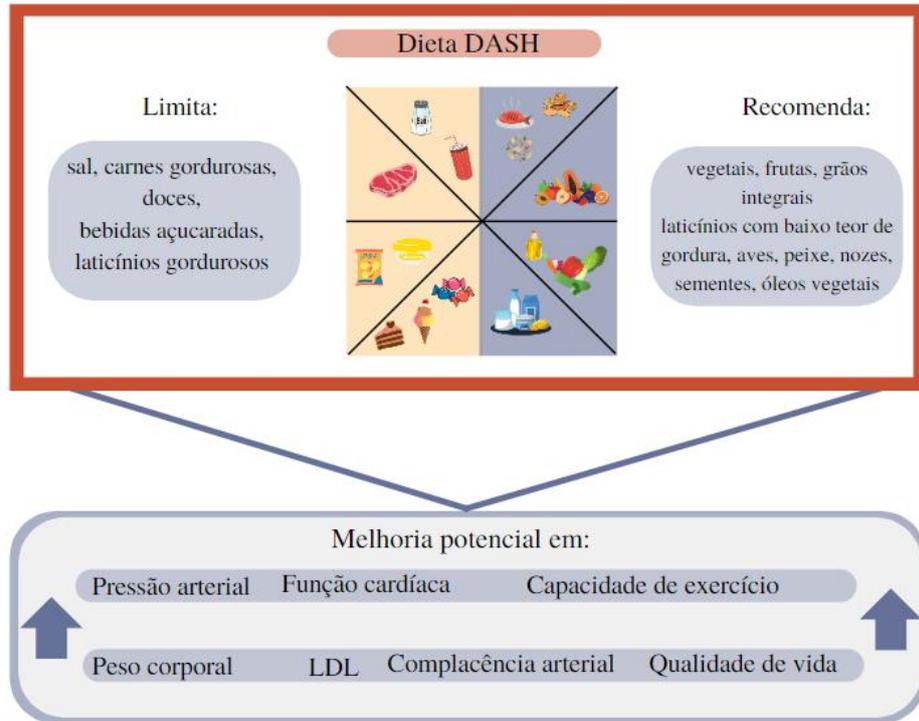
Adaptado de: CASAS R, CASTRO-BARQUERO S, ESTRUCH R, SACANELLA E, 2018. **Legenda:** A dieta do mediterrâneo tem como alimentos base o azeite, vinho, frutas, verdura, legumes, nozes e peixe, os quais fornecem vitaminas, minerais, fibras, polifenóis, licopeno, ômega-3, AGPI e AGMI, que auxiliam na saúde cardiovascular. Tais compostos atuam reduzindo a oxidação, pressão arterial, glicemia de jejum, peso corporal, inflamação, colesterol LDL, risco de trombose e AGS.

No que se refere à dieta DASH, é considerada como a terapêutica não farmacológica que atua no controle da HAS (FILIPPOU C. D *et al.*, 2020). A literatura aponta diversos benefícios associados a este padrão alimentar além da redução da pressão arterial, como controle do perfil lipídico, inflamação, melhoria no peso corporal, função endotelial, homeostase glicose-insulina, microbioma intestinal, risco de DCV e menor mortalidade total (RAVERA A *et al.*, 2016; CASAS R *et al.*, 2018). Os alimentos que compõem esta dieta são majoritariamente, legumes, verduras, frutas, grãos integrais, nozes, laticínios com baixo teor de gordura, peixes, aves e menor proporção de carnes vermelhas, gorduras saturadas, bebidas açucaradas, sódio e grãos refinados (SOLTANI S., CHITSAZI M. J, SALEHI-ABARGOUEI A, 2018). Assim, a dieta DASH tem como característica possuir baixa ingestão de gorduras saturadas e trans e rico em antioxidantes, micronutrientes, fibras e nitratos. Esses nutrientes atuam diminuindo as citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (EROs), favorecendo a função endotelial, restaurando o status de micronutrientes (KERLEY C. P, 2018; ABU-SAWWA R *et al.*, 2019). Essas recomendações podem ser observadas na (Figura 4).

Sob este prisma, a recomendação dos padrões alimentares equilibrados, como dieta do Mediterrâneo e DASH, as quais, caracterizam-se pelo uso moderado de ácidos graxos saturados, baixa ingestão de açúcares e produtos ultraprocessados, e pela alta ingestão de

alimentos ricos em fibras, culmina em amplos benefícios; como a melhora da microbiota intestinal, da resistência insulina e diminuindo o risco de doenças cardiometabólicas (MASKARINEC G, 2019).

Figura 4. Benefícios da dieta DASH para a saúde cardiovascular.



Adaptado de: WICKMAN, B. E *et al.*, 2021. **Legenda:** A dieta DASH tem como característica a melhoria potencial na função cardíaca, pressão arterial, peso corporal, colesterol LDL, complacência arterial, capacidade de exercício, culminando na melhoria da qualidade de vida do indivíduo. Este padrão alimentar recomenda maior consumo de vegetais, frutas, grãos integrais, aves, peixe, laticínios integrais, óleos vegetais, sementes e redução do consumo de sódio, carnes gordurosas, doce, bebidas açucaradas, laticínios gordurosos.

2.2.2 Ácidos graxos n-3 e doenças cardiovasculares

O ácido graxo é a unidade fundamental dos lipídios, o qual, classifica-se de diferentes formas. Quanto à presença ou ausência de insaturação, representados na forma de ácidos graxos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) e poli-insaturados (AGPI). Através do tamanho da cadeia carbônica, sendo eles, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), cadeia média (AGCM) e cadeia longa (AGCL). Pela família pertencente, composto pelos ácidos graxos da família ômega 3 (n-3), ômega 6 (n-6), ômega 7 (n-7) e ômega 9 (n-9). Como também, pelo ponto de fusão, e, por esta classificação, tem-se que os AGS se mantêm sólidos em temperatura ambiente e os AGMI e AGPI são líquidos (COZZOLINO, 2020; GUENDOUZI, MEKELLECHE, 2012).

Diferentemente dos AGS e AGMI, os AGPI não são sintetizados nos tecidos humanos. Dessa forma, os ácidos graxos n-3 e n-6 são classificados como ácidos graxos essenciais, os

quais são indispensáveis na dieta (SILVA, MURA, 2013). Através das enzimas presentes nos hepatócitos, as dessaturases e elongases, os AGPIs n-6 são convertidos a ácido linoléico (LA) que origina como metabólito, o ácido araquidônico (AA). Já os AGPIs n-3 originam inicialmente o ácido α -linolênico (ALA) e seus principais metabólitos EPA e DHA (COLUSSI G, CATENA C, NOVELLO M, BERTIN N, SECHI L. A, 2017). O AA posteriormente é convertido pela ação da ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) em prostaglandinas (PGs) e tromboxanos (TXs) de 2 séries e leucotrienos (LTs) 4 séries e lipoxinas, tendo o efeito final predominantemente pró-inflamatório. Já de EPA e DHA derivam PGs e TXs de 3 séries, LTs de 5 séries, lipoxinas, neuro protectinas e resolvinas, os quais possuem efeitos anti-inflamatórios (FROLOV A, YANG L, DONG H, HAMMOCK B. D, CROFFORD L. J, 2017; CICCONE M. M *et al.*, 2017).

Ressalta-se que há uma notável competição entre a conversão dos AG n-6 e n-3, visto que uma mesma enzima atua nestes metabolismos. A enzima limitante de velocidade, Δ -6-dessaturase, possui por preferência o ALA sobre o LA. Porém, tal efeito pode ser compensado por maior disponibilidade do LA em comparação ao ALA em grande parte das dietas. Para além da competição entre os AG e da disponibilidade dos substratos de AG essenciais, demais fatores agem na regulação desta via. Tais como a disponibilidade de oligoelementos, nível do hormônio sexual feminino, sensibilidade à insulina, polimorfismos em genes *Fads* o qual age no controle da expressão gênica e atividade enzimática das enzimas dessaturase, e modificação epigenética dos genes *Fads* e *Elovl*, que afetam sua expressão; dentre outros fatores. Sabe-se que a maior conversão em mulheres explica-se dentre os fatores, a maior necessidade de DHA na gestação e lactação (CALDER P. C, 2016; WALKER C. G *et al.*, 2015).

Estudos mostram que os AGPI n-3, EPA e DHA, possuem efeito anti-inflamatório, pelo qual atenuam a ativação da sinalização do TLR4 (receptor toll-like). Os ácidos graxos saturados, sobretudo o ácido láurico e ácido palmítico, estimulam a resposta inflamatória pela via de sinalização TLR4 e também, pela ativação de TLR2, formando o heterodímero na membrana plasmática com TLR1 ou TLR6. Este perfil anti-inflamatório torna-se importante para a redução da inflamação e por conseguinte, da resistência insulínica, risco de DM2 e doenças cardiovasculares em obesos, visto que esses indivíduos possuem a resposta inflamatória aumentada. Assim, os AGPI n-3 podem ter efeito de oposição à ação dos agonistas TLR, como lipopolissacarídeos e ácidos graxos saturados (ROGERO M.M, CALDER P.C, 2018; HWANG D.H, KIM J.A, LEE J.Y, 2016; SNODGRASS R.G, 2013).

Dessa forma, o uso terapêutico com o aumento da ingestão de EPA e DHA em doenças inflamatórias, possui eficácia, devido às ações anti-inflamatórias. Tal efeito corrobora desde a

melhora das clássicas doenças inflamatórias crônicas relacionadas à idade, que são inflamações de baixo grau à sarcopenia, declínio cognitivo e DCV (TROESCH B *et al.*, 2020). Para além desses efeitos dos AGPIs n-3, como já mencionado neste tópico, podem também contribuir beneficemente modificando os lipídios sanguíneos e agregação plaquetária, corroborando para diminuição do risco CV. Bem como, regulam as vias de sinalização antioxidante (DJURICIC I, CALDER P. C, 2021; OPPEDISANO F *et al.*, 2020).

A melhor fonte alimentar de EPA e DHA são os frutos do mar, principalmente os peixes gordurosos. Diversos suplementos contém esses AGPI, como óleos de krill, óleos de algas, óleo de fígado de bacalhau e os óleos de peixe. O óleo de peixe possui cerca de 25% a 30% de seus lipídios sob a forma de EPA e DHA. As recomendações da ingestão de EPA e DHA usualmente são de 0,2 - 0,5 g/dia, porém, visto que a ingestão dos alimentos fontes é aquém do recomendado nas dietas ocidentais, a utilização de suplementos com EPA e DHA tem sido de grande aplicabilidade (BARGUT *et al.*, 2013; INNES J. K, CALDER P. C, 2020).

A suplementação com AGPI n-3 possui como característica um dos efeitos benéficos a redução dos níveis séricos de TG. Em humanos, certa revisão sistemática mostrou que o AGPI n-3 apresentou efeitos benéficos tanto em indivíduos saudáveis quanto indivíduos que apresentavam valores limítrofes de dislipidemia. Esta revisão mostrou que a suplementação de 1-5 g de AGPI n-3 por dia, culminou na redução de até 51% dos níveis séricos de TG (RIZOS E. C, ELISAF M. S, 2017; LESLIE M. A, COHEN D. J. A, LIDDLE D. M, ROBINSON L. E, MA D. W. L, 2015). O motivo pelo qual os AGPIs n-3 apresentam tal efeito se dá pela diminuição da síntese hepática de TG, havendo uma menor incorporação com partículas de VLDL e assim, sua menor secreção. Tal efeito pode ocorrer por diversos mecanismos, como a inibição da enzima que sintetiza o TG, a diacilglicerol aciltransferase, a qual, catalisa a conversão dos diacilglicerídeos em TG (CALVO M. J *et al.*, 2018).

A fim de elucidar essas questões, diversos trabalhos experimentais vêm demonstrando o efeito benéfico da ingestão de óleo de peixe sobre os marcadores da síndrome metabólica, como resistência insulínica, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica e demais condições inflamatórias (ARAI *et al.*, 2013; BARGUT *et al.*, 2014; KATSUTAKA O *et al.*, 2017).

A suplementação com AGPI n-3 tem sido associada com a redução dos níveis pós-prandiais de TG e melhora da disfunção endotelial induzida pela LPP (MIYOSHI, T *et al.*, 2014). Estudos demonstram que o principal mecanismo bioquímico que atua na redução de AGPI n-3 na LPP é a queda da produção de partículas endógenas de VLDL, assim como o conteúdo de TG nos quilomícrons, culminando no pico pós-prandial suprimido de TG em tempo

rápido de liberação (CHAN D. C, PANG J, ROMIC G, WATTS G. F, 2013; THOTA R. N, FERGUSON J. J. A, ABBOTT K. A, DIAS C. B, GARG M. L, 2015). AUSTIN *et al.*, (2020) mostrou a associação do AGPI n-3, óleo de peixe com AGMI, óleo de coco, na redução do TG pós prandial. Tal achado sugere que o AGMI, óleo de coco sozinho, não influencia na redução da LPP, já o AGPI n-3, óleo de peixe tem a capacidade de reduzir o TG pós-prandial com ou sem o AGMI, óleo de coco.

