



ÔMEGA-3 E A SAÚDE DO CORAÇÃO

MAIRA SOUZA OLIVEIRA BARRETO



- Graduação em Medicina Veterinária e Residência em Clínica Médica de Pequenos Animais — Universidade Federal de Lavras (UFLA)
- Mestrado em Ciência Animal – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), trabalhando com degeneração crônica valvar mitral
- Doutorado em Ciência Animal – UFMG, sendo um ano na Escola de Medicina e Saúde Pública da Universidade de Wisconsin-Madison (EUA), com foco em diferenciação cardiogênica de células-tronco
- Aperfeiçoamento em Cardiologia Veterinária – Escola de Veterinária da Universidade de Wisconsin-Madison (EUA)
- Membro da Sociedade Brasileira de Cardiologia Veterinária (SBCV)
- Presidente da Regional Minas Gerais da SBCV (triênios 2017-2020; 2020-2023)
- Foi responsável pelo Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário (HV) da UFMG e de clínicas particulares na cidade de Belo Horizonte e atualmente em atividade no HV da UFLA
- Professora de Cardiologia Veterinária em cursos de especialização *latu sensu*
- Cofundadora da VENA Cardiologia Veterinária (@vena.cardiologia)

A família de ácidos graxos ômega-3 (ω -3) é constituída por ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) ditos essenciais, já que o organismo do homem, do cão e do gato não é capaz de sintetizá-los, por isso devem ser adquiridos por meio da dieta. O principal ácido graxo da família ômega-3 é o ácido alfa-linolênico (ALA), e a partir de sua metabolização se originam os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosa-hexaenoico (DHA). Contudo, essa metabolização do ALA em EPA e DHA não é eficiente nos mamíferos, daí a importância da suplementação direta de EPA e DHA, em vez de ALA. O ALA é encontrado em fontes vegetais, como canola e linhaça, enquanto o EPA e o DHA estão presentes em fontes marinhas de águas frias, como algas e peixes (salmão, anchova, arenque, sardinha)¹.

Já se comprovou que o EPA e o DHA, em comparação ao ALA, apresentam maior atividade imunomoduladora e melhores efeitos sobre receptores de membranas celulares, sinalização, transcrição celular e expressão gênica, o que resulta em efeitos benéficos para o sistema cardiovascular². Na medicina, os benefícios cardiovasculares propiciados pelo ômega-3 já foram reportados e sua utilização terapêutica permanece recomendada pela última Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, de 2018³. Na medicina

veterinária, seu uso vem sendo estudado em animais saudáveis e doentes por diferentes especialidades (Cardiologia, Dermatologia, Neurologia, Oncologia), mas a experiência clínica ainda é limitada. Nesse contexto, é importante ressaltar que as informações obtidas pela medicina humana auxiliam o embasamento científico da medicina veterinária. Porém, muito se tem a estudar sobre o potencial terapêutico dos AGPIs da família ômega-3 em cães e gatos, considerando-se as diferenças entre essas espécies e a humana. Sucessos e insucessos observados em ensaios *in vitro* ou *in vivo* com humanos ou cobaias de laboratório devem ser criteriosamente analisados antes de se transpor esses resultados para os pacientes veterinários. Por fim, outro fator desafiador é a falta de consenso entre as dosagens utilizadas, o que necessita de padronização, uma vez que se encontra grande variação entre diferentes grupos de pesquisa para as diversas enfermidades. A dosagem empregada por nossa equipe de pesquisa e na rotina clínica cardiológica segue o proposto por Freeman em 2010⁴: 40 mg/kg de EPA + 26 mg/kg de DHA a cada 24 horas para cães. Já para felinos, temos utilizado 130 mg de EPA + 85 mg de DHA/gato a cada 24 horas. Ambas as combinações resultam na proporção de 1,5 de EPA:1 de DHA.

