

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
CONCENTRAÇÃO EM MEDICINA CIRÚRGICA - OBESIDADE
TESE DE DOUTORADO

**EFEITO DO ÁCIDO GRAXO POLIINSATURADO
ÔMEGA 3 EM PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS
E COM SÍNDROME METABÓLICA**

Simone Morelo Dal Bosco

Porto Alegre

2009

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
CONCENTRAÇÃO EM MEDICINA CIRÚRGICA - OBESIDADE
TESE DE DOUTORADO

**EFEITO DO ÁCIDO GRAXO POLIINSATURADO ÔMEGA 3 EM
PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS E COM SÍNDROME METABÓLICA**

Simone Morelo Dal Bosco

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de doutor pelo programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Professor Doutor Cláudio Corá Mottin

Porto Alegre
2009

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
(CIP)**

B742e Bosco, Simone Morelo Dal

Efeito do ácido graxo poliinsaturado ômega 3 em pacientes obesos mórbidos e com síndrome metabólica / Simone Morelo Dal Bosco. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

82 f.: graf. tab.

Orientação: Prof. Dr. Claudio Corá Mottin.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do

Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Clínica Cirúrgica - Obesidade.

1. ÁCIDOS GRAXOS INSATURADOS. 2. ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3. 3. OBESIDADE MÓRBIDA/metabolismo. 4. CIRURGIA BARIÁTRICA. 5. SÍNDROME X METABÓLICA/metabolismo. 6. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. 7. MÉTODO DUPLO-CEGO. I. Mottin, Cláudio Corá. II. Título.

C.D.D. 612.397

C.D.U. 661.732.9:612.015.3 (043.2)

N.L.M. WB 425

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

Simone Morelo Dal Bosco

EFEITO DO ÁCIDO GRAXO POLIINSATURADO ÔMEGA 3 EM
PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS E COM SÍNDROME METABÓLICA

Tese apresentada como requisito
para obtenção do grau de doutor
pelo programa de Pós-Graduação
de Medicina e Ciências da Saúde
da Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul.

Aprovada em _____ de _____ de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Vontobel Padoim - PUC RS

Prof. Dr^a Martine Elisabeth Kienzle Hagen – UFCSPA

Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese – PUC RS

Prof. Dr. Irenio Gomes da Silva Filho - PUC RS

SUPLENTE

Prof. Dra Adriane Pozzobon – UNIVATES

*Dedico esta tese ao meu marido, Jorge, ao
meu filho João, pela compreensão
das minhas ausências e pelo amor na minha presença;
ao meu pai, Antônio (em memória), e a minha mãe, Angelina, pelo exemplo
de luta à vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Cláudio Corá Mottin, pela orientação e oportunidade de aprendizado;

Ao Professor Dr. Irênio Gomes da Silva Filho, pela dedicação e contribuição científica em todas as etapas da minha pesquisa;

A todos os professores do programa de pós-graduação, pela excelência e valiosa troca de experiências nas aulas ministradas;

À bibliotecária Rosária Maria Geremia, pela disponibilidade e auxílio na busca científica;

Ao Ernesto, da secretaria, por toda a sua dedicação e paciência com meus inúmeros questionamentos;

À Rejane por todo o auxílio do início ao final da pesquisa;

À UNIVATES, pelo incentivo e pela força de todos os meus colegas e amigos;

À empresa VITAMED, pela doação de toda a matéria-prima para a realização deste estudo;

À Farmácia Universitária da PUCRS, às farmacêuticas, pela ajuda e auxílio na escolha e formulação do placebo;

A minha colega e amiga Simara Rufatto Conde.

“A ciência não pode resolver o mistério definitivo da natureza, porque, em última análise, nós mesmos somos parte do mistério que estamos tentando resolver.”

Max Planck (1858-1947)

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBESIDADE MÓRBIDA E SÍNDROME METABÓLICA	19
2 OBJETIVOS	29
2.1 OBJETIVO GERAL	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3 PACIENTES E MÉTODOS	30
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	30
3.2 POPULAÇÃO	30
3.3 AMOSTRA	30
3.3.1 Amostra Efetiva	30
3.3.2 Grupo AGPI-ω3	31
3.3.3 Grupo Placebo	31
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
3.7 PROCEDIMENTOS	32
3.7.1 Avaliação Nutricional	32
<u>3.7.1.1 Peso</u>	32
<u>3.7.1.2 Estatura</u>	32
<u>3.7.1.3 Circunferência da Cintura</u>	33
3.7.2 Inquérito Dietético	33

3.7.3 Exames Bioquímicos	34
3.7.4 Rotina Dietética	35
3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4 RESULTADOS.....	37
5 DISCUSSÃO	45
6 CONCLUSÃO	51
7 REFERÊNCIAS.....	52
ANEXOS	60
ANEXO A – ARTIGO	61
ANEXO B – SUBMISSÃO PARA A REVISTA.....	81

LISTA DE SIGLAS

AG	Ácido Graxo
AGPI	Ácidos Graxos Poliinsaturados Ômega 3
AHA	American Heart Association
ATP III – NCEP	National Cholesterol Education Program – Adults Treatment Panel III
CC	Circunferência da Cintura
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DHA	Docosahexanóico
DM2	Diabetes Tipo 2
DRIs	Referência de Ingestão Dietética
EPA	Eicosapentanóico
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidade
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IL -6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
Lpa	Lipoproteína a

LPL	Lipase Lipoprotéica
NASH	Esteato-Hepatite Não Alcoólica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PCR-us	Proteína C Ultra-Sensível
RI	Resistência à Ação da Insulina
SM	Síndrome Metabólica
TG	Triglicerídeos
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

RESUMO

Introdução

O tratamento cirúrgico da obesidade pode resultar na perda de peso e também em melhores condições de saúde ao indivíduo. É importante que haja suplementos nutricionais que auxiliem na melhoria das condições de saúde desses indivíduos para que possam realizar a cirurgia bariátrica mais estáveis, principalmente na questão metabólica.

