

ARTIGOS DE REVISÃO

A IMPORTÂNCIA DOS ÁCIDOS GRAXOS ω -3 E ω -6 PARA A PREVENÇÃO DE DOENÇAS E NA SAÚDE HUMANA

The ω -3 and ω -6 fatty acids importance for disease prevention and in the human health

Daiana Novello¹

Priscilla Franceschini²

Daiana Aparecida Quintiliano³

Resumo

Os ácidos graxos (AG) poliinsaturados (PUFAs) ω -6 e ω -3 são essenciais ao organismo, principalmente pelas propriedades funcionais que apresentam. Este trabalho pretendeu avaliar a importância dos AG ω -3 e ω -6 na saúde humana, através de um estudo aprofundado em trabalhos científicos sobre suas relações com a alimentação e as principais doenças que atingem a população. Estudos demonstraram que o consumo de quantidades relativamente pequenas destes AG pode prevenir deficiências nutricionais e a substituição da gordura saturada da dieta pode diminuir o risco de doenças crônicas degenerativas. Os alimentos de origem marinha são ricos em AG ω -3, principalmente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), que possuem funções importantes na prevenção de ataques cardíacos. Porém, os indivíduos têm mudado seus hábitos alimentares para uma dieta contendo mais gordura saturada, ω -6 PUFAs e menor quantidade de ω -3. Os AG ω -3 são fundamentais durante toda a vida, pois exerce efeito protetor no organismo.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares; diabetes mellitus; hipertensão; câncer; gestação; infância.

Abstract

The polyunsaturated fatty acids (PUFAs) ω -6 and ω -3 are essential to the organism, mainly because of the functional properties that they present. This study intended to evaluate the ω -6 and ω -3 importance in the human health, through a deep scientific articles study about its relations with the feeding and the main population diseases. Studies had demonstrated that the relatively small amounts of these fatty

1 Professora MsC. do Departamento de Nutrição da Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO - PR. Rua Camargo Varela de Sá, 03, Bairro Vila Carli, CEP - 85040-080, Guarapuava – PR, Brasil E. mail: nutridai@pop.com.br.

2 Nutricionista, UNICENTRO - Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava – PR.

3 Nutricionista, Especialista em Nutrição Clínica – UFPR, Guarapuava – PR, Brasil.

acids (FAs) consumption can prevent nutritional deficiencies and the diet saturated fat substitution can reduce the risk of chronic degenerative diseases. The foods from sea are rich in ω -3 FA, mainly the eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), they possess important functions in the heart attacks prevention. However the population have changed the alimentary habits for a diet contend more saturated fat, ω -6 PUFAs and minor amount of ω -3. The ω -3 FA are fundamentals during all the life, because they have protective effect in the organism.

Key words: cardiovascular diseases; diabetes mellitus; hypertension; cancer; gestation; childhood.

Introdução

As doenças cardiovasculares são doenças genéticas complexas influenciadas por vários fatores e têm sido considerados problemas de saúde pública desde o começo do século. Nesse quadro, a nutrição, através do consumo de uma alimentação saudável é um desafio para os consumidores, preocupando grande parte da população brasileira e do mundo, principalmente referente à ingestão de alimentos ricos em gorduras e colesterol.

Atualmente, sabe-se que existem 23 AG que são essenciais para o normal crescimento e desenvolvimento e podem desempenhar um papel importante na prevenção e tratamento de doença arterial coronariana, hipertensão, diabete, artrite e outras inflamatórias, desordens auto-imunes e câncer⁽¹⁾.

A atual dieta ocidental é muito alta em AG ω -6 (a relação de ω -6 para ω -3 é 20–30:1), isso ocorreu, por causa da recomendação indiscriminada pela substituição das gorduras saturadas por AG ω -6⁽²⁾. O consumo de AG ω -3 é muito mais baixo atualmente por causa da diminuição no consumo de peixe, mesmo tendo este maior efeito protetor sobre certas doenças como as doenças cardiovasculares⁽³⁾.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a importância dos ácidos graxos ω -3 e ω -6 na saúde humana, através de um estudo mais aprofundado em trabalhos científicos sobre suas relações com a alimentação e as principais doenças que atingem a população em nosso país.