Vastas são as evidências existentes que mostram que o óleo de peixe é uma terapia suplementar eficaz no tratamento de alterações metabólicas como a obesidade, síndrome metabólica e DCV, porém ainda não existem evidências suficientes sobre o papel do óleo de peixe sobre a LPP e os mecanismos cardiometabólicos envolvidos.

3. JUSTIFICATIVA

As DCNT, como as DCV, são responsáveis pela maioria dos óbitos ocorridos no Brasil e no mundo, recentemente. Um estilo de vida saudável inclui uma alimentação equilibrada e baseada em alimentos *in natura* ou minimamente processados, sendo fundamental para sua prevenção e tratamento. Estudos sugerem que há uma associação entre a elevação da LPP, principalmente a hipertrigliceridemia pós-prandial, com o risco aumentado para as DCV. Ademais, lipídios poli-insaturados da família n-3, como os encontrados no óleo de linhaça e peixe, já foram relacionados com diversos efeitos benéficos sobre as concentrações séricas dos lipídios e na redução dos riscos relacionados às DCNT. Perante o exposto, ressalta-se a importância da detecção precoce de distúrbios do metabolismo lipídico, assim como, analisar os efeitos da suplementação do óleo de peixe na resposta lipêmica pós-prandial e, desta forma, seus possíveis benefícios na redução das DCV.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

Avaliar os efeitos da suplementação com óleo de peixe sobre a lipemia pós-prandial em camundongos C57BL/6, machos, saudáveis e com alterações cardiometabólicas.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a resposta lipêmica pós-prandial ao longo do teste oral de tolerância à gordura;
- Avaliar se há diferença na resposta pós-prandial entre camundongos saudáveis e com alterações cardiometabólicas;
- Investigar se o tratamento com lipídeos n-3 altera a resposta lipêmica pós-prandial ao longo do teste;
- Investigar os mecanismos associados às alterações da resposta lipêmica pós-prandial.

5. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental. Os protocolos de manuseio e experimentação foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Fluminense (CEUA 2419130220, **Anexo 1**). A investigação respeitou os preceitos do “Guia para o uso e cuidado de animais de laboratório” (Publicação do NIH No 85-23, revisada em 1996, EUA).

5.1 Animais e Dietas

Para o estudo, foram selecionados camundongos C57BL/6 machos, com três meses de idade e com peso de 20 a 25g. Os camundongos foram obtidos do Núcleo de Animais de Laboratório da Universidade Federal Fluminense (UFF) localizado no Campus Valonguinho (<http://www.propi.uff.br/nal>) e permaneceram mantidos no Biotério do Laboratório Multiusuário de Pesquisa Biomédica do Instituto de Saúde de Nova Friburgo da UFF durante toda a experimentação. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno, com 3 a 4 animais por gaiola, acondicionadas em racks ventiladas, com temperatura e umidade controladas ($21\pm 1^\circ$ C, $60\pm 10\%$, respectivamente), submetidos ao ciclo de 12h claro/escuro (luzes artificiais, 7:00-19:00 h) e exaustão 15 min/h.

Os camundongos foram alimentados com dieta padrão para roedores (controle, C, AIN-93M) (REEVES *et al.*, 1993) ou dieta hiperlipídica e rica em sacarose (HFHS) para indução da obesidade e alterações cardiometabólicas. Ofertou-se as dietas por oito semanas e posteriormente, os animais foram subdivididos em novos grupos de acordo com o tratamento, com duração de mais quatro semanas. O tratamento consistiu na adição de óleo de peixe (fonte de AGPI n-3), em que em torno de 30% dos ácidos graxos são representados por EPA e DHA. Administrou-se a dose de 2% do total da dieta (2 g de óleo a cada 100 g de dieta). As dietas experimentais foram elaboradas pela empresa PragSoluções (Jaú-SP), e sua composição pode ser observada na **Tabela 2**. Os grupos experimentais foram assim formados:

1. Grupo C (n=8): 12 semanas de dieta controle;
2. Grupo C-OP (n=9): 12 semanas de dieta controle sendo as 4 últimas semanas de tratamento com óleo de peixe;
3. Grupo HFHS (n=8): 12 semanas de dieta hiperlipídica e rica em sacarose e gavagem orogástrica com solução salina;
4. Grupo HFHS-OP (n=10): 12 semanas de dieta hiperlipídica e rica em sacarose, sendo as 4 últimas semanas de tratamento com óleo de peixe.

Tabela 2. Composição das dietas experimentais.

Ingredientes (g/kg)	C	C-OP	HFHS	HFHS-OP
Caseína ($\geq 85\%$ proteína)	140,0	140,0	160,0	160,0
Amido de milho	620,7	620,7	220,7	220,7
Sacarose	100,0	100,0	300,0	300,0
Óleo de soja	40,0	20,0	40,0	20,0
Banha de porco	-	-	180,0	180,0
Óleo de peixe	-	20,0	-	20,0
Fibra	50,0	50,0	50,0	50,0
Mix de vitaminas ^a	10,0	10,0	10,0	10,0
Mix de minerais ^a	35,0	35,0	35,0	35,0
L-Cistina	1,8	1,8	1,8	1,8
Colina	2,5	2,5	2,5	2,5
Antioxidantes	0,008	0,008	0,060	0,060
Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	1.000,0
Proteínas (% energia)	14	14	14	14
Carboidratos (% energia)	76	76	44	44
- Sacarose (% energia)	10	10	25	25
Lípidios (% energia)	10	10	42	42
- Óleo de soja (% energia)	10	5	8	4
- Banha de porco (% energia)	-	-	34	34
- Óleo de peixe (% energia)	-	5	-	4
Total (kcal/kg)	3810	3810	4710	4710

Tabela 02- Composição das dietas. Componentes e quantidades dos ingredientes de cada dieta.
Legenda: ^a Mix de mineral e vitamina de acordo com AIN 93M.

5.2 Ingestão alimentar e Massa corporal

A oferta de ração e água foi *ad libitum*. Durante o experimento, a massa corporal foi aferida uma vez por semana, enquanto a ingestão alimentar dos animais foi mensurada diariamente, representada pela diferença entre o que foi ofertado e o que sobrou na gaiola.

5.3 Teste de tolerância oral à gordura (TTOG)

O TTOG foi realizado na 12^a semana de experimentação. Após 2 h de jejum, os animais receberam 200 µl de solução salina ou de óleo de soja através de gavagem orogástrica. O sangue foi coletado através de uma incisão na ponta da cauda do animal antes da gavagem (tempo 0) e 1, 2 e 3 horas após a gavagem. Aproximadamente 40 µL foram reservados em microtubo para as dosagem sérica do TG pelo ensaio bioquímico colorimétrico.

5.4 Teste de tolerância intraperitoneal à insulina (IPITT)

O IPITT foi realizado na 8^a semana de experimentação e novamente na última (12^a) semana de experimento. A glicose foi mensurada por meio de sangue obtido da veia da cauda do animal, utilizando-se o glicosímetro. Após a aferição da glicemia basal (tempo zero), foi então injetada insulina humana regular (Humulin – 100 U/ml, Celiofarm) i.p., na proporção de 0,5 U/kg (8^a semana) ou 0,25 U/kg (12^a semana) e a glicemia foi mensurada novamente nos tempos de 15, 30, 45, 60 e 90 minutos pós-injeção.

5.5 Eutanásia

Ao final de 12 semanas de experimento, os animais foram colocados por 6 h em jejum e posteriormente, anestesiados pela administração intraperitoneal de quetamina (100,0 mg/kg) e xilazina (10,0 mg/kg), a qual foi seguida de exsanguinação por punção cardíaca após a constatação da inconsciência do animal. O sangue foi coletado diretamente do átrio direito por punção, centrifugado e congelado a -20° C para outras análises. O tecido adiposo branco visceral (TAB, genital e retroperitoneal), TAB subcutâneo (inguinal), tecido adiposo marrom (TAM; interescapular) foram dissecados e pesados. Também foram coletados para pesagem o fígado e o ventrículo esquerdo. Todo o protocolo experimental pode ser observado na (**Figura 5**).

5.6 Índice de adiposidade e distribuição de gordura corporal

O índice de adiposidade foi determinado como a razão entre o somatório dos três compartimentos de TAB (genital, retroperitoneal e inguinal) dividido pela massa corporal, apresentado como percentual. O padrão de distribuição de gordura foi calculado pela relação entre o peso do TAB visceral e subcutâneo.

Figura 5. Metodologia aplicada no experimento.

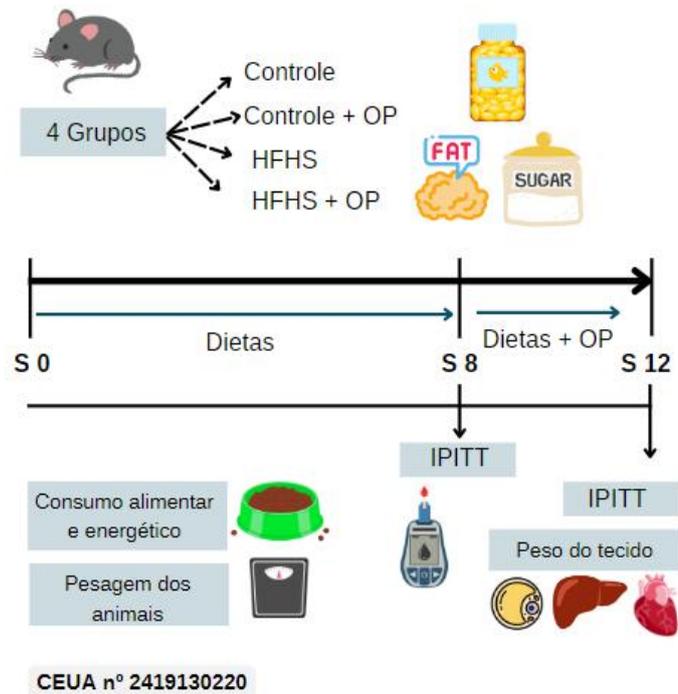


Figura 5. Protocolo experimental. Camundongos C57BL/6 machos jovens com três meses de idade (20-25 g) foram divididos em quatro grupos: grupo C (dieta controle por 12 semanas); grupo C-OP (dieta controle por 12 semanas e OP nas últimas quatro semanas); grupo HFHS (dieta rica em lipídeos e sacarose por 12 semanas); e grupo HFHS-OP (dieta rica em lipídeos e sacarose durante 12 semanas e OP nas últimas quatro semanas). Aferiu-se a massa corporal (MC) e a ingestão alimentar. Na 8ª e 12ª semana, foi realizado o teste de tolerância intraperitoneal à insulina (IPITT). Na 12ª semana, os animais foram eutanasiados para coleta e pesagem do fígado, tecido adiposo branco genital e inguinal e tecido adiposo marrom. **Legenda:** S, semanas; OP, óleo de peixe. **Fonte:** o autor, 2022.

5.7 Bioquímica sanguínea

As amostras de sangue obtidas pela cauda ou por punção cardíaca foram utilizadas em ensaio bioquímico colorimétrico para a dosagem de TG através de espectrofotômetro automatizado (Bioclin System II, Quibasa Ltda., Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil). O sangue obtido por punção cardíaca no momento da eutanásia também foi utilizado para a análise dos níveis de colesterol, HDL e glicerol por ensaio bioquímico colorimétrico (Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil), e para avaliação de marcadores de lesão e função hepática, gama-glutamilttransferase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase (GGT, FA AST, ALT, respectivamente), dosados pelo método cinético ultravioleta de acordo com as recomendações do protocolo sugerido pelo fabricante dos kits (Interkit).

5.8 Análise dos resultados

As diferenças nos dados quantitativos foram testadas para distribuição normal e homocedasticidade das variâncias. As curvas do TTOG e do IPITT foram analisadas para um mesmo grupo através do teste one-way ANOVA de medidas repetidas com pós-teste de Tukey ou similar não paramétrico. As comparações entre grupos para cada tempo analisado foram feitas através de one-way ANOVA e pós-teste de Tukey (dados paramétricos) ou Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn (dados não paramétricos). As curvas também foram analisadas pela área sob a curva (regra do trapézio). As diferenças entre os grupos na área sob a curva e nas demais análises (biométricas, bioquímicas, morfológicas e de expressão proteica) foram testadas com one-way ANOVA e pós-teste de Tukey (dados paramétricos) ou Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn (dados não paramétricos). As análises foram realizadas no GraphPad Prism 8.0, adotando-se um nível de significância de 5%.

6. RESULTADOS

6.1 Ingestão alimentar e massa corporal

Até a oitava semana do experimento, o grupo HFHS ingeriu menos ração (11% a menos) que o grupo C, entretanto obtiveram maior percentual energético na dieta (+ 9%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Ingestão alimentar e energética até a 8^a semana de experimento.