1. INFLAMAÇÃO E CAQUEXIA

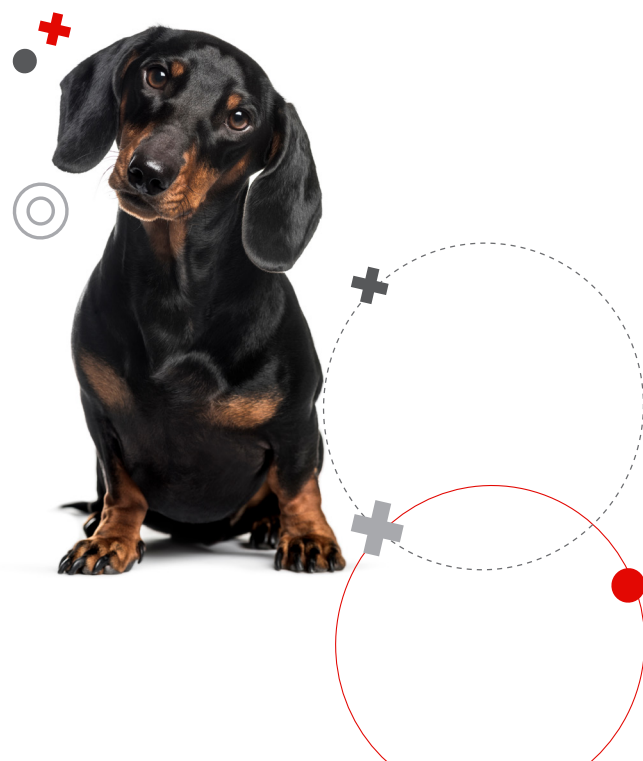
A patogenia da insuficiência cardíaca (IC) envolve a produção de diversos mediadores inflamatórios importantes, como interleucinas dos tipos 1 β (IL-1 β) e 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF), fator de transcrição nuclear κ beta (NF- κ B) e espécies reativas de oxigênio (EROs). Ao inferir à família ômega-3 uma ação importante no controle das cardiopatias, uma das razões é que o EPA reduz a formação desses mediadores. Além disso, o EPA promove a síntese de diversos outros produtos, reconhecidos como eicosanóides pouco inflamatórios, como prostanoídes de classe 3 [prostaglandina do tipo E subtipo 3 (PGE₃), tromboxano do tipo A subtipo 3 (TXA₃), prostaciclina do subtipo 3 (PGI₃)] e leucotrienos da classe B tipo 5 (LTB₅). Somado a isso, o DHA inibe a liberação de ácido araquidônico (ARA), de modo a prevenir a agregação plaquetária¹. Dessa forma, os AGPIs da família ômega-3, em especial o EPA, apresentam importante potencial anti-inflamatório, o que é de grande auxílio no manejo das cardiopatias.

Outra consequência da IC é o desenvolvimento de caquexia cardíaca, isto é, a perda de massa magra que acomete os pacientes (humanos e animais) com doença avançada e é considerada fator de risco para mortalidade no homem⁵, em felinos⁶ e no cão⁷. Dessa forma, torna-se imperativo manter adequado suporte nutricional e satisfatório escore de condição corporal e de massa muscular do paciente com doença crônica debilitante. Enquanto a IC é tida como uma condição inflamatória, a caquexia cardíaca relaciona-se a um grau ainda maior de inflamação que o da IC isoladamente⁵⁻⁷. As citocinas inflamatórias IL-1 e TNF reduzem o apetite, aumentam o metabolismo energético e promovem o catabolismo proteico endógeno via NF- κ B⁸. Dessa forma, os AGPIs da família ômega-3 diminuem o catabolismo proteico por meio da inibição dos efeitos provocados por IL-1 e TNF.

Estudo multicêntrico feito com pessoas cardiopatas mostrou o efeito anti-inflamatório do emprego de AGPIs da família ômega-3, pois se verificou que eles promovem menor síntese de lipoproteína associada à fosfolipase do tipo A (Lp-PLA)⁹. Os resultados de um estudo que avaliou cães com cardio-

miopatia dilatada e IC mostraram que a suplementação com AGPIs da família ômega-3, reduziu significativamente os níveis de IL-1, prostaglandina do tipo E subtipo 2 (PGE₂) e a perda de massa muscular, em comparação ao grupo não suplementado¹⁰.

Por fim, outro fator a ser considerado no desenvolvimento da caquexia é a hiporexia ou a anorexia, que acometem os pacientes com IC crônica. Estudos demonstraram que, devido ao estado inflamatório da doença, com altos níveis de TNF e IL-1, ocorre a diminuição de fatores neurais que estimulam o apetite e o aumento da sensação de saciedade¹¹. Assim, uma das alternativas terapêuticas para o controle da anorexia seria a suplementação com EPA e DHA, a fim de reduzir os níveis de TNF e IL-1.