Ácidos graxos

Os AG são comumente, nomeados na forma abreviada de acordo com suas estruturas químicas. São ácidos monocarboxílicos com cadeias hidrocarbonadas de 4 a 36 átomos de carbono, sendo uma das unidades fundamentais dos lipídios. Quanto à extensão da cadeia, os AG classificam-se em AG de cadeia curta com 4 a 8 átomos de carbono (gorduras de laticínios); cadeia média, de 8 a 12 carbonos (óleo de coco e de palmeira) e os de cadeia longa, mais de 12 átomos de carbono (muitos tipos de gorduras de origem animal). A presença ou não de duplas ligações na cadeia determina o grau de saturação do ácido graxo. Os AG saturados não possuem nenhuma dupla ligação entre os átomos de carbono, os insaturados são classificados quando possuem uma ou mais duplas ligações dentro da cadeia, os

monoinsaturados (MUFAs) são aqueles onde se encontra apenas uma dupla ligação e os poliinsaturados (PUFAs) contém duas ou mais duplas ligações⁽⁴⁾. Os AG PUFAs existem em menores quantidades nos alimentos, sendo boas fontes do mesmo: óleos vegetais, amêndoas, peixe, frango e legumes⁽⁵⁾.

Os AG saturados são encontrados, principalmente, em gorduras animais, sendo os mais comuns o esteárico e o palmítico. Os AG saturados no organismo tendem a elevar tanto a LDL como a HDL e aumentam o nível de colesterol sanguíneo por que reduzem a atividade do receptor LDL-colesterol e o espaço livre de LDL na corrente sanguínea⁽⁶⁾. Os AG mais aterogênicos são o mirístico (C-14) e o palmítico (C-16). O ácido esteárico (C-18) é uma exceção porque ele é transformado em ácido oléico (AG monoinsaturado) tão rapidamente que não tem efeito de elevação do colesterol⁽⁶⁾.

Estudos atualizados mostram que, quando se substitui os AG saturados por monoinsaturados os níveis de LDL diminuem enquanto HDL permanece inalterado. Esses novos achados continuam a discussão em relação ao consumo AG poliinsaturados, monoinsaturados e saturados⁽⁴⁻⁷⁾.

Os MUFAs da dieta humana ocorrem quase exclusivamente na forma de ácido oléico. São encontrados na maioria das gorduras animais, incluindo aves, bovinos e ovinos, bem como em azeitonas, sementes e nozes, alguns óleos vegetais como oliva, canola. Experimentos usando óleo e margarina de canola (rico em MUFAs) apresentaram um potencial de produzir significantes e benéficas mudanças do

perfil lipoprotéico, particularmente em indivíduos que tem hipercolesterolemia⁽⁷⁾.

Já os AG PUFAs são comprovadamente benéficos uma vez que reduzem agregações das plaquetas e os triglicerídeos e, conseqüentemente, o risco de doenças cardíacas⁽⁸⁾. Eles se classificam em AG ômega 6 (ω -6) – (18:2) e ômega 3 (ω -3) – (18:3), os mesmos se diferenciam na posição da primeira dupla ligação, contando desde o grupo metílico terminal da cadeia do ácido graxo. Atualmente, os AG considerados essenciais são o α -linolênico e linoléico. O ácido araquidônico é encontrado apenas em produtos de origem animal.

Estes AG são precursores das prostaglandinas, tromboxanas e prostaciclina, que são um grupo de substâncias que participam na regulação da pressão sanguínea, frequência cardíaca, dilatação vascular, coagulação sanguínea, lipólise, integridade das membranas celulares, resposta imunológica, sistema nervoso central e inibem a agregação plaquetária⁽⁴⁾.

O ácido linoléico é o AG (ω -6) e está presente de forma considerável nos óleos vegetais como óleo de girassol, cártamo, milho, soja, algodão, entre outros. O ácido α -linolênico, representante da família ω -3, é encontrado em quantidades apreciáveis em sementes oleaginosas como canola, soja e linhaça⁽⁴⁾. Os AG da família ω -3, de interesse nutricional, são, além do α -linolênico, seus derivados: ácido eicosapentaenóico (EPA–C20:5, ω -3) e ácido docosahexaenóico (DHA–C22:6, ω -3).

Os AG são componentes estruturais significantes dos fosfolipídios das membranas celulares ao longo do corpo e são especialmente ricos na retina, cérebro,

e espermatozóides, em que o DHA constitui $\leq 36,4\%$ dos AG totais⁽⁹⁾. O AG ω -6 e ω -3 têm influência no metabolismo dos eicosanóides, na expressão genética e na comunicação intercelular.