Grupo	Ingestão alimentar (g/dia/animal)	Ingestão energética (kcal/dia/animal)
C	2,65 ± 0,46	10,11 ± 1,74
HFHS	2,35 ± 0,40 ^a	11,06 ± 1,89 ^a

Legenda: Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de teste t ou Mann-Whitney. Quando indicado, $p < 0,05$; $a \neq C$. Abreviação: C, grupo controle (n=17); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (*high fat, high sucrose*) (n=18).

Após a 8^o semana, os grupos C e HFHS mantiveram a ingestão alimentar similar, sendo o grupo HFHS com maior ingestão energética. Os grupos C-OP, HFHS e HFHS-OP tiveram maior ingestão energética que o grupo C. O grupo HFHS-OP teve ingestão alimentar 7% maior do que o grupo HFHS e o C-OP obteve 25% a mais de ingestão alimentar do grupo C. (Tabela 4)

Tabela 4 – Ingestão alimentar e energética após a 8ª semana de experimento.

Grupo	C	C-OP	HFHS	HFHS-OP
Ingestão alimentar (g/dia/animal)	2,64 ± 0,41	3,29 ± 0,91 ^a	2,58 ± 0,43 ^b	2,77 ± 0,36 ^{b,c}
Ingestão energética (kcal/dia/animal)	10,07 ± 1,56	12,52 ± 3,47 ^a	12,15 ± 2,03 ^a	13,05 ± 1,74 ^a

Legenda: Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de teste t ou Mann-Whitney. Quando indicado, $p < 0,05$; $a \neq C$, $b \neq C-OP$ e $c \neq HFHS$. Abreviação: C, grupo controle (n=8); C-OP, grupo controle suplementado com óleo de peixe (n=9); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (*high fat, high sucrose*) (n=8); HFHS-OP, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (*high fat, high sucrose*) suplementado com óleo de peixe (n=10).

No início do experimento, os grupos não tinham diferença na massa corporal (Figura 6A). Após duas semanas, houve diferença entre os grupos: o grupo HFHS obteve maior massa corporal em relação ao grupo C (Figura 6B), mantendo esta diferença estática até o final do experimento. Ao final da oitava semana, os animais do grupo HFHS apresentaram massa corporal 16% maior do que o grupo C ($p < 0,0001$; Figura 6E).

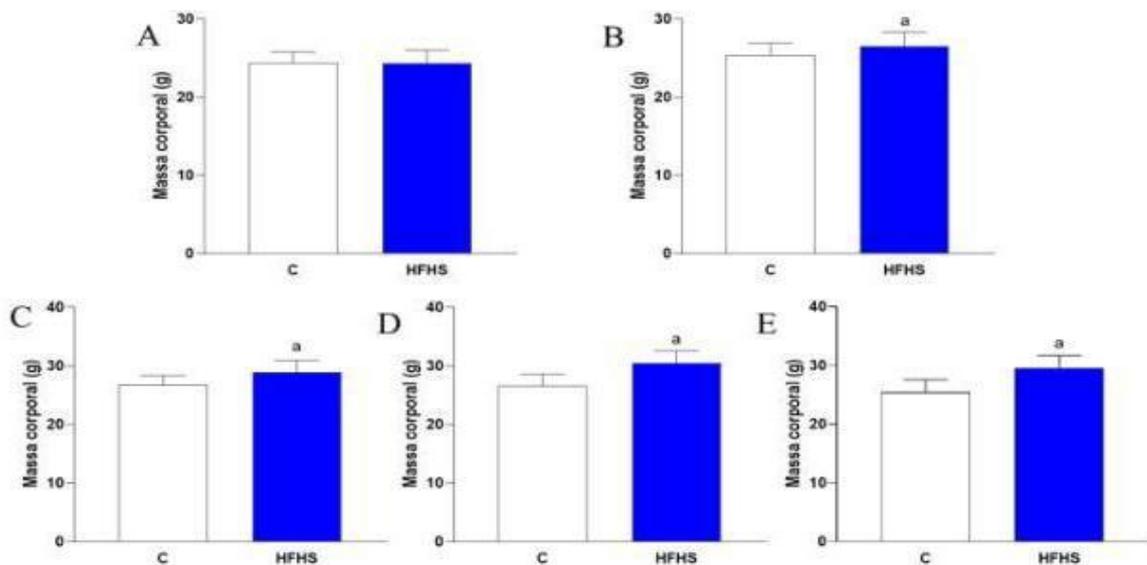


Figura 6. Massa corporal até a 8ª semana. Massa corporal no início do experimento (A), ao fim da 2ª (B), 4ª (C), 6ª (D) e 8ª semana (E). Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de teste t. Quando indicado, $p < 0,05$; $a \neq C$. Abreviação: C, grupo controle (n=17); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (*high fat, high sucrose*) (n=18).

A partir da nona semana, os animais dos grupos HFHS e HFHS-OP obtiveram maior massa corporal em relação ao grupo C, tal diferença foi mantida até o final do experimento (Figura 7). Na última semana, o grupo HFHS apresentava massa corporal 24% maior que o grupo C ($p=0,0005$) e o grupo HFHS-OP apresentava massa corporal 21% maior que o grupo C-OP ($p=0,0010$; Figura 7E).

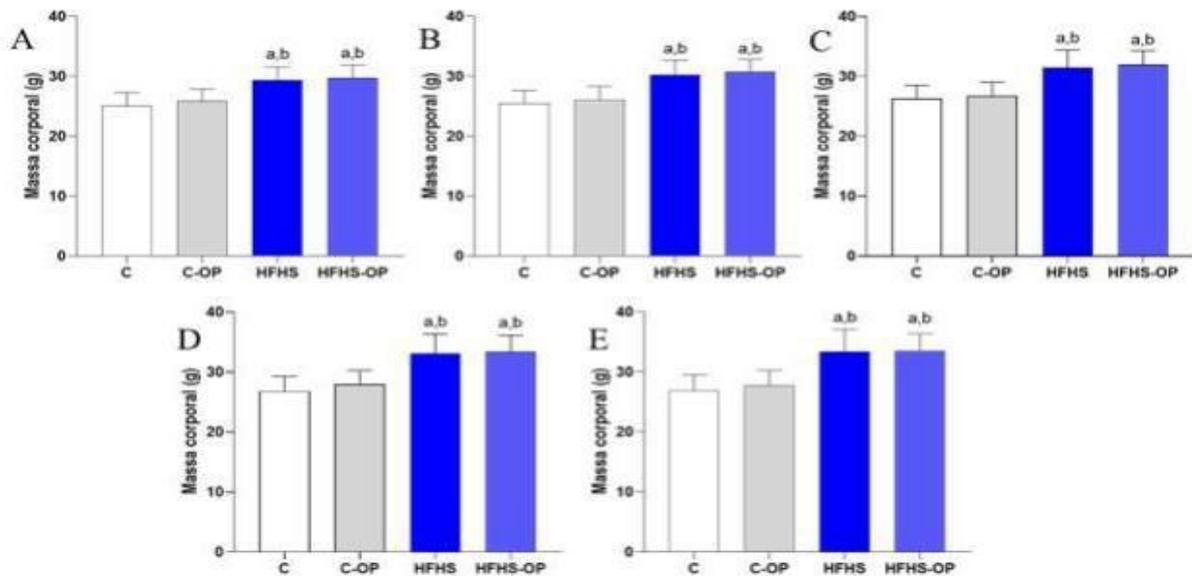
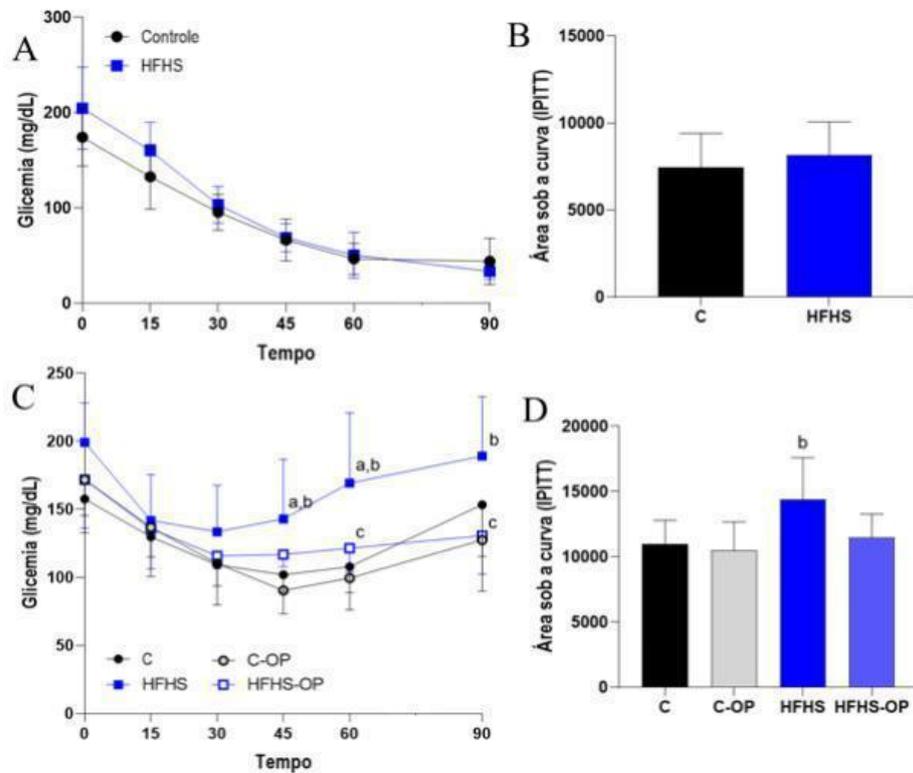


Figura 7. Massa corporal da 9ª à 12ª semana. Massa corporal no início da 9ª semana (A), ao fim da 9ª (B), 10ª (C), 11ª (D) e 12ª semana (E). Dados apresentados na forma de média \pm desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de one-way ANOVA e pós-teste de Tukey. Quando indicado, $p < 0,05$; $a \neq C$ e $b \neq C-OP$. Abreviação: C, grupo controle ($n=8$); C-OP, grupo controle suplementado com óleo de peixe ($n=9$); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) ($n=8$); HFHS-OP, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) suplementado com óleo de peixe ($n=10$).

6.2 Teste de tolerância intraperitoneal à insulina (IPITT)

Em relação à variação da glicemia induzida pela insulina em relação aos tempos de coleta (0, 15, 30, 45, 60 e 90 min) na 8ª semana de experimento, até o tempo 45 min, houve queda da glicemia de forma igualmente proporcional entre os grupos, demonstrando similaridade entre as curvas (Figura 8A e 8B). Na 12ª semana, o grupo HFHS obteve variação glicêmica significativa entre os demais grupos. O grupo HFHS em 45 min teve diferença entre os grupos C e C-OP (+40%, $p=0,0377$ e +58%, $p=0,0061$; respectivamente), aos 60 min manteve essa diferença (+57%, $p=0,0111$ e +70%, $p=0,0038$; respectivamente). O grupo HFHS-OP aos 60 min foi 28% menor em relação ao grupo HFHS ($p=0,0473$) e aos 90 min o grupo HFHS foi maior que o grupo C-OP (+48%, $p=0,0395$). O grupo HFHS-OP obteve variação da glicemia similar ao grupo C. A área sob a curva foi 37% maior no grupo HFHS quando comparado ao grupo C-OP ($p=0,0345$).



6.3 Adiposidade

No que tange às gorduras, os TAB epididimário, inguinal e retroperitoneal apresentaram-se elevados nos grupos HFHS e HFHS-OP em relação aos grupos C e C-OP (C vs HFHS: +148%, +179%, +158%; C-OP vs HFHS-OP: +153%, +164%, +227%; $p < 0,0001$, $p = 0,0004$, $p < 0,0001$). A relação gordura visceral/subcutânea não apresentou diferença entre os grupos (Figura 9D). Os grupos HFHS e HFHS-OP tiveram maior índice de adiposidade em relação aos grupos C e C-OP (Figura 9E). O tecido adiposo marrom foi 57% maior no grupo HFHS em comparação ao grupo C ($p = 0,0266$). Observou-se que o grupo HFHS-OP não obteve diferença estatística em relação ao C-OP e HFHS (Figura 9F).