2. DISLIPIDEMIA

Os AGPIs da família ômega-3 são atualmente indicados para o controle dos níveis sanguíneos de triglicérides (TG) e/ou colesterol. Estudos realizados com humanos, como GISSI¹² e EVOLVE⁸, demonstraram como benefícios dos AGPIs da família ômega-3 além do combate às dislipidemias, redução de risco de óbito após eventos isquêmicos e menor incidência de infarto do miocárdio. Dentre os diversos mecanismos que explicam a ação do EPA e do DHA no tratamento da dislipidemia, destacam-se: a) promoção de menor síntese hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) por alteração de fatores de transcrição e por interferência do EPA, que serviria como substrato pobre para a síntese de VLDL; b) aumento da clearance de TG séricos; c) redução da síntese de Lp-PLA, o que resulta em menor inflamação; e d) diminuição da síntese

de ARA, de modo a promover menor agregação plaquetária¹³.

Em estudo realizado com cães saudáveis, a suplementação com AGPIs da família ômega-3 promoveu redução significativa da concentração sérica de TG e nenhum efeito colateral foi reportado¹⁴. Tal achado indica possível efeito benéfico dos AGPIs da família ômega-3, no tratamento da hipertrigliceridemia primária canina, especialmente em casos não responsivos à dieta com baixos teores de lipídeos¹⁵. Apesar de doenças coronarianas não apresentarem grande risco para a população de cães e gatos, dislipidemias secundárias a endocrinopatias são achados comuns nos pacientes veterinários e necessitam de atenção, monitoramento e adequado controle¹⁵.

3. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Os AGPIs da família ômega-3, melhoram a função endotelial e reduzem a pressão arterial por aumentarem a síntese de substâncias vasodilatadoras e com propriedades de relaxamento do músculo liso vascular, como prostanoídes de classe 3 e óxido nítrico (NO)¹⁶. Com relação a estudos clínicos, pessoas

que têm como hábito alimentar o consumo regular de peixe, comparadas a indivíduos vegetarianos, apresentaram maiores concentrações séricas de ômega-3 e menores valores médios de pressão arterial (PA)¹⁷.

4. POTENCIAL ANTIARRÍTMICO

A ação antiarrítmica promovida pelos AGPIs da família ômega-3 é considerada multifatorial e inclui principalmente a capacidade de alterar a eletrofisiologia das células cardíacas, modificando o tempo de abertura e/ou fechamento dos canais de sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cálcio (Ca²⁺). Mesmo isoladamente, tanto o EPA¹⁸ quanto o DHA¹⁹ apresentaram potencial antiarrítmico reportado na literatura. Algumas hipóteses sobre os mecanismos de ação do EPA e do DHA no miocárdio são: a) ação direta nos canais iônicos, devido à presença de sítios específicos de ligação para o ômega-3 na subunidade (α) dos canais de Na⁺; b) ação indireta nos canais iônicos, por meio de alterações na fluidez e na tensão superficial das membranas desses canais ou nas membranas de cardiomiócitos próximos; c) diminuição do metabolismo celular, de modo a prevenir a ocorrência de eventos isquêmicos nos cardiomiócitos; d) alterações na regulação do cálcio celular; e) inibição competitiva do ômega-3 com enzimas produtoras de prostaglandinas; f) possível inibição de sinalizadores da apoptose²⁰.

Há vasta literatura que aborda o uso de AGPIs da família ômega-3 para reduzir a ocorrência de arritmias ventriculares e de fibrilação atrial, inclusive estudos clínicos realizados com humanos e experimentais *in vitro* e *in vivo*²¹⁻²³. Contudo, trabalhos que avaliam o potencial antiarrítmico de AGPIs da família ômega-3 em cães e gatos com arritmias de ocorrência natural (não induzida experimentalmente) ainda são escassos. Um estudo realizado com cães da raça boxer com arritmias ventriculares mostrou significativa diminuição do número de extrassístoles após 6 semanas de suplementação com ômega-3²⁴. Outra pesquisa mostrou que, após o uso de ômega-3, cães propensos a taquiarritmias apresentaram redução da frequência cardíaca (FC) e aumento da variabilidade da FC²⁵. Uma vez que a elevação da FC e a diminuição da variabilidade da FC são fatores de pior prognóstico nas cardiopatias²⁶, a melhora desses parâmetros implica benefício terapêutico importante.



Em nossa rotina utilizamos com sucesso os AGPIs da família ômega-3 no tratamento inicial de arritmias desenvolvidas por cães portadores de degeneração mixomatosa valvar de classe C (sob uso de pimobendana, furosemida, espironolactona, benazepril), sem necessidade de associar nenhum fármaco antiarrítmico (**Figura 1**). Também observamos que cães com arritmias ventriculares refratárias ao uso de amiodarona e/ou betabloqueadores se beneficiam da associação de EPA e DHA à

terapia antiarrítmica convencional. Além desses, temos utilizado EPA e DHA como agentes únicos (sem qualquer outro antiarrítmico associado) no tratamento de arritmias ventriculares de causas extracardíacas, ou seja, originadas por citocinas inflamatórias tóxicas ao miocárdio, liberadas por neoplasias ou quadros de sepse, com resultados promissores (dados submetidos para publicação; **Figura 2**).