Os AG ω -6 e ω -3 devem ser muito bem diferenciados, pois são metabolicamente diferentes e possuem funções fisiológicas opostas, deste modo o equilíbrio nutricional é importante para se conseguir a homeostasia e desenvolvimento normal do organismo. Um balanço adequado na proporção de ω -6: ω -3 na dieta é essencial no metabolismo do organismo humano, podendo levar a prevenção de doenças cardiovasculares e crônicas degenerativas e também a uma melhor saúde mental⁽¹⁰⁾.

Nos anos 1970, estudos demonstraram que populações que consumiam peixe com alto conteúdo de ω -3 na forma de EPA e DHA⁽¹¹⁾, como os japoneses apresentavam uma incidência mais baixa de doença cardiovascular, inflamatória, e doenças como asma. Bang et al.⁽¹²⁾ relataram que os esquimós apresentaram taxas baixas de doenças cardíacas e câncer apesar de sua dieta ser rica em gordura. Dyerberg et al.⁽¹¹⁾ enfatizaram a importância do EPA na prevenção de ataques cardíacos por causa de seus efeitos antitrombóticos e seu efeito na diminuição das concentrações do colesterol sanguíneo, entre outros. Outro estudo epidemiológico confirmou estes achados e mostrou que as populações que consumiam mais peixe, como as orientais, apresentavam menos doenças cardiovasculares que àqueles que consumiram menos peixe na dieta⁽¹³⁾. Até mesmo, uma ingestão pequena de 30 a 40g de peixe duas vezes por semana

causou uma diferença significativa⁽¹⁴⁾. Em outro estudo realizado por Hunter et al.⁽¹⁵⁾, este efeito do consumo mais alto de peixe não foi verificado, provavelmente por causa da ingestão alta e simultânea de AG saturados.

Quando humanos ingerem peixe ou óleo de peixe, o EPA e DHA substituem parcialmente o AG ω -6 [especialmente o ácido araquidônico (20:4 ω -6)] nas membranas celulares, especialmente aqueles das plaquetas, eritrócitos, neutrófilos, monócitos e células do fígado⁽¹⁶⁾.

Com o consumo aumentado de ω -6 na dieta, os produtos metabólicos do AG araquidônico, os eicosanóides do AG araquidônico são biologicamente ativos em quantidades pequenas e se eles forem formados em grandes quantidades, contribuem para a formação de trombos e ateromas, desenvolvimento de processos alérgicos e inflamatórios, particularmente nas pessoas suscetíveis e proliferação de células. Assim, uma dieta rica em AG ω -6 substitui o estado fisiológico para um pró-trombótico e pró-agregatório, com aumentos na viscosidade do sangue, vasoespasmo, e vasoconstrição e diminuições no tempo de sangramento. O tempo de sangramento é menor nos grupos de pacientes com hipercolesterolemia⁽¹⁷⁾, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia, infarto do miocárdio, e outras formas de doença aterosclerótica, diabetes tipo 2, e obesidade.

Relações da alimentação e doença

Uma das principais preocupações ao longo dos últimos 30 a 40 anos está relacionada ao elo entre o consumo

de gordura animal e a incidência de doenças cardiovasculares e câncer. Por volta de 1960/1970, epidemiologistas identificaram fortes relações entre a alimentação e o consumo de energia, bem como os AG saturados e a incidência de doenças cardiovasculares e dois tipos de câncer: próstata e mama⁽¹⁸⁾.

Interações dos AG nas doenças cardiovasculares

A doença cardiovascular é a principal causa de morte no Brasil e na maioria dos países desenvolvidos. A incidência dessa doença tem sido relacionada com os altos níveis de colesterol sanguíneo. Para conseguir baixos níveis de colesterol a American Heart Association⁽¹⁹⁾, recomenda uma dieta equilibrada, com baixo teor de lipídios, colesterol e AG saturados e maior quantidade de ácidos graxos MUFAs e PUFAs.

A história da doença cardiovascular parece se relacionar ao consumo de AG saturados, que pode levar ao desenvolvimento de altos níveis circulantes de colesterol no sangue. Os AG PUFAs parecem ser moduladores do aumento de colesterol sanguíneo. Estes dados levaram a recomendação para uma redução de ácidos saturados na dieta⁽²⁰⁾.