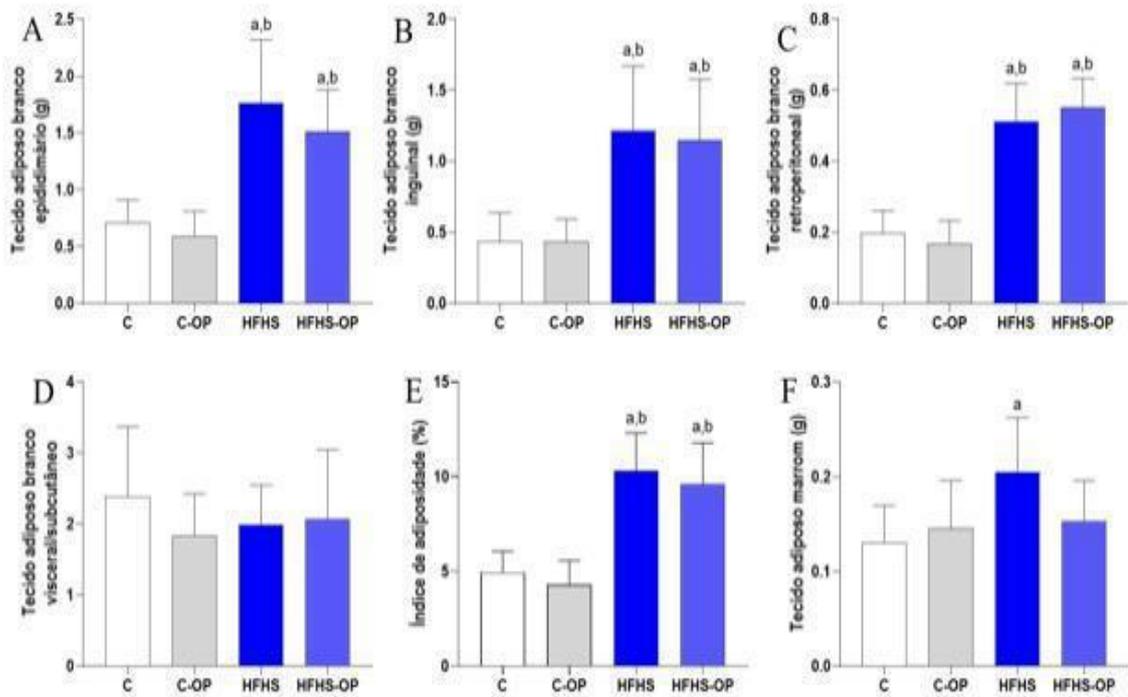


Figura 9. Massa dos depósitos de gordura e adiposidade. Massa do tecido adiposo branco epididimário (A), massa do tecido adiposo branco inguinal (B), massa do tecido adiposo branco retroperitoneal (C), relação tecido adiposo branco visceral/subcutâneo (D), índice de adiposidade (E), massa do tecido adiposo marrom (F). Dados apresentados na forma de média \pm desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de one-way ANOVA e pós-teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn. Quando indicado, $p < 0,05$; $a \neq C$ e $b \neq C-OP$. Abreviação: C, grupo controle (n=8); C-OP, grupo controle suplementado com óleo de peixe (n=9); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) (n=8); HFHS-OP, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) suplementado com óleo de peixe (n=10).

6.4 Massa do ventrículo esquerdo e do fígado

As massas do ventrículo esquerdo e do fígado não apresentaram diferenças entre os grupos (Figura 10).

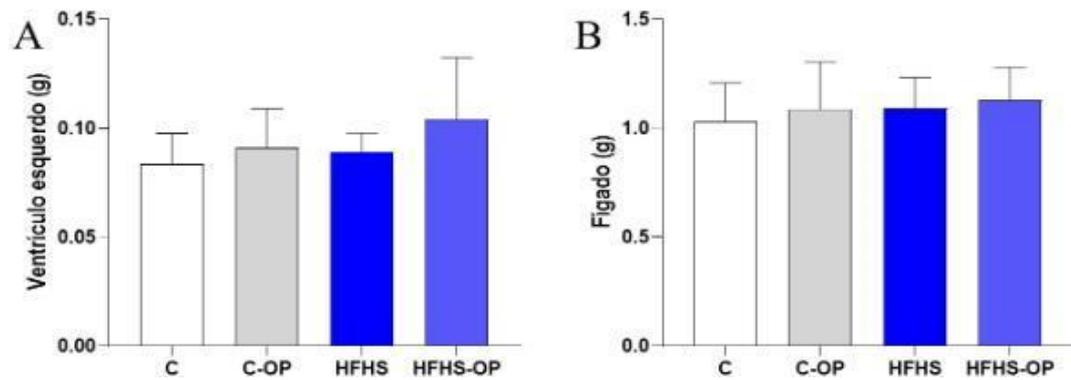


Figura 10. Massa do ventrículo esquerdo e do fígado. Massa do ventrículo esquerdo (A), massa do fígado (B). Dados apresentados na forma de média \pm desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de one-way ANOVA e pós-teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn. Quando indicado, $p < 0,05$. Abreviação: C, grupo controle (n=8); C-OP, grupo controle suplementado com óleo de peixe (n=9); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) (n=8); HFHS-OP, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) suplementado com óleo de peixe (n=10).

6.5 Bioquímica sanguínea

Em relação às análises do perfil lipídico, o CT estava aumentado nos grupos HFHS e HFHS-OP em relação aos grupos C e C-OP (+71%, $p=0,0002$, na comparação C vs HFHS, e +68%, $p=0,0013$ na comparação C-OP vs HFHS-OP). Já o TG e glicerol estavam aumentados nos grupos HFHS e HFHS-OP em relação ao grupo C (+59%, $p=0,0217$ e +53%, $p=0,0440$, para TG; +141%, $p=0,0349$ e +164%, $p=0,0050$, para glicerol) (Figura 11A, 11C, 11D). O HDL não apresentou diferença estatística entre os grupos (Figura 11B).

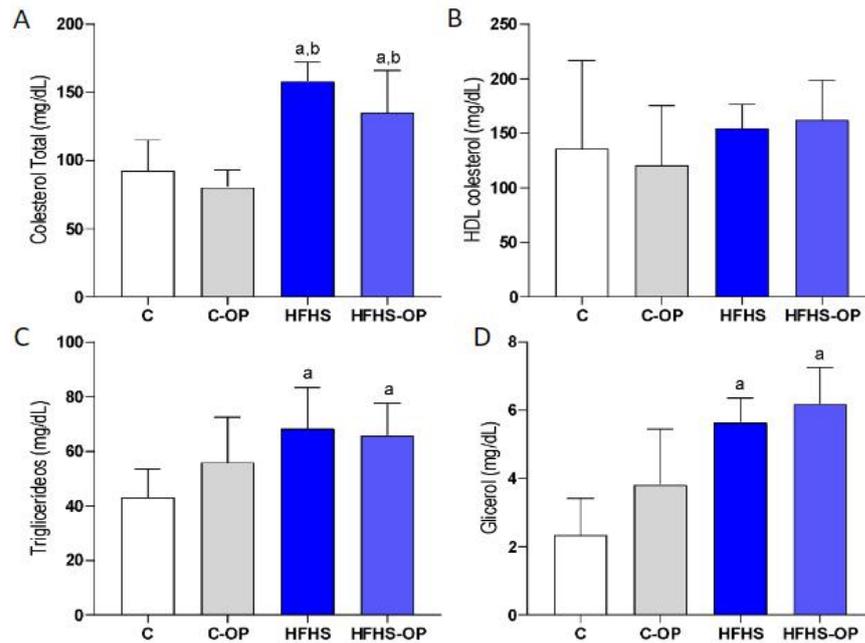


Figura 11. Bioquímica sanguínea do perfil lipídico. Colesterol Total (A), HDL colesterol (B), Triglicerídeos (C), Glicerol (D). Dados apresentados na forma de média \pm desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de one-way ANOVA e pós-teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn. Quando indicado, $p < 0,05$; $a \neq C$ e $b \neq C-OP$. Abreviação: C, grupo controle ($n=6$); C-OP, grupo controle suplementado com óleo de peixe ($n=6$); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) ($n=6$); HFHS-OP, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) suplementado com óleo de peixe ($n=6$).

Os marcadores de lesão e função hepática, TGO e GGT não apresentaram diferença entre os grupos. Os níveis de TGP foram 153% maiores no grupo HFHS em comparação ao grupo C-OP ($p=0,0311$) (Figura 12).

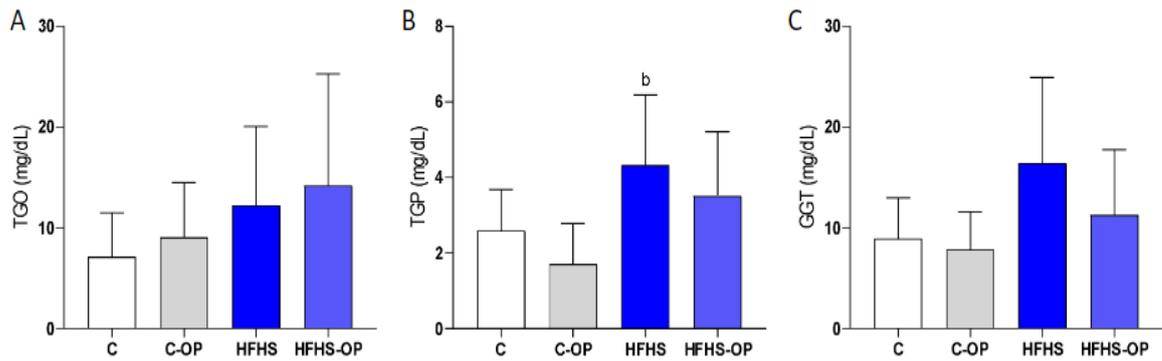


Figura 12. Bioquímica sanguínea de marcadores de lesão e função hepática. TGO (A), TGP (B), GGT (C). Dados apresentados na forma de média \pm desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de one-way ANOVA e pós-teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn. Quando indicado, $p < 0,05$; $b \neq$ C-OP. Abreviação: C, grupo controle ($n=6$); C-OP, grupo controle suplementado com óleo de peixe ($n=6$); HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) ($n=6$); HFHS-OP, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) suplementado com óleo de peixe ($n=6$).

6.6 Teste de tolerância oral à gordura (TTOG)

No que tange ao TTOG, na variação do TG induzido pelo óleo de soja nos tempos de coleta (0, 1, 2 e 3h), o grupo HFHS-OP apresentou-se menor no tempo 0h em comparação ao grupo HFHS (-48%, $p=0.0371$). Nos demais tempos não houve diferença significativa (Figura 13A). Assim como, a área sob a curva não obteve diferença estatística entre os grupos (Figura 13B).

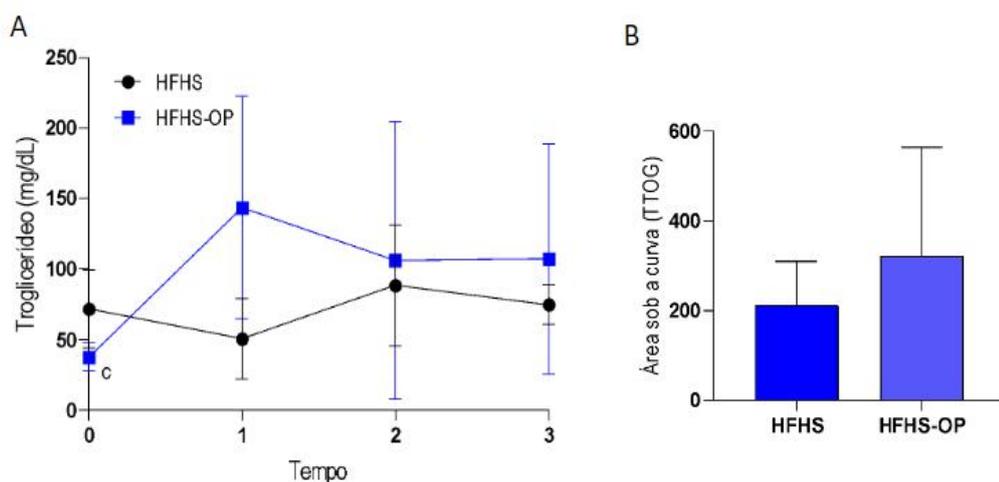


Figura 13. Teste de tolerância oral à gordura - (TTOG). Curva lipêmica do TTOG na 12ª semana (A) e Área sob a curva do TTOG na 12ª semana (B). Dados apresentados na forma de média \pm desvio padrão. As diferenças entre os grupos estudados foram analisadas por meio de one-way ANOVA e pós-teste de Tukey ou Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn. Quando indicado, $p < 0,05$. Abreviação: HFHS, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) ($n=5$); HFHS-OP, grupo com dieta rica em lipídios e sacarose (high fat, high sucrose) suplementado com óleo de peixe ($n=5$).

7. DISCUSSÃO

Diante dos resultados obtidos, a suplementação com óleo de peixe foi capaz de melhorar o perfil lipídico, adiposidade e resistência insulínica. Entretanto, a dieta HFHS induziu o aumento desses parâmetros, bem como da massa corporal. Corroborando com esses dados, os achados de Roberta *et al.* (2016), demonstram um maior peso corporal, intolerância à glicose, resistência à insulina, maiores níveis plasmáticos de colesterol total e LDL e maiores pesos dos depósitos adiposos e hipertrofia dos mesmos, nos grupos induzidos pela dieta HF. Tais resultados demonstram a importância da contínua investigação entre a suplementação com óleo de peixe e ajuste da quantidade e qualidade da dieta nos desfechos cardiometabólicos. Além disso, a promoção do incentivo a hábitos de vida saudável e medidas de prevenção de DCV para a população.