A despeito dos avanços na terapia medicamentosa para o controle das cardiopatias de cães e gatos, com o desenvolvimento de novas drogas cada vez mais potentes, observa-se que seus efeitos são apenas paliativos. Nesse contexto, o EPA e o DHA aparecem como importantes aliados terapêuticos, devido ao potencial efeito anti-inflamatório, antiaquéutico e antiarrítmico proporcionado por esses ácidos graxos, que auxiliam na terapia convencional.

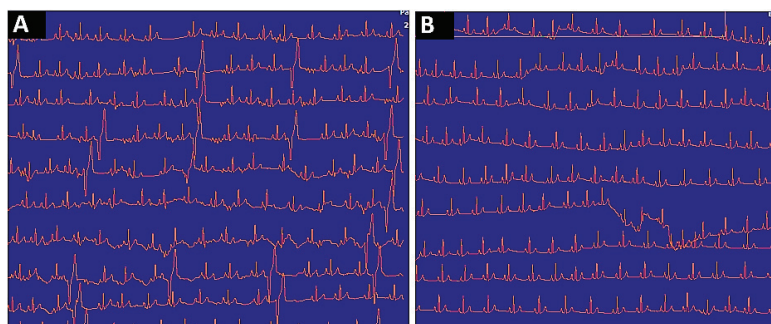
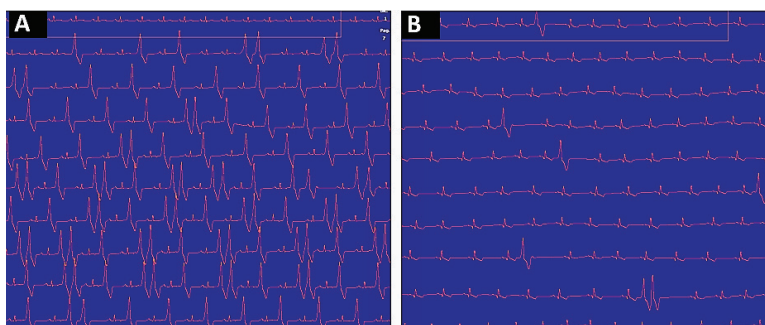


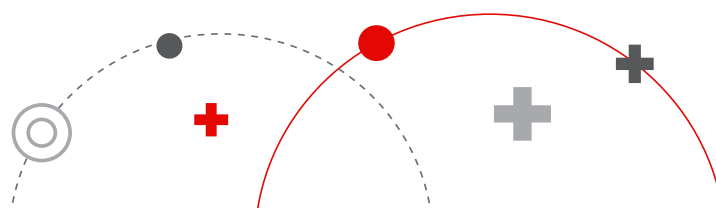
Figura 1. Traçado eletrocardiográfico (DII, 50 mm/s, 10 mm/mV) de cão macho da raça *poodle*, com 11 anos de idade, portador de degeneração valvar mitral crônica de classe C, de acordo com a classificação do *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)*. Na imagem A, o paciente fazia uso de benazepril, espironolactona, furosemida e pimobendana havia cerca de 1 ano e apresentou 76 ectopias ventriculares (EVs) isoladas monomórficas (originadas em ventrículo esquerdo) durante 5 minutos de monitoramento, em exame de rotina. Na imagem B, verifica-se o traçado do mesmo paciente, sem nenhuma EV durante 5 minutos de exame, após 1 mês de suplementação oral com ômega-3, na dose de 40 mg/kg de EPA + 26 mg de DHA a cada 24 horas, mantendo-se inalterados os demais medicamentos.