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do ácido graxo poliinsaturado ω -3, através de suplemento em cápsulas de óleo de peixe, em pacientes obesos mórbidos, com síndrome metabólica, com indicação de cirurgia bariátrica.

Métodos: trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, envolvendo pacientes obesos mórbidos do Centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo ω -3 recebeu 3 g de ômega 3 e o grupo placebo recebeu cápsulas de óleo de parafina num período de 8 semanas.

Resultados: um total de 48 pacientes obesos mórbidos com síndrome metabólica e com indicação de cirurgia bariátrica foram recrutados; 25 indivíduos ingeriram óleo de parafina e 23 indivíduos ingeriram 3 g de ω -3 ao dia. A média de idade dos pacientes no grupo ω -3 era de $43,65 \pm 10,25$ anos e no grupo placebo, $40,76 \pm 11,24$ anos $<0,358$. Os pacientes do grupo que ingeriu o ω -3 tiveram uma significativa redução dos triglicerídeos ($p < 0,0001$), colesterol total ($0,0001$), LDL ($p < 0,001$) proteína C reativa ($p < 0,000$) e glicose ($p < 0,0001$).

Conclusão: a ingestão dos ácidos graxos poliinsaturados ω -3 é eficaz para a regulação dos índices metabólicos em pacientes obesos mórbidos.

Palavras-chave: obesidade mórbida, ácidos graxos poliinsaturados ômega 3.

ABSTRACT

Introduction

Surgical treatment of obesity may result in weight loss and also better health conditions for the individual. Providing nutritional supplements is important to help improve these individuals' health conditions, so that they can undergo a bariatric surgery in a more stable condition, especially concerning metabolism.

The objective of this study is to assess the effect of the ω -3 polyunsaturated fatty acid in fish oil capsules in morbidly obese patients with metabolic syndrome with an indication for bariatric surgery.

Methods: It consists of a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial, involving morbidly obese patients of the Center for Morbid Obesity at São Lucas Hospital (PUCRS) – The patients were divided in two groups, ω -3 group and the placebo group, which received paraffin oil over a period of 8 weeks.

Results: A total of 48 patients, morbidly obese, with metabolic syndrome and an indication for bariatric surgery were recruited; 25 individuals took paraffin oil, and 23 individuals took 3g of ω -3 a day. In the ω -3 group the average age was 43.65 ± 10.25 years, and in the placebo group it was 40.76 ± 11.24 years $P < 0.358$. The patients of the ω -3 group had a significant reduction of triglycerides ($p < 0.000$), total cholesterol (0.0001), LDL ($p < 0.001$), protein C ($p < 0.0001$), and glucose ($p < 0.0001$).

Conclusion: Ingesting ω -3 polyunsaturated fatty acids is efficient to regulate metabolic indexes in morbidly obese patients.

Key words: morbid obesity, ω -3 polyunsaturated fatty acid.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema que é uma epidemia no mundo. Nos Estados Unidos 70% dos adultos estão sendo classificados com sobrepeso ou obesos (LAVIE et al, 2003). A obesidade tem efeitos negativos sobre a doença arterial coronariana (DAC). Os pacientes obesos têm maior probabilidade de ser hipertensos do que os eutróficos. No entanto, independentemente da pressão arterial, a obesidade aumenta o risco de hipertrofia ventricular esquerda. A obesidade também afeta negativamente o plasma, os lipídios, principalmente aumentando os triglicérides e a diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), sendo elas as maiores contribuintes para o diabetes tipo 2 (DM2) e a síndrome metabólica (SM) (LAVIE et al, 2003).

Os dados do *Framingham Heart Study* mostraram que a obesidade é um fator de risco independente para grandes eventos de DAC em homens e, sobretudo, em mulheres (KENCHAIAH et al, 2002).

A obesidade é o resultado de uma disfunção crônica do balanço energético. Quando a energia ingerida é maior do que a energia despendida, ocorre uma expansão dos adipócitos e, em alguns casos, o aumento do número dessas células. Como resultado, tem-se um balanço energético positivo associado ao ganho de peso. Podemos assim definir que a obesidade é um acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo (World Health Organization, 2000).

Entretanto, tal doença pode acarretar profundas consequências durante a vida de seus portadores, que variam desde sintomas psicológicos superficiais, até sérias comorbidades, podendo diminuir tanto a qualidade quanto o tempo de vida desses indivíduos. De fato, o aumento dos adipócitos pode induzir outros distúrbios metabólicos e levar, conseqüentemente, a doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, complicações respiratórias, câncer (de mama e próstata, por exemplo), entre outras (World Health Organization, 2000).