A indução do ganho de massa corporal e acúmulo de gordura em roedores através da administração de uma dieta rica em gordura já é bem descrita na literatura. Animais que são induzidos pela dieta HF apresentam danos metabólicos semelhantes aos vistos em humanos obesos (RAMALHO, L *et al.*, 2017; HULL *et al.*, 2017). Como também, a suplementação com óleo de peixe, tem sido associada à redução da gordura corporal desses animais (CUNHA, S. R, 2020).

Sabe-se que o controle dos níveis de TG é fundamental na prevenção de DCV, tendo como um dos coadjuvantes no tratamento, a utilização do AGPI n-3 (TORTOSA, C. E *et al.*, 2017). A suplementação com AGPI n-3 tem se caracterizado por seu efeito redutor dos níveis séricos de TG (RIZOS, E. C., ELISAF, M. S, 2017). Contudo, embora haja inúmeros benefícios, ainda não há uma relação segura da utilização do óleo de peixe, e dentre os fatores há a preocupação com contaminação de peixes com metais pesados, toxinas ambientais, além do risco de hemorragias, sintomas gastrointestinais e cutâneos (SOKOLA, W. E *et al.*, 2018; WALZ, C. P., BARRY, A. R., KOSHMAN, S. L. M., 2016; GOLANKI, J., SZYMANSKA, P., ROZALSKI, M., 2021). Diante disso, faz-se necessário mais estudos com tal suplementação para determinação de doses seguras.

A ingestão dietética de AGPI n-3 e n-6 possui impactos fisiológicos, sendo que estes influenciam na correlação entre o equilíbrio de substâncias anti-inflamatórias e pró-inflamatórias. Como visto anteriormente no presente trabalho, os AGPI n-3 em quantidades

adequadas, reduzem a concentração de fatores pró-inflamatórios. Já os AGPI n-6, embora atuem na imunidade, agem de forma diferente, fortalecendo a reação inflamatória e promovendo a resposta imune (MA, C *et al.*, 2019; LUCAS, C., SIMÕES, L., SÁ, C., 2019). Entretanto, alguns estudos divergem sobre os benefícios cardiovasculares da suplementação de ômega-3. Tal fato se dá devido à variação do desenho do estudo, características dos participantes e doses de intervenções, corroborando para a divergência dos resultados (QUISPE, R *et al.*, 2022). Assim, os estudos experimentais, como o do presente trabalho, tornam-se relevantes para melhor controle e acurácia dos resultados.

No presente estudo observou-se que os grupos mantiveram a mesma ingestão alimentar a partir da oitava semana de experimento, porém o grupo HFHS manteve um maior percentual energético, o que é esperado para este perfil de dieta. O aumento do consumo de energia, bem como o tipo de gordura da dieta, são fatores determinantes no aumento da adiposidade (RAMALHO, L *et al.*, 2017). Os resultados apresentaram uma ingestão alimentar maior nos grupos alimentados com as dietas HFHS-OP e C-OP em comparação aos grupos HFHS e C, respectivamente. Demais estudos corroboram com este dado, o qual, mostra que o AGPI n-3 não altera a ingestão de alimentos (BARGUT, T. C *et al.*, 2016).

O estudo cruzado randomizado, controlado, duplo-cego, utilizando vinte indivíduos saudáveis, demonstrou que a ingestão crônica de óleo de peixe pode ser capaz de reduzir a sensação de satisfação pós-prandial e aumentar o apetite. Todavia, as interpretações e implicações desses achados não foram bem esclarecidas (DAMSBO-SVENDSEN, S *et al.*, 2013). Para reconhecimento de possíveis vias ativadas, vários autores vêm analisando o efeito de óleos dietéticos na ativação neuronal em núcleos hipotalâmicos de camundongos. No estudo de Watanabe *et al.* (2010), o consumo de dieta enriquecida com óleo de peixe teve potencial hipofágico.

Em relação à massa corporal, foi possível perceber que após a segunda semana de experimento, os grupos HFHS e HFHS-OP obtiveram maior massa em relação ao grupo C, permanecendo tal diferença até o final do experimento. Corroborando com esses dados, em um estudo experimental também foi visto que, os animais do grupo HF tiveram aumento na massa corporal quando comparados ao grupo C (CUNHA, S. R., 2020). Demonstrando dessa forma, o impacto da dieta hiperlipídica na massa corporal. Porém, a suplementação com o óleo de peixe não culminou em menor massa nos grupos induzidos por esta dieta.

Os dados demonstraram maior variação glicêmica pelo IPITT no grupo HFHS, demonstrando uma maior resistência insulínica neste grupo. Tal dado demonstra-se relevante, visto que, o OP foi capaz de prevenir a resistência à insulina. Tem sido amplamente observado a resistência à insulina induzida pela dieta rica em gordura, como apresentado no estudo de Zhu (2022), o qual demonstrou o mesmo efeito do presente trabalho. Achados do estudo de Siyan *et al.* (2023) indicam que uma proporção mais alta de DHA (1,5 : 1) na suplementação DHA/EPA é recomendada para a prevenção de resistência insulínica. Um estudo experimental recente de Guriec e colaboradores (2023), mostrou que ratas grávidas alimentadas com dieta HF tiveram descendentes com obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina. Já os filhos de mães alimentadas com HFn-3, não apresentaram tais intercorrências. Demonstrando assim, que a suplementação com AGPI n-3 foi capaz de impedir a resistência à glicose e a resistência insulínica nas gerações futuras.

Como já descrito, os AGPIs n-3, principalmente EPA e DHA de origem marinha, possuem propriedades anti-inflamatórias e culminam em um potencial terapêutico em diversas doenças humanas causadas por inflamação (LIPUT, K. P *et al.*, 2021). A hipótese que defende que os AGPI n-3 reverterem a resistência à insulina é explicada pela redução do processo inflamatório causada pela obesidade (BARGUT, T. C. L *et al.*, 2016).

Na análise das gorduras, observou-se um aumento do TAB epididimário, inguinal e retroperitoneal nos grupos alimentados com a dieta HFHS e HFHS-OP, bem como, maior índice de adiposidade nesses grupos. Confirmando o desenvolvimento de obesidade neste modelo dietético. Esse mesmo comportamento foi visto no estudo de Gonçalves, L. (2018), que também utilizou esta dieta.

A obesidade é associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau que predispõe à resistência insulínica e desenvolvimento de patologias, como diabetes, resultante dos adipócitos hipertrofiados, os quais exibem baixa produção de adiponectina (molécula anti-inflamatória e sensibilizador endógeno de insulina) e maior produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-6, IL-1 β , resistina, proteína quimiotática de monócito 1) (FRANCISQUETI F., NASCIMENTO A., CORRÊA C, 2015; SALTIEL A. R, OLEFSKY J. M, 2017). O estudo de Bargut e colaboradores também corrobora com este achado, mostrando que a dieta rica em ômega-3 foi capaz de promover redução dos níveis de TNF- α e IL-6 em tecido adiposo (epididimal), comparada a dieta rica em banha de porco. Sá *et al.* também mostraram a redução dos níveis de TNF- α e IL-6 no tecido adiposo (retroperitonial). O impacto

do óleo de peixe na redução da inflamação demonstra ser pela capacidade dessas substâncias inibirem a sinalização inflamatória mediada pelos TLR, a qual é ativada por AGS, e inibirem a translocação do NFκB para o núcleo, culminando na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (BARGUT, T. C., MANDARIM, L. C. A., AGUILA, C. A, 2015; SÁ, R. D *et al.*, 2016).

O TAM tem sido alvo dos estudos, mostrando a correlação inversa com o índice de massa corporal e adiposidade em humanos e sua associação como protetor no metabolismo da glicose e lipídios (WANG *et al.*, 2015). Este tecido ativa a termogênese adaptativa na produção de calor, através da proteína desacopladora 1 (UCP1). Esta termogênese pode induzir a um maior gasto energético, bem como, maior ingestão de alimentos (SCHNAIDER, J. M., BORGES, B. E, 2021). No presente estudo, observou-se que o grupo induzido pela dieta HFHS-OP mostrou uma redução do seu peso por influência da suplementação, possivelmente devido à diminuição do tamanho dos adipócitos do tecido, já o grupo HFHS apresentou maior percentual do TAM. A literatura aponta que o aumento do TAM nos camundongos obesos se relaciona ao acúmulo de lipídios que leva ao fenótipo semelhante ao TAB (FISCHER *et al.*, 2016; MARTINS, F. F *et al.*, 2016).

Com relação à gordura visceral e subcutânea, os grupos não apresentaram diferença, demonstrando que a dieta com óleo de peixe não impediu que os camundongos desenvolvessem a adiposidade induzida pela dieta HF. Consolidando assim, com os achados de CAO, Jay *et al.* (2020), que ao investigar a redução da adiposidade com o aumento do óleo de peixe na dieta, demonstrou que a suplementação não afetou a massa corporal e teve diminuição da massa gorda em apenas 2%.

Em uma meta-análise, foi identificado que o óleo de peixe não teve efeito sobre a redução do peso corporal e do IMC em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Porém, a circunferência da cintura e relação cintura quadril foram reduzidas, quando a suplementação era um tratamento combinado com modificação do estilo de vida. Ademais, embora a suplementação não diminua o peso corporal, evidências comprovam a redução da gordura abdominal, como observado na análise das gorduras (DU, S *et al.*, 2015). Diante do exposto, ressalta-se que os resultados apresentados no presente trabalho corroboram com esses achados, indicando que a suplementação não fornece efeito de perda de peso, sobretudo, pode reduzir a gordura abdominal.

Na análise bioquímica de nosso estudo, os marcadores de HDL, TGO, GGT, não sofreram alteração entre os grupos durante o experimento, mas o CT, TG, glicerol estavam elevados nos grupos HFHS e HFHS-OP, confirmando a hipótese de que o perfil de gordura da dieta tem impacto nas concentrações plasmáticas, predispondo ao risco cardiovascular aumentado. Demais trabalhos confirmam tal achado, como, o estudo de Huang, F *et al.* (2020), o qual demonstrou o aumento significativo dos níveis plasmáticos de glicose, colesterol, triglicerídeos, resistência à insulina e marcadores inflamatórios, induzidos pela dieta HFHS.

Segundo Pitha e colaboradores (2021) todos pacientes assintomáticos com dislipidemia mista, caracterizada pela elevação dos níveis de CT e TG, podem se beneficiar com a adição de óleo de peixe à terapia hipolipêmica. Demonstrando assim, a importância clínica desta suplementação.

Observamos que o grupo HFHS obteve níveis de TGP 153% maior que o grupo C-OP, demonstrando o impacto da dieta hiperlipídica sobre as enzimas hepáticas. Em uma revisão, as evidências apontaram o uso de suplementos de AGPI n-3 contendo DHA como estratégia de tratamento para esteato-hepatite não alcoólica (JUMP, D. B *et al.*, 2018). Porém, as evidências clínicas para o uso de AGPI n-3 em doenças hepáticas são menos claras, mas embora não haja dados confiáveis para a suplementação, o aumento da ingestão de pescados poderia ser benéfico para tal população.

A LPP se caracteriza em alterações das concentrações e composições de lipídios plasmáticos após uma refeição, refletindo melhor os níveis plasmáticos de lipoproteínas aterogênicas (BOZZETO, L *et al.*, 2020; DIAS, C. B *et al.*, 2017). No que se refere ao TTOG, foi possível observar que o grupo induzido pela dieta HFHS-OP apresentou menor variação que o grupo HFHS sem óleo de peixe. O TTOG é utilizado para investigação da influência de fatores endógenos e exógenos, avaliando a qualidade da refeição ofertada para análise da LPP. Este fornece melhor avaliação do risco cardiovascular (KOLOVOU *et al.*, 2019). Visto que não há consensos estabelecidos para a realização do TTOG em roedores e a respeito de variáveis e padronização para o protocolo do teste, o relevante estudo de Rodrigues e colaboradores (2021) demonstra o protocolo para o TTOG em camundongos C57/BL6 machos e fêmeas, contribuído para a padronização do teste. Porém, escassos são os trabalhos que avaliam os efeitos da LPP através do TTOG, demonstrando a relevância do presente trabalho.

O aumento da resposta bioquímica de TG após a ingestão de dieta rica em gordura já era esperado e nossos dados apresentaram a eficácia do óleo de peixe, uma vez que o grupo que teve como concomitância a suplementação, obteve menor variação ao teste.

8. CONCLUSÃO

A suplementação com óleo de peixe foi capaz de modular o metabolismo, culminando na melhoria dos parâmetros bioquímicos (CT e glicérol), TTOG, diminuição do TAM e da resistência à insulina, em camundongos C57BL/6, machos alimentados com dieta HFHS. Dessa forma, os resultados sugerem que a suplementação com óleo de peixe é eficaz para a prevenção dos riscos CV e, possivelmente uma forma de tratamento de alterações cardiometabólicas.