Durante os anos de 1990, pesquisas mostraram que nem todos os AG PUFAs eram igualmente benéficos. Imunologistas demonstraram que para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e câncer, os ω -6 são menos benéficos que os ω -3 (por exemplo, ácido linolênico EPA e DHA)⁽²¹⁾. Os AG ω -3 têm a habilidade de modular esta inflamação competindo com o ω -6⁽²²⁾.

Barlow et al.⁽²³⁾ sugeriram que as dietas ocidentais deviam conter 3g/dia do total de lipídios da dieta na forma de ω -3, do qual, pelo menos 1g deveria ser derivada de AG de cadeia longa ω -3 (EPA ou DHA). Health And Welfare Canadá⁽²⁴⁾, sugeriu uma relação ω -6: ω -3 de 4:1 em dietas humanas. Recomendações atuais seriam para um consumo de AG ótimo de uma relação ω -6: ω -3 de 5:1⁽²⁵⁾. Em contraste, o consumo médio total da população de ω -3 é de 1,7g/dia, e a relação ω -6: ω -3 alcança uma relação de 10:1 a 20:1⁽²⁵⁾.

Em um estudo realizado por Saynor et al.⁽²⁶⁾, que avaliou os efeitos de níveis diferentes de óleo de peixe na trombose e no tempo de sangramento observou-se que uma dose de 1,8g EPA/d não resultou em qualquer prolongação em tempo de sangramento, mas a dose de 4g/d aumentou o tempo de sangramento e diminuiu a contagem plaquetária sem efeitos adversos.

Nordoy et al.⁽²⁷⁾ estudaram as interações de óleo de peixe e AG saturados da dieta como fatores trombóticos e influenciadores nas hiperlipidemias em homens saudáveis. Os níveis dos AG ω -3, principalmente EPA e DHA, eram semelhantes em todas as dietas não importando o consumo de gordura saturada. A presença de ω -3 em ambas as dietas (alta e baixa em gordura saturada) diminuiu significativamente o colesterol total plasmático LDL, HDL e triglicerídeos totais. Estes resultados indicaram que gorduras dietéticas saturadas e AG ω -3 têm mecanismos de ação independentes nos lipídios plasmáticos e nas lipoproteínas. A dieta com baixa quantidade de AG saturados

e alta em ω -3 produziu concentrações plasmáticas favoráveis de lipídios.

Idealmente, a melhor dieta para produzir a ação favorável para prevenção da doença cardiovascular seria, a baixa em AG saturados e altos em EPA e DHA de peixe ou óleo de peixe⁽²⁷⁾. A dieta com baixa quantidade de gordura saturada diminuiria o colesterol total e LDL e o óleo de peixe abaixaria o triglicerídio e VLDL e teria ação antitrombótica. Entretanto, como já enfatizado, a ação mais poderosa dos ω -3 do peixe e óleo de peixe na doença cardiovascular é prevenir a fibrilação ventricular e morte súbita.

Ação dos AG no Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus tipo 2 (DM) é uma desordem multigênica, multifatorial. A DM é caracterizada por hiperglicemia na presença de resistência a insulina, hipertrigliceridemia, e o desenvolvimento de complicações vasculares. Os homens e mulheres com DM têm mortalidade cardiovascular de 3 a 5 vezes mais alta, respectivamente, que a população não diabética⁽²⁸⁾.

Em 1993 Borkman et al.⁽²⁹⁾ mostraram que a hiperinsulinemia e a resistência à insulina estão inversamente associadas com a quantidade de carbono (C) dos AG com 20 e de 22 C nos fosfolipídios das membranas celulares em pacientes com doença coronária do coração e em voluntários normais. Tais diminuições na cadeia dos AG em 20 e 22 C pode acontecer como resultado de: a) consumo dietético baixo de 20 e 22 átomos de C na cadeia dos AG (dietas ocidentais atuais são caracterizadas por quantidades

baixas de AG EPA e DHA para linoléico e araquidônico); b) consumo dietético alto de AG trans; c) defeitos genéticos que interferem com o transporte de AG com 20 e 22 C; d) consumo dietético alto de AG linoléico; ou e) aumento do catabolismo de AG araquidônico⁽³⁰⁾.