Durante muito tempo, a medicina procurou um padrão de cálculo que pudesse ser utilizado em todo o mundo e que permitisse identificar

cl clinicamente, da melhor forma possível, o ponto a partir do qual uma pessoa pudesse ser considerada portadora de sobrepeso e/ou obesidade. Existe uma série de medidas de peso, porém o Índice de Massa Corpórea (IMC), por sua praticidade, é hoje aceito como padrão de medida internacional. Esse índice, que é calculado pela razão peso em kg/altura em m², baseia-se na premissa de que a maior parte da variação no peso para pessoas da mesma altura é devida à massa de gordura corporal desses indivíduos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) (2000), baseada em estudos demonstrando o aumento nos riscos à saúde associado com o ganho de peso, definiu que um IMC igual ou superior a 25 kg/m² é classificado como sobrepeso e que um IMC igual ou superior a 30 kg/m² é classificado como obesidade. Um IMC igual ou superior a 40 kg/m² é diagnosticado como obesidade mórbida. Embora a quantificação da gordura corporal seja importante, também é extremamente relevante saber onde a mesma está localizada (World Health Organization, 2000).

Tabela 1. Classificação de adultos de acordo com o índice de massa corporal (IMC) e risco de comorbidades

Classificação	IMC Kg/m ²	Risco de comorbidades
Baixo peso	<18,5	Baixo
Normal	18,5 – 24,9	média populacional
Sobrepeso	25 – 29,9	levemente aumentado
Obeso grau I	30 – 34,9	moderado
Obeso grau II	35 – 39,9	Severo
Obeso mórbido	≥40	extremamente severo

Adaptado de *World Health Organization 2000*.³

É difícil contestar o fato de que a prevalência da obesidade tem aumentado no mundo e que indivíduos com sobrepeso ou obesos estão se tornando cada vez mais obesos com o passar dos anos. Entretanto, são poucas as certezas sobre as verdadeiras causas desse fenômeno. Uma vez que essa atual epidemia tem se desenvolvido somente há três décadas, o genoma humano não pode ter sofrido mudanças significativamente suficientes

para ser o único responsável por seu acontecimento. De fato, mudanças ambientais e no estilo de vida dos indivíduos (como aumento do consumo de alimentos ricos em gordura e redução da atividade física) têm papéis fundamentais nessa contribuição ao ganho de peso. Estima-se que a herdabilidade da obesidade seja de 77%, mostrando-se um caráter amplamente herdável, mas também sujeito a fatores ambientais (WARDLE et al, 2008).

A obesidade é uma doença de origem multifatorial. Fatores genéticos, ambientais, comportamentais e hormonais podem estar envolvidos em graus variados. É uma condição grave muitas vezes associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM2, aterosclerose, e outras doenças, devendo ser tratada com a mesma seriedade e determinação com que se tratam estas enfermidades (BRAY, 2003).

Os tratamentos convencionais, com dieta, atividade física, mudanças comportamentais e, muitas vezes, uso de medicações, sempre deverão ser a primeira alternativa, mas os resultados em pacientes obesos de grau III são ainda muito frustrantes. Mais de 90% dos pacientes não conseguem atingir e manter uma redução de 5 -10% do peso corporal por um período maior de 5 anos (National Institutes of Health, 1998; CABRAL, 2002).

Nos Estados Unidos, a obesidade atingiu proporções dramáticas no final da década de 90. Atualmente, a prevalência de sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²) é de 70% em homens e 66,1% em mulheres, e de obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) é de 28,8% nos homens e 37,8% nas mulheres adultas. A obesidade grau III (IMC ≥ 40 kg/m²) atinge 4,7% da população, o que é assustador, devido às limitações que esses pacientes apresentam e o imenso custo dessa doença para a sociedade (FLEGAL et al, 2002). Em diversos países europeus, asiáticos e sul-americanos, esse mesmo padrão de aumento de prevalência de obesidade vem sendo observado nas últimas três décadas (FILOZOF et al, 2001).

O grau III de obesidade está frequentemente associado à comorbidades relacionadas a problemas mecânicos ou metabólico-hormonais, decorrentes do grande excesso de peso. Também conhecida como obesidade mórbida, a Obesidade grau III recebe esta denominação por levar a um significativo

aumento de morbidade e mortalidade. Schauer e col. encontraram (SCHAUER et al, 2001; O'CONNELL, 2008) comorbidezes em pacientes em avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica (SCHAUER et al, 2001; STOCKER, 2003). Indivíduos com IMC 30 kg/m² têm um aumento de 50 - 100% no risco de mortalidade por todas as causas, principalmente nas causas cardiovasculares, quando comparados a indivíduos com IMC de 18,5 - 25 kg/m². Esse aumento de mortalidade ocorre de forma exponencial, conforme aumenta o IMC, e atinge níveis 4 vezes maiores a partir da faixa de obesidade grau III (IMC 40kg/m²) (STOCKER, 2003).

As doenças associadas à obesidade podem ser divididas em duas categorias: a primeira é a das doenças que decorrem do excesso de peso, onde se incluem as artropatias, apnéia do sono, miocardiopatia dilatada e os estigmas sociais da obesidade grave. A segunda categoria é a das doenças decorrentes das alterações metabólicas associadas ao excesso de gordura corporal, onde se enquadram a SM, DM2, HAS, dislipidemias, colelitíase, doença cardiovascular e alguns tipos de câncer (BRAY, 2003). Os mecanismos que levam ao desenvolvimento dessas comorbidezes na obesidade grau III são semelhantes aos da obesidade grau I e II, porém são mais frequentes e tendem a se expressar clinicamente com maior gravidade. Quanto maior o excesso de peso, mais prevalentes e graves serão as comorbidezes, principalmente as secundárias ao aumento de carga em função do peso do indivíduo.