9. REFERÊNCIAS

- ABESO. Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. São Paulo, ABESO, 4. ed. p. 7-150, 2016. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2022.
- ABESO. Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade**. São Paulo, ABESO, 2022. Disponível em: <[https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2022/07/ABESO- -pdf-posicionamento-nutris-.pdf](https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2022/07/ABESO_-_pdf-posicionamento-nutris-.pdf)>. Acesso em: 20 set. 2022.
- ABU- SAWWA, R. et al. **Intervenção nutricional na insuficiência cardíaca: O consumo do padrão alimentar DASH deve ser recomendado para melhorar os resultados? Falha do Coração**. Rev. v. 24, p. 565-573, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-019-09781-6>>. Acesso em: 09 set. 2022.
- ALESSIO, A. M.; LUCCA, S. S.; BRUCH-BERTANI, J. P. **Avaliação do consumo de sódio em duas unidades de alimentação e nutrição do Rio Grande do Sul**. Revista Uningá. Maringá, PR, v. 57, n. 4, p. 23-33, 2020. Disponível em: <<https://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/download/2848/2250/>>. Acesso em: 15 set. 2022.
- ARAI, T. et al. **Efeitos da restrição energética de gordura na dieta e alimentação com óleo de peixe sobre anormalidades metabólicas hepáticas e resistência à insulina em camundongos KK com obesidade induzida por dieta rica em gordura**. O Jornal de bioquímica nutricional, v. 24, n. 1, p. 267-273, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095528631200157X>>. Acesso em: 11 out. 2022.
- ARNETT, D. K. et al. **2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines**. Journal of the American Collage of Cardiology, v. 74, n. 10, p. 1376-1414, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879355/>>. Acesso em: 11 set. 2022.
- AUSTIN G. et al. **Lipemia pós-prandial após o consumo de uma refeição enriquecida com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de cadeia média e/ou longa. Um estudo cruzado randomizado**. Nutrição Clínica, v. 40, 2º ed., p. 420-427, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.027>>. Acesso em: 01 out. 2022.
- BARGUT, Thereza. C. L. *et al.* **Camundongos alimentados com dieta de óleo de peixe e regulação positiva de marcadores termogênicos de tecido adiposo marrom**. Eur J Nutr, v. 55, p. 159-169, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-015-0834-0#citeas>>. Acesso em: 03 fev. 2023.

BARGUT, Thereza. C. L. *et al.* **O óleo de peixe tem efeitos benéficos na inflamação das vias aéreas induzida por alérgenos e hiperreatividade em camundongos.** PLoS One , v. 8, n. 9, p. 75059, 2013. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075059>>. Acesso em: 09 set. 2022.

BARGUT, Thereza. C. L. *et al.* **Efeitos de uma dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados n-3 na lipogênese hepática e beta-oxidação em camundongos.** Lipids, v. 49, n. 5, p. 431-444, 2014. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11745-014-3892-9>>. Acesso em: 09 out. 2022.

BARGUT, T. C.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; AGUILA, M. B. **A high-fish-oil diet prevents adiposity and modulates white adipose tissue inflammation pathway in mice.** J Nutr Biochem, v. 26, n. 9, p. 960-9, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997866/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

BARROSO, W. K. S. et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial –2020.** Arq Bras Cardiol. 2021. Disponível em: <<https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>>. Acesso em: 15 out. 2022.

BEDOSSA, Pierre. **Patologia da doença hepática gordurosa não alcoólica.** Liver International, v. 37, p. 85-89, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13301>>. Acesso em: 15 out. 2022.

BERGER, Samantha et al. **Colesterol dietético e doença cardiovascular: uma revisão sistemática e meta-análise.** The American Journal of Clinical Nutrition, v. 102, n. 2, p. 276-294, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/102/2/276/4564504?login=false>>. Acesso em: 02 out. 2022.

BIJNEN, Mitchell et al. **Macrófagos do tecido adiposo induzem recrutamento de neutrófilos hepáticos e acúmulo de macrófagos em camundongos.** Gut, v. 67, n. 7, p. 1317-1327, 2018. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/67/7/1317.abstract?casa_token=oNnnqziEyoAAAAAA:03ozKSL6lCt07PqMyHsY0qy6wZoSPOH8awVKkvUO28fvm7TEttw3mjpJ7ykyfYGYOeAIVoFzTfx8>. Acesso em: 10 out. 2022.

BOZZETTO L.; DELLA P. G.; VETRANI C.; RIVELLESE A. A. **Impacto dietético na lipemia pós-prandial.** Front Endocrinol (Lausanne), v. 11, p.337, 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00337/full>>. Acesso em: 05 set. 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. **Guia alimentar para a população brasileira.** Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf>.

Acesso em: 05 out. 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030**. Brasília. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf>. Acesso em: 05 out. 2022.

BUDZIANOWSKI J.; PIESZKO K.; BURCHARDT P.; RZEŹNICZAK J.; HICZKIEWICZ J.; **O Papel dos Índices Hematológicos em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda**. Dis Markers. 2017. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/dm/2017/3041565/>>. Acesso em: 13 out. 2022.

CALABRESE.; CINZIA, M.; VALENTINI, A.; CALABRESE, G. **Microbiota intestinal e diabetes mellitus tipo 1: o efeito da dieta mediterrânea**. Fronteiras em Nutrição, p. 329, 2021. Disponível em: <[https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.612773/full?utm_source=Email_to_authors&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers in Nutrition&id=612773](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.612773/full?utm_source=Email_to_authors&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers%20in%20Nutrition&id=612773)>. Acesso em: 29 set. 2022.

CALDER P, C. **Ácido docosahexaenóico**. Ann Nutr Metab, v. 69, n. 1, p. 8-21, 2016. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/448262>>. Acesso em: 02 out. 2022.

CALVO M. J. et al. **Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e saúde cardiovascular: uma visão molecular da estrutura e função**. Vessel Plus, v. 1, p. 116-128, 2017. Disponível em: <<https://vpjournal.net/article/view/2082>>. Acesso em: 11 out. 2022.

CANELLA D. S. et al. **Alimentos Ultraprocessados e Obesidade em Domicílios Brasileiros (2008–2009)**. PLoS One, v. 9, n.3, p.92752, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965451/>>. Acesso em: 10 set. 2022.

CAO, Jay J. et al. **Increasing Dietary Fish Oil Reduces Adiposity and Mitigates Bone Deterioration in Growing C57BL/6 Mice Fed a High-Fat Diet**. The Journal of Nutrition, v. 150, n. 1, p. 99–107, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/150/1/99/5568068?login=false>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

CASAS R.; CASTRO B. S.; ESTRUCH R.; SACANELLA E. **Nutrição e saúde cardiovascular**. Revista Internacional de Ciências Moleculares, v. 19, n. 12, p. 3988, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3988>>. Acesso em: 05 set. 2022.

CHAN D. C.; PANG J.; ROMIC G.; WATTS G. F. **Hipertrigliceridemia pós-prandial e doença cardiovascular: terapias atuais e futuras**. Relatórios atuais de aterosclerose, v. 15, n. 3, p. 1-9, 2013. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-013-0309-9>>. Acesso em: 14 out. 2022.

CICCONEL M. M. et al. **O papel da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 na infância: uma revisão**. Recente Pat Cardiovasc Drug Discov. 2013. Disponível

em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/prc/2013/00000008/00000001/art00006>>. Acesso em: 09 set. 2022.

COELHO, Lorene et al. **Hábitos alimentares e risco de doenças cardiovasculares em escolares de Ouro Preto, Minas Gerais.** *Revista de Nutrição*, v. 28, p. 133-142, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/George-Luiz-MachadoCoelho/publication/275229499_Food_habits_and_risk_of_cardiovascular_disease_in_schoolchildren_from_Ouro_Preto_Minas_Gerais/links/57560d1108ae0405a5758104/Food-habits-and-risk-of-cardiovascular-disease-in-schoolchildren-from-Ouro-Preto-Minas-Gerais.pdf>. Acesso em: 25 set. 2022.

COLUSSI G.; CATENA C.; NOVELLO M.; BERTIN N.; SECHI L. A. **Impacto dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 na função vascular e pressão arterial: relevância para desfechos cardiovasculares.** *Nutrição, Metabolismo e Doenças Cardiovasculares*, v. 27, n. 3, p. 191-200, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475316301181>>. Acesso em: 09 set. 2022.

COMITÊ ASSESSOR DE DIRETRIZES ALIMENTARES et al. **Relatório científico do Comitê Consultivo de Diretrizes Dietéticas 2020: relatório consultivo ao Secretário de Agricultura e ao Secretário de Saúde e Serviços Humanos.** Serviço de Pesquisa Agrícola, v. 14, 2020. Disponível em: <https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-07/ScientificReport_of_the_2020DietaryGuidelinesAdvisoryCommittee_first-print.pdf>. Acesso em: 01 out. 2022.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes.** 6 ed. Barueri. Manole. 2020.

DAHIYA D. K. et al. **Modulação da microbiota intestinal e sua relação com a obesidade usando fibras prebióticas e probióticos: uma revisão.** *Apr*, v. 8, n. 563, p.1-17, 2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00563/full>>. Acesso em: 04 out. 2022.

DAMSBO-SVENDSEN, Signe; RONSHOLDT, Mia Dybkaer; LAURITZEN, Lotte. **Fish oil-supplementation increases appetite in healthy adults. A randomized controlled cross-over trial.** *Appetite*, v. 66, p. 62-66, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474089/>>. Acesso em: 15 fev. 2023.

DATASUS. Ministério da Saúde. **Informações de Saúde, Morbidade e Informações Epidemiológicas [Internet].** Brasília. 2019. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/informacoes-desaude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>>. Acesso em: 15 set. 2022.

D. C, Roberta et al. **Fish oil prevents changes induced by a high-fat diet on metabolism and adipokine secretion in mice subcutaneous and visceral adipocytes.** *J Physiol*, v. 594, n. 21, p. 6301-6317, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088242/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

D. C, Roberta et al. **Fish oil reverses metabolic syndrome, adipocyte dysfunction, and altered adipokines secretion triggered by high-fat diet-induced obesity.** *Physiological Reports*, v. 8, n. 4, p. 14380, 2020. Disponível em: <<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.14814/phy2.14380>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

DE SÁ, R. D. et al. **Fish oil prevents changes induced by a high-fat diet on metabolism and adipokine secretion in mice subcutaneous and visceral adipocytes.** *J Physiol*, n. 594, v. 21, p. 6301-6317, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558442/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

DI, Angelantonio et al. **Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality.** *Jama*, n. 1, p. 52-60, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664176/>>. Acesso em: 15 set. 2022.

Dias, C. B. et al. Postprandial lipemia: factoring in lipemic response for ranking foods for their healthiness. *Lipídios Saúde Dis*, v.16, p.178–89, 2017. Disponível em: <<https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0568-5>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

DJURICIC, Ivana; CALDER, Philip C. **Efeitos benéficos dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3 na saúde humana: uma atualização para 2021.** *Nutrients*, v. 13, n. 7, p. 2421, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/242.1>>. Acesso em: 02 out. 2022.

DU, S. J. J.; FANG W.; SU Q. **Does fish oil have an anti-obesity effect in overweight/obese adults? A meta-analysis of randomized controlled trials.** *PLoS One*, v. 10, n. 11, p. 142652, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4646500/#:~:text=Accumulating%20evidence%20has%20suggested%20favorable,findings%20remain%20inconsistent%20in%20humans>>. Acesso em: 14 fev. 2023.

ELLULU M. S.; PATIMAH I.; KHAZA'AI H.; RAHMAT A.; ABED Y. **Obesidade e inflamação: o mecanismo de ligação e as complicações.** *Arch Med Sci*, v. 13, n. 4, p. 851-863, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507106/>>. Acesso em: 10 set. 2022.

ESTRUCH R. et al. **Prevenção primária de doenças cardiovasculares com uma dieta mediterrânea suplementada com azeite extra-virgem ou nozes.** *N. Engl. J. Med.* 2018. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1800389>>. Acesso em: 15 set. 2022.

FALUDI, A. A. et al. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose–2017.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017. Disponível em:

<http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf>. Acesso em: 02 set. 2022.

FERREIRA, R. C. et al. **Consumo de alimentos preditores e protetores de risco cardiovascular por hipertensos do estado de Alagoas, Brasil**. Revista Ciência e Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 2419-2430, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/zsf6zcPqCSYcwj4vP7ytgJd/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 05 out. 2022.

FILIPPOU, C. D. et al. **Abordagens dietéticas para parar a dieta da hipertensão (DASH) e redução da pressão arterial em adultos com e sem hipertensão: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. Avanços na nutrição, v. 11, n. 5, p. 1150-1160, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/advances/article/11/5/1150/5824710?login=false>>. Acesso em: 05 set. 2022.

FISCHER, Alexander W. et al. **Leptin Raises Defended Body Temperature without Activating Thermogenesis**. Cell Rep, v. 14, n. 7, p. 1621–1631, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124716300195>>. Acesso em: 21 fev. 2023.