Os AG Trans são incorporados nos fosfolipídios das membranas celulares, resultando em fluência diminuída e ligação de insulina para seu receptor, levando a ação de insulina prejudicada, resistência à insulina, e hiperinsulinemia.

Muitos estudos foram conduzidos nos efeitos do ω -3 em pacientes com DM⁽³¹⁾. Na maioria deles, o consumo de óleo de peixe diminuiu as concentrações de triglicerídeos sanguíneo, significativamente, e, as concentrações de glicose plasmática. Em muitos destes estudos, porém, o número de indivíduos controle era pequeno e a dose de ω -3 era >3g/d. O consumo de 3g de ω -3 AG/d diminuíram as concentrações de triglicerídeos significativamente. Em ingestões de 3g de ω -3 AG/d, só um estudo mostrou um aumento nas concentrações de glicose sanguínea.

Em uma pesquisa randomizada, duplo-cega, placebo-controlada, cruzada, pacientes com DM consumiram 6g ω -3 (EPA e DHA)/d por 6 meses além de sua terapia oral habitual⁽³²⁾. Em jejum, as concentrações de glicose sanguíneas eram aumentadas em 11% durante a fase com ω -3 e em 8% durante a fase de placebo (azeite de oliva), mostrando um não significativo aumento de 3%. Igualmente, não existia nenhuma mudança significativa nas concentrações de hemoglobina. Porém, em jejum as concentrações de triglicerídeos diminuíram em 43%, as

quais foram altamente significantes. Este estudo é o maior e mais longo, mostrando a tentativa do efeito de ω -3 no DM. Assim, evidenciou, convincentemente, que o consumo prolongado de ω -3, com terapia oral para diabete, pode baixar as concentrações de triglicérides sem efeitos adversos no controle da glicemia.

Fanaianetal.⁽³³⁾ executaram um estudo randomizado, controlado comparando a efetividade de uma dieta baixa em gordura, alta em carboidrato (CHO ALTO) e uma alta em monoinsaturados (MUFAs ALTO) usando óleo de canola [que é rica em ácido oléico (18:0) e têm uma relação linoléico: α -linolênico de 2:1] na resistência à insulina, lipídios sanguíneos, e outras variáveis em 48 pacientes masculinos e femininos com DM (Idade média: 44,2 + 0,9 anos). Foi verificado reduções significantes na pressão sangüínea sistólica e diastólica e em jejum, concentrações de glicose plasmática e triglicéridios, com aumentos significantes de HDL e sensibilidade de insulina no grupo que consumia dieta com consumo alto de MUFAs comparado com o grupo alto de CHO. Os investigadores concluíram que depois de 1 ano, o grupo com o programa enriquecido com MUFAs era associado com um perfil metabólico melhor em pacientes com DM e, que uma dieta rica em MUFAs é mais provável para ser seguida que é uma dieta com baixa quantidade desta gordura ou dieta rica em carboidratos.

O benefício dos AG na Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial, também, é uma desordem de multifatorial envol-

vendo interações gen-nutriente e outros fatores⁽³⁴⁾. Em 1983, Singer et al.⁽³⁵⁾ foram os primeiros a mostrar que se adicionando peixe na dieta de pacientes com hipertensão leve a pressão sanguínea diminuía. Muitos estudos desde então usaram ω -3 na forma de óleos de peixe com semelhantes resultados em indivíduos normais e hipertensos⁽³⁶⁾.

Bonaa et al.⁽³⁷⁾, em um estudo de intervenção populacional, relatou que houve diminuições de 6mmHg na pressão sangüínea sistólica e 3mmHg na pressão sangüínea diastólica com suplementação de óleo de peixe. Estes investigadores monitoraram a dieta e avaliaram as concentrações de ácidos graxos (fosfolipídios) plasmáticos para determinar a relação entre a dieta, os AGs, e a pressão sangüínea. A suplementação dietética com óleo de peixe não mudou a pressão sangüínea nos indivíduos que comeram peixe três ou mais vezes por semana como parte de sua dieta habitual ou naqueles que tiveram uma concentração de fosfolipídios plasmáticos ω -3 >175,1 mg/l, sugerindo que pode existir uma relação entre a concentração plasmática de AG ω -3 e pressão sangüínea. Percebeu-se uma pressão sangüínea mais baixa nos indivíduos que habitualmente consumiam quantidades maiores de peixe, sugerindo que a suplementação com óleo de peixe seria importante do ponto de vista de prevenção primária.