A cirurgia bariátrica (do grego *baros* "peso", *-iatrikos* "a arte da cura") vem sendo estudada e aplicada como ferramenta de tratamento para a obesidade grau III desde a década de 50. Desde essa época, muitas técnicas foram testadas, algumas aperfeiçoadas, enquanto outras foram completamente abandonadas devido às graves complicações. Os primeiros procedimentos cirúrgicos foram baseados na observação de que pacientes submetidos à ressecção de grandes áreas de intestino delgado apresentavam desabsorção importante de nutrientes e com isso grande redução de peso (LEITE et al, 2002).

O DM2 é tão fortemente associado com obesidade que cerca de 60 - 90% dos pacientes com DM2 apresentam algum grau de excesso de peso

(BRAY, 2003; COUTINHO et al, 2002). O risco de desenvolver DM2 aumenta com o tempo, o grau de obesidade e o tipo de distribuição da gordura corporal, especialmente quando essa deposição de gordura é central, centrípeta ou androgênica. No *Nurse's Health Study* foi possível demonstrar que a obesidade é o maior fator de risco isolado de desenvolvimento de DM2, chegando a aumentar em 20,1 vezes no grupo de mulheres obesas ou com sobrepeso (HU et al, 2001). O ganho de peso parece preceder o surgimento do DM2 (RAVUSSIN, 1993). Um dos grandes dilemas é que boa parte do arsenal terapêutico de que dispomos, tais como insulinas e sulfoniluréias, podem agravar o ganho de peso nesses pacientes. Estudos recentes evidenciam que em pacientes obesos e diabéticos, principalmente naqueles com obesidade grau II ou III, o principal objetivo do tratamento deve ser focado na redução de peso, com consequente melhora global do quadro clínico apresentado; nesse caso, os resultados costumam ser melhores em longo prazo do que quando o enfoque é dado apenas ao controle da hiperglicemia (GRECO et al, 2007; MCNULTY et al, 2003; HALPEM et al, 2003).

A cirurgia bariátrica, principalmente as técnicas mistas, com restrição alimentar, desvios intestinais e desabsorção, tem efeitos dramáticos sobre o controle do DM2, com redução marcada dos níveis de glicose e hemoglobina glicada, e muitas vezes com reversão completa para níveis glicêmicos normais sem necessidade de medicação até mesmo antes da redução do peso (SJÖSTRÖM et al, 2001, 2004).

Os efeitos da cirurgia bariátrica têm sido tão positivos e duradouros sobre o controle do DM2 que já existem autores sugerindo que, em pacientes diabéticos com IMC < 35 kg/m², a cirurgia também possa ser uma boa solução para prevenir as complicações em longo prazo que um paciente com DM2 de difícil controle irá, provavelmente, apresentar (PINKNEY et al, 2001). Essas opiniões são baseadas nos resultados obtidos com pacientes obesos mórbidos diabéticos, porém ainda não há aprovação ou mudança de critério para indicação cirúrgica, faltando estudos comparativos de risco e benefício com diabéticos obesos em tratamento convencional com dieta e medicações antidiabéticas e pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (PINKNEY et al, 2001; MOTTIN, 2008).

O sobrepeso e a obesidade são fatores geradores de diversos problemas de saúde. Avaliados como fatores isolados, são possivelmente responsáveis por 78% dos casos de HAS em homens e 65% em mulheres, segundo dados do estudo de *Framingham* (HUBERT et al, 1983). No estudo realizado por Carneiro e col., foi evidenciada a prevalência de HAS em 23% dos pacientes com sobrepeso e em 67% dos obesos mórbidos (CARNEIRO et al, 2003). Considerando-se que para cada redução de 1 mmHg na pressão diastólica há uma diminuição de 2 a 3% do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), a perda de peso está associada a uma redução drástica dos riscos de eventos cardiovasculares nessa população.

A colelitíase, por exemplo, é mais frequente na população obesa, podendo acometer até 45% dos obesos de grau III (KO et al, 2003). É importante salientar que durante a rápida e marcada redução de peso do pós-operatório de cirurgia bariátrica, ou nas dietas de valor calórico muito baixo, também é muito frequente o surgimento de cálculos biliares ou de barro biliar (HERRERA et al, 2000).

A esteatose hepática e a esteato-hepatite não alcoólica (NASH) apresentam prevalência extremamente alta em obesos mórbidos, acometendo 60 - 90% desses pacientes em dados de biópsia (MORETTO et al, 2003). O aumento de gordura hepática reflete o aumento de produção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), associado à hiperinsulinemia, decorrente da elevada rotatividade de triglicerídeos (LAVIE et al, 2003). A esteatose hepática foi observada em 83,1% dos pacientes submetidos à biópsia hepática no trans-operatório de cirurgia bariátrica no Centro da Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e 2,6% já apresentavam NASH (DEL GÁUDIO et al, 2002). Em estudo realizado na Universidade de Bolonha, Itália (CRESCO et al, 2001), a prevalência obtida em biópsia foi de 77,3% de esteatose, 6% de NASH e 2,3% de cirrose. A NASH caracteriza-se por excesso de gordura nos hepatócitos com ou sem fibrose, podendo ser reversível ou progredir para lesão hepática crônica e até cirrose (PUGLIA, 2004).