FRANCISQUETI, F. V.; NASCIMENTO, A. F.; CORRÊA, C. R. **Obesidade, inflamação e complicações metabólicas**. Nutrire, v. 40, n. 1, p. 81-89, 2015. Disponível em: <http://sban.cloudpaine.com.br/files/revistas_publicacoes/452.pdf>. Acesso em: 02 out. 2022.

FRANZAGO M. et al. **Aterosclerose subclínica precoce no diabetes gestacional: o papel preditivo de biomarcadores de rotina e variantes nutrigenéticas**. J Diabetes Res. 2018. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/9242579/>>. Acesso em: 11 out. 2022.

FREIRE, A. K. S. et al. **Panorama no Brasil das doenças cardiovasculares dos últimos quatorze anos na perspectiva da promoção à saúde**. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 11, n. 9. 2017. Disponível em: <<https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/776>>. Acesso em: 01 out. 2022.

FROLOV A.; YANG L.; DONG H.; HAMMOCK B. D.; CROFFORD L. J. **Propriedades anti-inflamatórias da prostaglandina E2: deleção da prostaglandina E sintase-1 microsossomal exacerba a artrite inflamatória não imune em camundongos**. Prostaglandinas, Leucotrienos e Ácidos Gordos Essenciais (PLEFA), v. 89, n. 5, p. 351-358, 2013, Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952327813001609>>. Acesso em: 02 set. 2022.

FROSTEGÅRD J. **Imunidade, aterosclerose e doença cardiovascular**. BMC Med, p. 11-117, 2013. Disponível em: <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-117>>. Acesso em: 10 out. 2022.

GOLANSKI, Jacek; SZYMANSKA, Patrycja; ROZALSKI, Marcin. **Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and their metabolites on haemostasis—current perspectives in cardiovascular disease.** International journal of molecular sciences, v. 22, n. 5, p. 2394, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2394>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

GONÇALVES, Leidyane F. **Efeito do Telmisartan sobre a morfologia do tecido adiposo perivascular (TAPV) e metabolismo de camundongos C57BL/6 fêmeas submetidos à dieta hiperlipídica rica em sacarose.** Niterói. 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/338700704_Efeito_do_Telmisartan_sobre_a_morfologia_do_tecido_adiposo_perivascular_TAPV_e_metabolismo_de_camundongos_C57BL6_femeas_submetidas_a_dieta_hiperlipidica_rica_em_sacarose>. Acesso em: 10 fev. 2023.

GUENDOUZI, Abdelkrim; MEKELLECHE, Sidi . **Previsão dos pontos de fusão de ácidos graxos a partir de descritores moleculares computados: Um estudo quantitativo da relação estrutura-propriedade.** Química e física dos lipídios, v. 165, n. 1, p. 1-6, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009308411003343>>. Acesso em: 09 set. 2022.

GURIEC, Nathalie et al. **Long-chain n-3 PUFA given before and throughout gestation and lactation in rats prevent high-fat diet-induced insulin resistance in male offspring in a tissue-specific manner.** The British journal of nutrition, p. 1-34, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36688295/>>. Acesso em: 15 fev. 2023.

GUSTAVO, H. F. G. **Perfil de ácidos graxos ômega-3 nas membranas eritrocitárias e sua associação com equações preditivas aplicadas à estimativa do risco cardiovascular.** Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6138/tde-09122019-102735/publico/GoncalinhoGHF_MTR_R.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2022.

HUANG, F. et al. **Impact of Cyanidin-3-Glucoside on Gut Microbiota and Relationship with Metabolism and Inflammation in High Fat-High Sucrose Diet-Induced Insulin Resistant Mice.** Microorganisms, v. 8, n. 8, p. 1238, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464758/>>. Acesso em: 03 fev. 2023.

HULL, Rebecca L. et al. **A alimentação com alto teor de gordura desmascara respostas variáveis de insulina em subestirpes de camundongos C57BL/6 machos.** Jornal de Endocrinologia, n. 233, v. 1, p. 53-64, 2017. Disponível em: <[https://joe.bioscientifica.com/configurable/content/journals\\$002fjoe\\$002f233\\$002f1\\$002f53.xml?t:ac=journals%24002fjoe%24002f233%24002f1%24002f53.xml](https://joe.bioscientifica.com/configurable/content/journals$002fjoe$002f233$002f1$002f53.xml?t:ac=journals%24002fjoe%24002f233%24002f1%24002f53.xml)>. Acesso em: 20 fev. 2023.

HWANG, Daniel H.; KIM, Jeong A.; LEE, João Y. **Mecanismos de ativação do receptor Toll-like 2/4 por ácidos graxos saturados e inibição por ácido docosaheptaenóico.** Revista Europeia de Farmacologia, v. 785, p. 24-35, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085899/>>. Acesso em: 10 out. 2022.

INNES, J. K; CALDER, P. C. **Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020**. Int J Mol Sci, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072971/>>. Acesso em: 20 set. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa nacional de saúde 2013: ciclos de vida–Brasil e grandes regiões: secondary title**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/29540-2013-pesquisa-nacional-de-saude.html>>. Acesso em: 19 set. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101742.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2022.

JAACKS L. M. et al. **A transição da obesidade: estágios da epidemia global**. Lancet Diabetes Endocrinol, v. 7, n. 3, p. 231-240, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858719300269>>. Acesso em: 01 out. 2022.

JUMP, Donald B. et al. **Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease**. Pharmacol Ther, v. 181, p. 108-25, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725817301870>>. Acesso em: 05 fev. 2023.

KATSUTAKA, Oishi et al. **O óleo de peixe dietético melhora diferencialmente a esteatose hepática induzida pela dieta rica em frutose e a hiperlipidemia em camundongos, dependendo do tempo de alimentação**. The Journal of Nutritional Biochemistry, v. 52, p. 45-53, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286317305119?via%3Dihub>>. Acesso em: 09 set. 2022.

KERLEY C. P. **Uma Revisão de Dietas à Base de Plantas para Prevenir e Tratar a Insuficiência Cardíaca**. Cartão. Falhou. Rev., v. 4, p. 54-61, 2018. Disponível em: <https://assets.radcliffcardiology.com/s3fs-public/article-pdf/2020-12/CFR-4_1_54-61.pdf>. Acesso em: 04 set. 2022.

KOLOVOU, G.; OOI, T. C. **Lipemia pós-prandial e doença vascular**. Curr Opin Cardiol, v. 28, n. 4, p. 446-451, 2013. Disponível em: <https://journals.lww.com/co-cardiology/fulltext/2013/07000/Postprandial_lipaemia_and_vascular_disease.11.aspx?casa_to ken=rUc4T4d6SiEAAAAA:fPWdLCLxvaOGuTdZPGuDMEtQhbzl60xEmzb7XNsysIYZD8MPsq536JpzbVwESa64Pev8j3rD8vlyTcifO4cnAe8tRw>. Acesso em: 05 set. 2022.

KOLOVOU, Genovefa D. et al. **Postprandial hypertriglyceridaemia revisited in the era of non-fasting lipid profiles: executive summary of a 2019 expert panel statement**. Current vascular pharmacology, v. 17, n. 5, p. 538-540, 2019. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cvp/2019/00000017/00000005/art00013>>. Acesso em: 21 fev. 2023.

KONSTANTINOV, Igor E.; JANKOVIC, Gradimir M.; ALEXANDER I. **Ignatowski: pioneiro no estudo da aterosclerose**. *Jornal do Instituto do Coração do Texas*, v. 40, n. 3, p. 246, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709240/>>. Acesso em: 02 out. 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Patologia-bases patológicas das doenças**. Elsevier Brasil, 2015.

LANGSTED, A., NORDESTGAARD, B. G. **Perfil lipídico sem jejum versus jejum para previsão de risco cardiovascular**. *Patologia*. 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031302518303003>>. Acesso em: 05 set. 2022.

LESLIE M. A.; COHEN D. J. A.; LIDDLE D. M.; ROBINSON L. E.; MA D. W. L. **Uma revisão do efeito dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 nos níveis de triacilglicerol no sangue em indivíduos normolipidêmicos e hiperlipidêmicos limítrofes**. *Lipídios na saúde e na doença*, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2015. Disponível em: <<https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-015-0049-7>>. Acesso em: 06 out. 2022.

LIPUT, Kamila P. et al. **Effects of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in inflammation and cancerogenesis**. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 13, p. 6965, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268933/#:~:text=Dietary%20n%E2%80%933%20PUFAs%20suppress,ratios%20of%20eicosanoids%20%5B107%5D>>. Acesso em: 05 fev. 2023.

LUCAS, Catarina; SIMÕES, Laurinda; SÁ, Carla. **Consumo de ômega 3 e 6 em mulheres portuguesas**. *Biomed Biopharm Res*, v. 16, n. 1, p. 34-40, 2019. Disponível em: <<https://recil.ensinulusofona.pt/bitstream/10437/9833/1/art3.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

MA, Caiyan et al. **Low n-6/n-3 PUFA ratio improves inflammation and myocardial ischemic reperfusion injury**. *Biochemistry and cell biology - Biochimie et biologie cellulaire*, v. 97, n. 5, p. 621-629, 2019. Disponível em: <<https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/bcb-2018-0342>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

MALIK, Vasanti S.; WILLETT, Walter C.; HU, Frank B. **Obesidade global: tendências, fatores de risco e implicações políticas**. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 9, n. 1, p. 13-27, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23165161/>>. Acesso em: 15 out. 2022.

MARTINS, Fabiane F. et al. **Thermogenesis, fatty acid synthesis with oxidation, and inflammation in the brown adipose tissue of ob/ob (-/-) mice**. *Annals of anatomy - Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*, v. 210, p. 44-51, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986616/>>. Acesso em: 13 fev. 2023.

MARTINS, Ketlen P. et al. **Transição nutricional no Brasil de 2000 a 2016, com ênfase na desnutrição e obesidade**. *ASKLEPION: Informação em Saúde*, v. 1, n. 2, p. 113-132, 2021. Disponível em: <<https://revistaasklepion.emnuvens.com.br/asklepion/article/view/22>>.

Acesso em: 10 out. 2022.

MASKARINEC, G. et al. **A diversidade e a estrutura microbiana fecal estão associadas à qualidade da dieta no estudo do fenótipo de adiposidade de coorte multiétnica.** The Journal of Nutrition, v. 149, n. 9, p. 1575-1584, 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/149/9/1575/5514145?login=false>>. Acesso em: 01 set. 2022 .

MITCHELL, R. N.; KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. et al. **Robbins & Cotran fundamentos de patologia.** Elsevier Brasil, 2017.

MIYOSHI, T. et al. **Os ácidos graxos ômega-3 melhoram a lipemia pós-prandial e a disfunção endotelial associada em indivíduos saudáveis – um estudo randomizado cruzado.** Biomedicina e Farmacoterapia, v. 68, n. 8, p. 1071-1077, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332214001371>>. Acesso em: 10 out. 2022.

MOZAFFARIAN D. **Prioridades dietéticas e políticas para doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade: Uma revisão abrangente.** Circulação, v. 133, p. 187-225, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746178/>>. Acesso em: 04 out. 2022.

NASCIMENTO, Bruno R. et al. **Carga de Doenças Cardiovasculares Atribuíveis aos Fatores de Risco nos Países de Língua Portuguesa: Dados do Estudo “Global Burden of Disease 2019”.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia , v. 118, p. 1028-1048, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/sY6h8gZqLsrfqvx9Y9bZyMt/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 29 set. 2022.

NASCIMENTO, Bruno R. et al. **Epidemiologia das doenças cardiovasculares em países de Língua Portuguesa: dados do " Global Burden of Disease", 1990 a 2016.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 110, p. 500-511, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/kRLBQhC7fDSzqYy3HxR9LNn/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 01 out. 2022.

NASCIMENTO, Fernanda. A. M. et al. **Alterações estruturais do tecido adiposo, fígado e pâncreas em camundongos C57BL/6 alimentados com dieta hiperlipídica e rica em sacarose suplementada com óleo de peixe (óleo rico em ácidos graxos n-3).** Experimental and Toxicologic Pathology, v. 62, n. 1, p. 17-25, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0940299308001851>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger-7.** Artmed Editora, 2018.

NOBRE, A. L. S. C. D.; LIMA, C. A.; OLIVEIRA, M. J. L.; VIEIRA, D. M. A.; JUNIOR, H. M.; COSTA, S. M. **Hipertensos assistidos em serviço de atenção secundária: risco cardiovascular e determinantes sociais de saúde.** Cadernos de Saúde Coletiva. v. 28, n. 3, p. 334-344. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/8jNbdpvHjYj5F3Q4LrbvvBg/?lang=pt&format=html>>.

Acesso em: 05 out. 2022.

OPPREDISANO, Francesca et al. **As propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes dos n-3 PUFAs: seu papel na proteção cardiovascular.** Biomedicina , v. 8, n. 9, pág. 306, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854210/>>. Acesso em: 09 out. 2022

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - OPAS. **Doenças cardiovasculares** [Internet]. 2017. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>>. Acesso em: 15 set. 2022.