Figura 2. Traçado eletrocardiográfico (DII, 50 mm/s, 5 mm/mV) de cão macho da raça *golden retriever*, com 9 anos de idade, portador de hemangiossarcoma hepático. Na imagem A, observa-se o exame pré-operatório (risco cirúrgico), em que se constaram 325 EVs monomórficas originadas em ventrículo direito, com ciclos de bigeminismo, complexos pareados e 8 episódios curtos de taquicardia ventricular (TV) paroxística durante 10 minutos de monitoramento. Avaliação ecocardiográfica sem alterações significativas. Na imagem B, verifica-se o traçado do mesmo paciente, sem apresentar TV nem bigeminismo, com 80 EVs monomórficas isoladas durante 10 minutos de exame, após 7 dias de suplementação com ômega-3, na dose de 40 mg/kg de EPA + 26 mg de DHA a cada 24 horas, por via oral, sem nenhuma outra droga antiarrítmica associada.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lenox CE, Bauer JE. Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. J Vet Intern Med 2013, 27, 217–226.
- 2- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. J Am Coll Nutr 2002, 21, 495-505.
- 3- Rohde, LEP, Montera MW, Bocchi EA, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol 2018, 111(3), 436-539.
- 4- Freeman LM. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. J Small Anim Pract 2010, 51, 462-470.
- 5- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997, 349, 1050-1053.
- 6- Santiago SL, Freeman LM, Rush JE. Cardiac cachexia in cats with congestive heart failure: prevalence and clinical, laboratory, and survival findings. J Vet Intern Med. 2020, 34, 35–44.
- 7- Ineson DL, Freeman LM, Rush JE. Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. J Vet Intern Med. 2019, 33, 1902–1908.
- 8- Hirschberg Y, Pomposelli JJ, Blackburn GL, et al. The effects of chronic fish oil feeding in rats on protein catabolism induced by recombinant mediators. Metabolism 1990, 39, 397-402.
- 9- Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. J Clinical Lipidol 2014, 8(1), 94–106.
- 10- Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ, et al. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. J Vet Intern Med 1998, 12, 440-448.
- 11- Laviano A, Inui A, Marks DL. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008, 295, E1000-E1008.
- 12- GISSI. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet 1999, 354, 447–55.
- 13- Benes LB, Bassi NS, Kalot MA, et al. Evolution of Omega-3 Fatty Acid Therapy and Current and Future Role in the Management of Dyslipidemia. Cardiol Clin 2018, 36, 277–285.
- 14- LeBlanc CJ, Bauer JE, Hosgood G, et al. Effect of dietary fish oil and vitamin E supplementation on hematologic and serum biochemical analytes and oxidative status in young dogs. Vet Therapeut 2005, 6, 325-340.
- 15- Xenoulis PG, Steiner JM. Canine hyperlipidaemia. J Small Anim Pract. 2015, 56, 595–605.
- 16- Dangardt F, Osika W, Chen Y, et al. Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. Atherosclerosis 2010, 212, 580–5.
- 17- Pauletto P, Puato M, Caroli MG, et al. Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fishdiet and vegetarian villagers in Tanzania: the Lugalawa study. Lancet 1996, 348, 784-788.
- 18- Suenari K, Chen YC, Kao YH, et al. Eicosapentaenoic acid reduces the pulmonary vein arrhythmias through nitric oxide. Life Sci 2011, 89, 129–136.
- 19- Kuda O. Bioactive metabolites of docosahexaenoic acid. Biochimie 2017, 136, 12–20.
- 20- Richardson ES, Iuzzo PA, Xiao YF. Electrophysiological mechanisms of the anti-arrhythmic effects of omega-3 fatty acids J of Cardiovasc Trans Res, 2011, 4, 42-52.
- 21- Mitasiková M, Smidová S, Macsaliová A, et al. Aged male and female spontaneously hypertensive rats benefit from n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation. Physiol Res 2008, 57, 39–48.
- 22- Abdulmajeed R, Ramadeen A, Masse S, et al. The effects of long chain polyunsaturated fatty acids on local activation properties in dogs vulnerable to atrial fibrillation. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014, 1067-1070.
- 23- Weisman D, Beinart R, Erez A, et al. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: Fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. J Interv Card Electrophysiol 2017, 49, 255–261.
- 24- Smith CE, Freeman LM, Rush JE, et al. Omega-3 Fatty Acids in Boxer Dogs with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2007, 21, 265–273.
- 25- Billman GE. Effect of dietary omega-3 polynsaturated fatty acids in heart rate and heart rate variability in animals susceptible or resistant to ventricular fibrillation. Front Physiol 2012, 71,1-10.
- 26- Oliveira MS, Muzzi RAL, Araújo RB, et al. Heart rate variability parameters of myxomatous mitral valve disease in dogs with and without heart failure obtained using 24-hour Holter electrocardiography. Vet Rec 2012, 170, 622-625.





AVERT[®]
SAÚDE ANIMAL

www.avertsaudeanimal.com.br

 @avertsaudeanimal