Considerada uma doença epidêmica na América do Norte e em vários países do mundo, a obesidade mórbida vem destacando-se como um problema

de saúde pública. Essa doença é caracterizada como multifatorial, de origem genética e metabólica, agravada pela exposição a fenômenos ambientais, culturais, sociais e econômicos, associados a fatores demográficos (sexo, idade, raça) e ao sedentarismo (PUGLIA, 2004).

A classificação aceita pela Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e pela Federação Internacional de Cirurgia da Obesidade é diferente daquela classificada pela OMS, pois a obesidade é dividida em seis níveis: obesidade pequena (27 a 30 Kg/m²), obesidade moderada (30 a 35 Kg/m²), obesidade grave (35 a 40 Kg/m²), obesidade mórbida (40 a 50 Kg/m²), superobesidade (50 a 60 Kg/m²) e super-superobesidade (maior de 60 Kg/m²) (PUGLIA, 2004).

Dessa forma, as indicações para o tratamento operatório da obesidade, de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica, são as seguintes:

1. Portadores de obesidade mórbida com IMC maior ou igual a 40 Kg/m² registrado durante pelo menos dois anos. Devem apresentar insucesso em tratamentos conservadores realizados continuamente, de maneira séria e correta, também pelo período mínimo de dois anos;
2. Pacientes com IMC entre 35 e 39,9 Kg/m², portadores de doenças crônicas desencadeadas ou agravadas pela obesidade, principalmente a SM (PUGLIA, 2004).

1.1 OBESIDADE MÓRBIDA E SÍNDROME METABÓLICA

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e à resistência à ação da insulina (RI) (KAHN et al, 2005). Entre esses fatores de risco está a dislipidemia.

A prevalência de SM na população em geral é de aproximadamente 24% (KENCHAIAH et al, 2002), chegando a mais de 80% entre os pacientes com DM2 (FORD et al, 2002; COSTA et al, 2004).

Existem várias propostas de definição clínica de SM. Três são as mais utilizadas. A da OMS (STOCKER, 2003), do *National Cholesterol Education Program - Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (Expert Panel on Detection, 2001) e, mais recentemente, a da *International Diabetes Federation* (IDF) (COUTINHO et al, 2002). A definição da OMS foi proposta em 1998 e preconiza como ponto de partida a avaliação da RI ou do distúrbio do metabolismo da glicose e inclui a medida da albuminúria, e por isso é mais complexa de ser avaliada. A definição do NCEP-ATP III foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de RI. Pela sua simplicidade e praticidade essa é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005). Durante a convenção sobre SM e pré-diabetes, realizada em Berlim no ano de 2005, foi apresentada outra definição que indica a adiposidade central como componente principal. Além disso, os pontos de corte de circunferência da cintura são mais baixos do que na definição do NCEP, e há valores específicos para os diferentes grupos étnicos (HOLT, 2005; The IDF consensus world definition of the metabolic syndrome, 2009). A Tabela 2 mostra os critérios das três mais utilizados.

Tabela 2. Critérios da SM, segundo as três definições mais utilizadas: OMS, NCEP-ATPIII e IDF

OMS exige a presença de resistência à ação da insulina ou de hiperglicemia e mais dois outros componentes:		Níveis
Presença de hipertensão ou uso de anti-hipertensivos		≥ 140/90 mmHg
IMC ≥ 30 Kg/m ² e/ou relação cintura/quadril	Masculino	> 0,90
	Feminino	> 0,85
Presença de micro ou macroalbuminúria		> 20 µg/min
Triglicerídeos		> 150 mg/dl
HDL colesterol	Masculino	< 35 mg/dl
	Feminino	< 39 mg/dl
Glicemia		≥ 110 mg/dl
O NCEP-ATP III exige a presença de 3 dos seguintes componentes:		Níveis
Pressão arterial		≥ 130 mmHg PAS ou ≥ 85 mmHg PAD
Circunferência abdominal	Masculino	> 102 cm
	Feminino	> 88 cm
Triglicerídeos		> 150 mg/dl
HDL colesterol	Masculino	< 40mg/dl
	Feminino	< 50 mg/dl
Glicemia		≥ 100 mg/dl
O IDF exige a presença de obesidade abdominal e outros 2 componentes:		Níveis
Presença obrigatória de obesidade abdominal		
Para europeus e árabes	Masculino	≥ 94 cm
	Feminino	≥ 80 cm
Para asiáticos, latinos da América central e do sul	Masculino	≥ 90cm
	Feminino	≥ 80 cm
Pressão arterial		≥ 130 mmHg PAS ou ≥ 85 mmHg PAD
Triglicerídeos		> 150 mg/dl
HDL colesterol	Masculino	< 40mg/dl
	Feminino	< 50 mg/dl
Glicemia		≥ 100 mg/dl

Para os pacientes obesos mórbidos utiliza-se a classificação NCEP-ATP III, pois pela obesidade mórbida os níveis dessas medidas são muito superiores a essa classificação, sendo que os demais critérios são iguais.