Atuação dos AG no Câncer

O número de publicações do uso de AG ω -3 em estudos de câncer em animais aumentou muito nos últimos 5 anos⁽²⁹⁾. Modelos em que o tumor foi induzido

no animal por carcinógenos e modelos animais com tumores transplantáveis (pulmão, cólon, pâncreas, e próstata) foram investigados. Os resultados consistentemente mostraram que os AG ω -3 atrasavam o aparecimento do tumor e diminuam tanto a taxa de crescimento, como o tamanho e o número dos tumores.

Nestes modelos a restrição calórica potencializou os efeitos de ω -3⁽³⁸⁾ visto que o ω -6 na forma de óleo de milho aumentou a formação, tamanho, e número do tumor. Já o alto consumo dietético de ω -3 pode prevenir ou atrasar a expressão destas neoplasias. Em outros estudos, envolvendo células de câncer de mama humana, os ratos alimentados com ω -3 tiveram menos metástases pulmonares, diminuição das concentrações de estrogênio sérico e da prolactina e, menores PGE₂ no tumor⁽³⁹⁾. O oposto aconteceu nos ratos alimentados com óleo de milho.

Estudos com animais, em desenvolvimento atualmente, estão utilizando óleos de peixe para elucidar os mecanismos envolvidos, incluindo as mudanças na produção de prostaglandinas, função imune, formação de radicais livres, mudanças da fluência da membrana, modulação dos sistemas de transporte intracelulares, secreção de hormônios, utilização de caloria, e expressão dos genes⁽⁴⁰⁾.

Conclusões

Os AG ω -6 e ω -3, α -linolênico, EPA, e DHA são parte da dieta humana ao longo de evolução. A agricultura moderna e a revolução industrial levaram à mudanças na produção de ambas as plantas e animais, provocando alterações na composição dos alimentos das sociedades ocidentais. Anteriormente, à revolução agrícola, 10.000 anos atrás os indivíduos consumiam quantidade iguais de ambos. Recentemente, este equilíbrio tem sido modificado.

Um consumo equilibrado de ambos, AG ω -6 e ω -3 é essencial para saúde. Uma relação de AG linoléico e α -linolênico de 4:1 ou menos se mostrou favorável. As intervenções clínicas fornecem suporte adicional para os efeitos benéficos de utilização de AG ω -3 na prevenção de doença cardiovascular, hiperinsulinemia, e possivelmente DM tipo 2, dentre outras patologias. Muitos estudos indicam que os AG ω -3 parecem diminuir ou inibir o risco de fatores ligados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, não por concentrações de lipídio sanguíneas variáveis, embora EPA e DHA diminuam as concentrações de triglicerídeos, mas por reduzirem a coagulação sanguínea e arritmias ventriculares.

Referências bibliográficas

1. Hardman WE. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. *J Nutr* 2002; 132:3508-12.
2. Crawford MA. Fatty acids in free-living and domestic animals. *J Lancet* 1968; 1:1329-33.
3. Mahan LK, Arlin MT. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Roca; 1994.

4. Oliveira, JED Santos AC, Wilson EV *Nutrição Básica*. 1 ed. São Paulo: Savier, 1982.
5. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31:1149-72.
6. Matherson B, Walker KZ, Taylor Dm, Peterkin R, Lugg D, Ó Dea K. Effects serum lipids of monounsaturated oil and margarine in the diet of an Antarctic expedition. *The Am J Clin Nutr* 1996; 63:933-41.
7. Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:1-28.
8. Lin DS, Connor WE, Wolf DP, Neuringer M, Hackey DL. Unique lipids of primate spermatozoa: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 1993; 34:491-9.
9. Simopoulos AP. Symposium: role of poultry products in enriching the human diet with N-3 PUFA: human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci* 2000; 79:961-70.
10. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28(9):958-66.
11. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200(1,2):69-73.
12. Dolecek TA, Grandits G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM, eds. Health effects of w-3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:205-16.
13. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CDL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985 312:1205-09.
14. Hunter DI. Fish consumption and cardiovascular mortality in Canada: an interregional comparison. *Am J Prey Med* 1988; 4:5-10.
15. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:438-63.
16. Lewis RA, Lee TH, Austen KF. Effects of omega-3 fatty acids on the generation of products of the 5-lipoxygenase pathway. In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE. eds. Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods. Orlando, FL: Academic Press, 1986.
17. Brox JH, Killie JE, Osterud B, Holme S, Nordoy A. Effects of cod liver oil on platelets and coagulation in familial hypercholesterolemia (type IIa). *Acta Med Scand* 1983; 213(2):137-44.