PEREIRA-SILVA, D. C.; MACHADO-SILVA, R. P.; CASTRO-PINHEIRO, C.; FERNANDES-SANTOS, C. **O gênero influencia a remodelação cardiovascular em camundongos C57 BL/6J alimentados com uma dieta rica em gordura, rica em sacarose e rica em sal?** Revista Internacional de Patologia Experimental , v. 100, n. 3, p. 153-160, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iep.12318>>. Acesso em: 15 ago. 2022.

PITHA, J; POLEDNE, R. **A verdade sobre o peixe (óleo) no tratamento da dislipidemia.** Curr Atheroscler Rep, v. 23, n. 10, 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-021-00904-9>>. Acesso em: 03 fev. 2023.

POWELL-WILEY, T. M. et al. **Obesidade e doença cardiovascular: uma declaração científica da American Heart Association.** Circulação, v. 143, n. 21, p. 984-1010, 2021. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000973>>. Acesso em: 04 out. 2022.

QUISPE, Renato et al. **Controversies in the Use of Omega-3 Fatty Acids to Prevent Atherosclerosis.** Current atherosclerosis reports, v. 24, n. 7, p. 571-581, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-022-01031-9>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

RAMALHO, L. et al. **Distúrbios metabólicos devido a uma dieta rica em gordura em um modelo animal não resistente à insulina.** Nutrição e Diabetes, v. 7, p. 245–255, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nutd201647>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

RAVERA, Alice et al. **Nutrição e doenças cardiovasculares: encontrando a receita perfeita para a saúde cardiovascular.** Nutrientes , v. 8, n. 6, p. 363, 2016. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/8/6/363>>. Acesso em: 09 set. 2022.

REEVES, P. G. et al. **Dietas purificadas para roedores de laboratório: relatório final do comitê de redação ad hoc do Instituto Americano de Nutrição sobre a reforma da dieta de roedores AIN-76^a.** J Nutr , v. 123, p. 1939-1951, 1993. <Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/123/11/1939/4722783>>. Acesso em: 15 ago. 2022.

RIZOS, Evangelos C. et al. **Does supplementation with omega-3 PUFAs add to the prevention of cardiovascular disease?**. Current Cardiology Reports. 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-017-0856-8>>. Acesso em: 09 set. 2022.

RODRIGUES, Larissa G. et al. **Oral Fat Tolerance Test in Male and Female C57BL/6 Mice**. Bio-protocol, p.4062-4062, 2021. Disponível em: <<https://bio-protocol.org/exchange/protocoldetail?id=4062&type=1>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

ROGERO, Marcelo M.; CALDER, Philip C. **Obesidade, inflamação, receptor toll-like 4 e ácidos graxos**. Nutrientes, v. 10, n. 4, p. 432, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601492/>>. Acesso em: 01 set. 2022.

SALTIEL A. R.; OLEFSKY J. M. **Mecanismos inflamatórios que ligam obesidade e doença metabólica**. J Clin Invest, v. 127, n.1, p.1-4, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199709/>>. Acesso em: 10 set. 2022.

SANCHES M. K. et al. **Dieta mediterrânea e outros padrões alimentares na prevenção primária da insuficiência cardíaca e alterações nos marcadores de função cardíaca: uma revisão sistemática**. Nutrientes, v. 10, n. 1, p. 58, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/1/58>>. Acesso em: 29 set. 2022.

SCHNAIDER, J. M; BORGES, B. E. **Tecido adiposo marrom em adultos como alvo de estudo no desenvolvimento de novas terapias para o manejo e tratamento da obesidade: uma revisão integrativa**. Revista De Medicina, v. 100, n. 5, p. 460-471, 2021. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/181931>>. Acesso em: 01 fev. 2023.

SCHWINGSHACKL L. et al. **Efeitos comparativos de diferentes abordagens dietéticas na pressão arterial em pacientes hipertensos e pré-hipertensos: uma revisão sistemática e meta-análise de rede**. Crit Rev Food Sci Nutr, v. 59, n. 16, p. 2674-2687, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718689/>>. Acesso em: 29 set. 2022.

SILVA, S. M. C.; MURA, J. D. P. **Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia**. São Paulo. Editora Paya, 2 ed, 2013.

SILVEIRA B. K. S.; OLIVEIRA T. M. S.; ANDRADE P. A.; HERMSDORFF H. H. M.; ROSA C. O. B.; FRANCESCHINI S. D. C. C. **Padrão alimentar e perfil de macronutrientes na variação de biomarcadores inflamatórios: Atualização Científica**. Cardiol. Res. Pratique. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872610/>>. Acesso em: 04 out. 2022.

SNODGRASS, Ryan, G. et al. **Secreção de IL-1 β mediada por inflamassoma em monócitos humanos através da ativação de TLR2; modulação por ácidos graxos da dieta**. The Journal of Immunology, v. 191, n. 8, p. 4337-4347, 2013. Disponível em: <<https://www.jimmunol.org/content/191/8/4337.short>>. Acesso em: 05 out. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. **Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia–2019**. Arq Bras Cardiol, v 113, p 787-891, 2019. Disponível em:

<<http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf>>. Acesso em: 29 ago. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. **Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 109, n. 1, 2017. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf>. Acesso em: 01 out. 2022.

SOKOŁA-WYSOCZAŃSKA, Ewa et al. **Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in cardiovascular system disorders - a review**. Nutrients, v. 10, n. 10, p. 1561, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/10/1561>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

SOLTANI S.; CHITSAZI M. J.; SALEHI-ABARGOUEI A. **O efeito de abordagens dietéticas para parar a hipertensão (DASH) em marcadores inflamatórios séricos: Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados**. Clin. Nutr. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561417300687>>. Acesso em: 02 set. 2022.

SUMIDA, K. et al. **Constipação e risco de morte e eventos cardiovasculares**. Atherosclerosis, v. 281, p. 114-120, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915018315521>>. Acesso em: 11 out. 2022.

SWITZER, Noah J.; MANGAT, Harshdeep S.; KARMALI, Shahzeer. **Current trends in obesity: body composition assessment, weight regulation, and emerging techniques in managing severe obesity**. Journal of interventional gastroenterology, v. 3, n. 1, p. 34, 2013. Disponível em: <<https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1073640037>>. Acesso em: 06 out. 2022.

THOTA R. N.; FERGUSON J. J. A.; ABBOTT K. A.; DIAS C. B.; GARG M. L. **A ciência por trás dos benefícios cardiometabólicos dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3: efeitos bioquímicos versus resultados clínicos**. Função Alimentar, v. 9, n. 7, p. 3576-3596, 2018. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/fo/c8fo00348c/unauth>>. Acesso em: 05 out. 2022.

TORTOSA-CAPARRÓS, Esther et al. **Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome**. Critical reviews in food science and nutrition, v. 57, n. 16, p. 3421-3429, 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2015.1126549?journalCode=bfsn20>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

TSCHANZ, S. A.; P. H. BURRI.; E. R. WEIBEL. **Uma ferramenta simples para avaliação estereológica de imagens digitais: o STEPanizer**. J Microsc, v. 243, n. 1, p. 47-59, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2818.2010.03481.x?casa_token=wSPZNGKiPLMAAAA%3AmGgVgGq3-

[A9Lw6JPw12siq7RJvaLdwJ_vn5720uap_-niMNAokHdsyHDs2KNerwBz-JZbSio8Z5DIQ](https://doi.org/10.3390/foods12030615)>. Acesso em: 10 ago. 2022.

VAN ROOIJEN M. A.; MENSINK R. P. **Ácido Palmítico Versus Ácido Estearico: Efeitos da Interesterificação e Ingestão em Marcadores de Risco Cardiometabólico - Uma Revisão Sistemática**. Nutrients, v. 12, n. 3, p. 615, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/615>>. Acesso em: 02 out. 2022.

WALKER C. G.; WEST A. L.; BROWNING L. M.; MADDEN J.; GAMBELL J. M.; JEBB S. A.; CALDER P. C. **O padrão de ácidos graxos deslocados por EPA e DHA após 12 meses de suplementação varia entre as frações de células sanguíneas e de plasma**. Nutrients. 2015. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/7/8/5285/htm>>. Acesso em: 09 set. 2022.

WALZ, Courtney P.; BARRY, Arden R.; KOSHMAN, Sheri L. **Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the prevention of cardiovascular disease**. Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada, v. 149, n. 3, p. 166-173, 2016. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1715163516640812?journalCode=cphc>>. Acesso em: 10 fev. 2023.

WANG, Guo-Xiao et al. **The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis**. Trends in endocrinology and metabolism (TEM), v. 26, n. 5, p. 231-7, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417028/>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

WATANABE, Regina L. H et al. **Long-term consumption of fish oil-enriched diet impairs serotonin hypophagia in rats**. Cellular and molecular neurobiology, v. 30, n. 7, p. 1025-1033, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526668/>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION / OMS. **Noncommunicable diseases progress monitor 2020**. Geneva. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240000490>>. Acesso em: 06 set. 2022.

WICKMAN, Brooke E. et al. **Manejo Dietético da Insuficiência Cardíaca: Perspectivas da Dieta DASH e da Nutrição de Precisão**. Nutrients, v. 13, n. 12, p. 4424, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/12/4424>>. Acesso em: 09 set. 2022.

WIDMER, R. J. et al. **A dieta mediterrânea, seus componentes e doenças cardiovasculares**. The American Journal of Medicine, v. 128, n. 3, p. 229-238, 2015.

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934314009139>>. Acesso em: 09 set. 2022.

XAVIER, H. T. et al. **V Diretriz brasileira sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose**. Arq Bras Cardiol, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217493/>>. Acesso em: 10 out. 2022.

YANG, Z. H.; EMMA, O. B.; REMALEY, A. T. **Dietary marine-derived long-chain monounsaturated fatty acids and cardiovascular disease risk: a mini review**. Lipids Health Dis. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120510/>>. Acesso em: 07 set. 2022.

YU, Siyan et al. **Different ratios of DHA/EPA reverses insulin resistance by improving adipocyte dysfunction and lipid disorders in HFD-induced IR mice**. Food & Function, v. 14, p. 1179-1197, 2023. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/fo/d2fo02686d>>. Acesso em: 15 fev. 2023.

ZHANG, W.; CLINE, M. A.; GILBERT, E. R. **Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism**. Nutrition & metabolism, v.11, n. 1, p. 27, 2014. Disponível em: <<https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-11-27>>. Acesso em: 27 nov. 2022.

ZHAO Y. et al. **Mecanismos de aterosclerose induzida por lipemia pós-prandial**. Front Cardiovasc Med, v. 8, p. 636947, 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.636947/full>>. Acesso em: 02 out. 2022.

ZHU, Pan et al. **High Endogenously Synthesized N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Fat-1 Mice Attenuate High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation via Akt/GSK-3 β /TXNIP Pathway**. Molecules, v. 27, n. 19, p. 6384, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36234919/>>. Acesso em: 05 fev. 2023.

10. ANEXOS

Anexo 1: CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "LIPEMIA PÓS-PRANDIAL E RISCO CARDIOVASCULAR EM CAMUNDONGOS COM ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS", protocolada sob o CEUA nº 2419130220 (00.000039), sob a responsabilidade de **Thereza Cristina Lonzetti Bargut** e equipe; *Caroline Fernandes dos Santos Bottino; Danielle Francisco Motta; Pedro Leonardo Venturino Perez; Elan Cardozo Paes de Almeida* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Fluminense (CEUA/UFF) na reunião de 16/04/2020.

We certify that the proposal "POST-PRANDIAL LIPEMIA AND CARDIOVASCULAR RISK IN MICE WITH CARDIOMETABOLIC ALTERATIONS", utilizing 144 isogenics mice (males or females), protocol number CEUA 2419130220 (00.000039), under the responsibility of **Thereza Cristina Lonzetti Bargut and team**; *Caroline Fernandes dos Santos Bottino; Danielle Francisco Motta; Pedro Leonardo Venturino Perez; Elan Cardozo Paes de Almeida* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University Fluminense (CEUA/UFF) in the meeting of 04/16/2020.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **09/2020** a **12/2022** Área: **Nutrição**

Origem: **Biotério Central**

Espécie: **Camundongos isogênicos**

sexo: **Machos ou Fêmeas**

Idade: **2 a 3 meses**

N: **144**

Linhagem: **C57BL/6**

Peso: **20 a 30 g**

Local do experimento: Laboratório Multiusuário de Pesquisa Biomédica (LMPB), Instituto de Saúde de Nova Friburgo (ISNF), Departamento de Ciências Básicas (FCB), Rua Dr. Silvio Henrique Braune, 22, Centro, Nova Friburgo, RJ CEP 28.625-650.

Niterói, 16 de abril de 2020

Profª Carla Eponina
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal Fluminense

Profª Caroline de Souza Barros
Vice-Coodenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal Fluminense