A SM é um processo inflamatório, dentre todas as substâncias inflamatórias associadas à SM está a PCR. Tem-se afirmado como o mais importante biomarcador de eventos cardiovasculares, principalmente após a descoberta da forma de aferição da proteína C ultra-sensível (PCR-us) (The IDF consensus world definition of the metabolic syndrome, 2009).

A PCR é um polipeptídeo secretado pelo fígado, principalmente, em resposta à elevação dos níveis plasmáticos de interleucina-6, que apresenta ação comprovada na diferenciação dos macrófagos em células espumosas, na produção de moléculas de adesão e selectinas, no recrutamento local de monócitos, na ativação do complemento, na destruição celular mediada por linfócitos T, na potencialização dos efeitos da angiotensina II e na atenuação da produção e da ação do óxido nítrico (CABRAL et al, 2006).

A associação entre níveis elevados de PCR e prognóstico cardiovascular foi primeiramente demonstrada nas síndromes coronarianas agudas a partir da evidência de que níveis de PCR acima de 3mg/l relacionaram-se a mais episódios isquêmicos, e pior evolução, tanto precoce quanto tardiamente. Em pacientes após infarto agudo do miocárdio, o estudo CARE revelou risco aumentado de eventos recorrentes ou morte na presença de níveis elevados de PCR, resultado consonante com o de outros autores (CABRAL et al, 2006). Os pacientes obesos mórbidos têm mais riscos de complicações cardiovasculares pelas comorbidades existentes. PRC mostra-se um bom marcador inflamatório, quanto mais baixo estiver menos riscos cardiometabólicos os pacientes obesos mórbidos terão (CABRAL et al, 2006).

Tabela 3. Risco cardiovascular através de dosagens da proteína C reativa.

Conforme a *American Heart Association*, os valores de PCR para risco cardiovascular são:

PCR	g/dl
Baixo	< 1 mg/l
Médio	1 a 3 mg/l
Alto	>3mg/l

Para que esses valores de PCR possam ficar dentro da normalidade tem-se utilizado a terapia nutricional com a prescrição de ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 (AGPI - ω), que estão sendo utilizados como benefício da adiposidade e da ação antiinflamatória da SM.

Os AGPI- ω 3 são da família ômega; têm essa denominação devido à posição metila na molécula do ácido graxo, correspondendo à distância entre o radical metila terminal e a primeira dupla ligação da molécula (ligação ômega). Os principais representantes desse grupo são o ω 3 (ácido α -linolênico), o ω -6 (ácido linoléico e ácido araquidônico) e o ω 9 (ácido oléico) (MATAIX, 2002).

Os AGPI- ω 3 são caracterizados pela presença de uma dupla ligação no carbono 3. Existem dois subgrupos do ω 3, um derivado de óleos vegetais, compostos por 18 átomos de carbono e 3 duplas ligações, denominado ácido α -linolênico, e outro subgrupo derivado dos óleos de peixe, composto em sua maioria de eicosapentanóides (EPA-20:5n-3), docosahexanóico (DHA - 22:6n-3) (SCHMIDT, 2001). O subgrupo composto pelo EPA e DHA também pode ser formado, no organismo humano, a partir de dessaturação e alongamento da cadeia do ácido α -linolênico, porém essa conversão, no homem, ocorre de forma lenta.

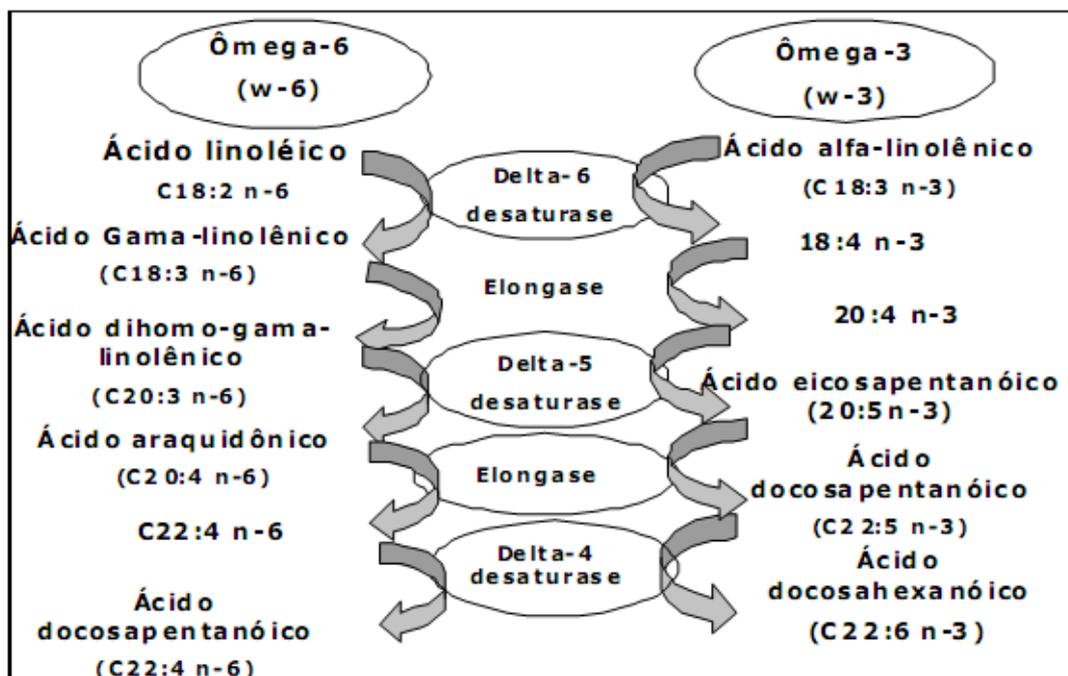


Figura 1. A cascata de eventos do metabolismo dos ácidos graxos linoléico e α -linolênico.