18. American heart association. Dietary Guidelines for Health American Adults, 2001. Disponível em: http://www.americanheart.org/Heart_and_Stroke_A_Z_Guide/dietg.html.> Acesso em: 12 jul. 2005
19. Department of health. Report of the working group on diet and cancer of the committee on medical aspects of food and nutrition policy. Nutritional aspects of cardiovascular disease. The Stationary Office, London; 1994.
20. Gibney MJ, Hunter B. The effects of short-and long-term supplementation with fish oil on incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids into cells of the immune system in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 1993; 47:255–259.
21. Wachira AM, Sinclair LA, Wilkinson, Enser M, Wood JD, Fisher AV. Effects of dietary fat source and breed on the carcass composition, n-3 polyunsaturated fatty acid and conjugated linoleic acid content of sheep meat and adipose tissue. *Br J Nutr* 2002; 88(6):697–709.
22. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl. 1):14–9.
23. Health and welfare canada. Scientific Review Committee: Nutrition recommendations. Canadian Government Publishing Center. Ottawa: ON; 1990.
24. IFFO - Internacional Fishmeal And Fish Oil Organisation. Impact of fish farming on fish stocks. 2002. [Citado em: 2005 ago 13]. Disponível em: <http://www.iffco.org.uk/tech/bordeaux.htm>
25. Saynor R, Verel D, Gillott T. The long term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. *Atherosclerosis* 1984; 50:3–10.
26. Dehmer GJ et al. Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med*. 1988; 319(12):733–40.
27. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos, Reeves BGA, Thompson RL, Meade TW et al. Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridemia, irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis* 1991; 86(2-3):163–71.
28. Carmelli D, Cardon LR, Fabsitz R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments. *Am J Hum Genet* 1994; 55(3):566–73.
29. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; 328(4):238–44.
30. Harris WS. Do ω -3 fatty acids worsen glycemic control in NIDDM? *ISSFAL Newsletter* 1996; 3:6–9.

31. Connor WE, Prince MJ, Ullmann D, Riddle M, Hatcher L, Smith FE et al. The hypotriglyceridemic effect of fish oil in adult-onset diabetes without adverse glucose control. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 683:337-40.
32. Fanaian M, Szilasi J, Storlien L, Calvert GD. The effect of modified fat diet on insulin resistance and metabolic parameters in type II diabetes. *Diabetologia* 1996; 39 (suppl), A7 (abstr).
33. Landymore RW, Mac Aulay M, Sheridan B, Cameron C. Comparison of cod-liver oil and aspirin-dipyridamole for the prevention of intimal hyperplasia in autologous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:54-7.
34. Singer P, Jaeger W, Wirth M, Voigt S, Naumann E, Zimontkowski S et al. Lipid and blood pressure-lowering effect of mackerel diet in man. *Atherosclerosis* 1983; 49:99-108.
35. Singer P, Wirth M, Voigt S, Richter-Heinrich E, Gödicke W, Berger I et al. Long-term effect of mackerel diet on blood pressure, serum lipids and thromboxane formation in patients with mild essential hypertension. *Atherosclerosis* 1986; 62(3):259-65.
36. Simopoulos AP, Kifer RR, Wykes AA. W-3 fatty acids: research advances and support in the field since June 1985 (worldwide). In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM, (eds). Health effects of w3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:51-71.
37. Bonna KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D.. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. A population-based intervention trial from the Tromso Study. *N Engl J Med* 1990; 322(12)795-801.
38. Karmali, RA. Dietary ω -3 and ω -6 fatty acids in cancer. In: Galli C. Simopoulos AP, eds. Dietary w-3 and w-6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality 1989; 35:1-9.
39. Fernandes G, Venkatraman IT. Modulation of breast cancer growth in nude mice by w3 lipids. In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM. (eds). Health effects of w3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet* 1991; 66:488-503.
40. Galli C, Butrum R. Dietary omega 3 fatty acids and cancer: an overview. In: Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM, eds. Health effects of w3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev Nutr Diet* 1991; 6:446-61.