Como fontes vegetais consideráveis de AGPI- ω 3 destacam-se os óleos de gérmen de trigo (6,9%), de soja (7%), de canola (10%), de nozes (10,4%) e de linhaça (53%) (percentual proporcional à concentração total de lipídeos do alimento) (QUILES et al, 2003).

Nos peixes, os AGPI- ω 3 são encontrados em maiores concentrações nos marinhos que são provenientes de águas frias e profundas, com a quantidade de ω 3 de 1 a 2g no salmão, 0,5g na truta e, no atum, e 0,5g a 1,6g na sardinha em cada 100g de peixe (SCHMIDT, 2001). A recomendação do consumo de AGPI- ω 3 é ainda controversa. Segundo as DRIs (*Dietary Reference Intakes*), o consumo de AGPI- ω 3 deve perfazer 0,6% - 1,2% do consumo energético total diário (TRUMBO et al, 2002). No Brasil a Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN) sugere que o consumo de ω -6 perfaça de 1% a 2% do consumo total energético da dieta, enquanto que os AGPI- ω 3 devem compreender de 10% a 20% dos AGPI totais da dieta (LIMA et al, 2000).

Nos Estados Unidos recomenda-se o consumo de AGPI na proporção de 10 partes de AG ω -6 para 1 parte de AG ω -3. No Canadá a recomendação cai para a proporção de 4:1 (LIMA et al, 2000). As novas recomendações da *American Heart Association* (AHA) sugerem o consumo de 0,5g/dia a 1,8g/dia de EPA+DHA, ou o consumo de 1,5g/dia a 3g/dia. A AHA recomenda também que adultos saudáveis devem consumir peixe duas vezes na semana. Foi sugerido que os indivíduos com doenças cardiovasculares (arritmias, HAS, coronariopatias, entre outras) deveriam suplementar sua alimentação com 1g de EPA+DHA por dia, e pacientes com hipertrigliceridemia deveriam consumir de 2g/dia a 4g/dia de EPA+DHA (LIMA et al, 2000). Ressalta-se que a relação de consumo atual, nos países ocidentais, alcança 20 partes de ω -6 para apenas 1 de ω -3, demonstrando assim que há um consumo desequilibrado desses AG (LIMA et al, 2000).

Embora doses elevadas de óleo de peixe pareçam ser seguras, a *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda para os Estados Unidos da América e para a população em geral que o consumo diário de 2 g de EPA e DHA e que a ingestão total combinada dos dois não ultrapasse 3 g / dia, pois essas

dosagens são reconhecidas como seguras (Department of Health and Human Services, 2009) .

Estudos têm demonstrado efeitos benéficos do AGPI- ω 3 por diminuir a sintomatologia ou até a progressão de várias doenças, como as cardiovasculares (LEMAITRE et al, 2008), as dislipidemias (PAN et al, 2004), as doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide e a colite ulcerativa (CAMPOS et al, 2002). Deve-se ressaltar que doses excessivas de AGPI- ω 3 podem ser deletérias para a saúde pelo fato desse lipídio suprimir a produção de agentes inflamatórios, podendo levar a uma diminuição exagerada da resposta do sistema imunológico (AZEVEDO et al, 2002), diminuir a coagulação sanguínea e ainda aumentar o tempo de sangramento (CLARKE et al, 2005).

O fato do AGPI- ω 3 ser incorporado às membranas pode acarretar algumas modificações na estrutura e função delas, como o aumento de sua fluidez e melhora da absorção de nutrientes. Foi sugerido que a substituição de dietas convencionais (ricas em AGS e/ou AGPI ω -6) por dietas ricas em AG ω -3 poderia ter um efeito hipotrigliceridemiante e/ou hipocolesterolemiante significativo, impedindo, dessa forma, a evolução da aterosclerose (CLARKE et al,2005).

Num estudo realizado por Carvajal e Angulo (1997), a ingestão de 3g de óleo de salmão em indivíduos hipercolesterolêmicos e hipertrigliceridêmicos, e diabéticos, por 4 semanas, propiciou uma diminuição significativa do colesterol total (CT), da lipoproteína de baixa densidade, do colesterol (LDL), dos triglicerídeos (TG), da glicose e um aumento na lipoproteína de alta densidade (HDL). Entretanto, os indivíduos normolipidêmicos apresentaram somente um aumento do HDL. Verificou-se um efeito mais expressivo da suplementação dos AGPI- ω 3 sobre o perfil lipídico de indivíduos hipercolesterolêmicos e hipertrigliceridêmicos (CARVAJAL et al, 1997).

Como já relatado até aqui, existe muita controvérsia quanto aos efeitos dos AGPI- ω 3 nos lipídeos sanguíneos.

Segundo Pan e col. (2004), não está bem esclarecida a forma como os AGPI- ω 3 diminuem as concentrações dos lipídeos sanguíneos como CT, TG,

LDL, do plasma e aumentam o HDL. Os autores supõem que esse AGPI- ω 3, provindo de óleo de peixe, estimula um novo caminho para a degradação da apolipoproteína B100. Essa apolipoproteína é uma molécula presente na capa de fosfolipídeos, especialmente em partículas de LDL, VLDL e lipoproteína a (Lpa), que serve como porção ligante para o receptor das lipoproteínas. A produção de ApoB100 está intimamente relacionada com a síntese endógena de colesterol. Pan e col. (2004) investigaram a bioquímica desse “novo caminho” de degradação da ApoB100 e descobriram que ele parece requerer um aumento do produto lipídico peroxidado, pois os AGPI tiveram maior degradação da ApoB100 recém-sintetizada e apresentaram um aumento na peroxidação lipídica. Em contrapartida, quando esses mesmos AGPI foram incubados com antioxidantes como vitamina E, houve uma diminuição significativa na degradação da apolipoproteína.

Os testes realizados *in vivo* e *in vitro* apresentaram resultados semelhantes, indicando evidências da degradação de ApoB100 pelo aumento do produto de peroxidação de lipídeos. De acordo com Pan e col., (2004) parece haver uma estreita relação entre o aumento da peroxidação lipídica e a maior degradação da ApoB100 recém-sintetizada, que poderia interferir com a quantidade de partículas aterogênicas na circulação. Assim, de acordo com o exposto, pode-se reforçar a importância de uma adequada recomendação de consumo alimentar de macro e micronutrientes, principalmente quando associados à ingestão de AGPI (PARK et al, 2003). Em estudo experimental, foi encontrada uma redução significativa na concentração de ApoB100 (24%) e ApoB-48 (28%) quando animais foram suplementados com 3g de EPA ou 4g de DHA. Verificou-se que a meia-vida dos TG do quilomícron, no estado alimentado (pós-prandial), apresentava-se reduzida após o tratamento com ω 3. Além disso, observou-se um aumento na atividade da enzima lipase lipoprotéica (LPL). De acordo com o estudo, foi proposto que o ω 3 acelera a liberação do TG dos quilomícrons pelo aumento da lipólise mediada pela LPL. Nesse estudo foi observado ainda que, com dosagens iguais de EPA e DHA (4g cada), os resultados foram semelhantes.

Foi sugerido que os AGPI podem deslocar a LPL, melhorando sua liberação para a circulação e estimulando, assim, uma maior degradação dos

lipídeos circulantes. Isso poderia explicar, por sua vez, a diminuição do colesterol e dos TG plasmáticos em alguns estudos com $\omega 3$. É destacado ainda que o óleo de peixe, rico em AGPI- $\omega 3$, pode diminuir a concentração plasmática de TG, possivelmente por reduzir a síntese de TG pelo fígado (PARK et al, 2003).

Além disso, o óleo de peixe aumentaria a atividade da LPL, acelerando o catabolismo da VLDL e dos quilomícrons, contribuindo assim para a diminuição da trigliceridemia pós-prandial (CARVAJAL et al, 1997).

Os AGPI- $\omega 3$ têm papel importante para auxiliar os indivíduos com obesidade e SM, pois estes estão em um estado de inflamação crônica, com níveis anormais de fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina (IL-6, IL-18, IL-10), PCR, e de hormônios, conhecidos como adipocinas (por exemplo, adiponectina, leptina, resistina) (ROBINSON, 2007).

É reconhecido que o tecido adiposo não é apenas um depósito para armazenamento de TG passivamente, mas que ele sintetiza e secreta várias adipocinas biologicamente ativas, incluindo as citocinas clássicas, que desempenham um papel no metabolismo (ROBINSON, 2007).

Reforçando o que já foi descrito, é bem estabelecido que o aumento da ingestão dietética de AGPI- $\omega 3$ melhora vários fatores de risco cardiovasculares, incluindo os componentes isolados da SM, tais como HAS (DJOUSSE et al, 2005), RI (RICCARDI et al, 2004), e os níveis de lipídios (ROBINSON, 2007).

Alguns estudos, mas nem todos, têm mostrado efeitos benéficos de AGPI- $\omega 3$ na melhoria da circulação, concentrações de TNF- α , PCR, IL-6, adiponectina em pessoas com hipercolesterolemia e sobrepeso (ROBINSON, 2007).

Os benefícios do consumo de peixe em pacientes com a síndrome metabólica referem-se aos AGPI- $\omega 3$ conforme descritos até aqui. Recentemente, a AHA divulgou novas diretrizes para o consumo de AGPI- $\omega 3$ para a prevenção da DAC. O consumo de peixe ou óleo de peixe contém AGPI- $\omega 3$, e 3 g ao dia (EPA e EHA) reduzem o risco de doença cardíaca coronária, diminuem TG, HAS e marcadores inflamatórios, melhorando a

função endotelial, evitando algumas arritmias cardíacas, reduzindo a agregação plaquetária (incluindo reatividade e aderência), reduzindo a vasoconstrição, aumentando a fibrinólise, reduzindo a formação de fibrina, e diminuindo o risco de microalbuminúria e morte súbita cardíaca. Assim, a ingestão de peixe ou o uso do suplemento é benéfica para reduzir fatores de risco cardiometabólico (VASIL'EV et al, 2009).

Após a realização de uma busca científica em várias bases de dados como *Pub Med*, *Cochrane Library* *LILACS*, *BIREME* entre outras, nenhum estudo, até o momento, utilizou o óleo de peixe em pacientes obesos mórbidos para verificar o efeito sobre a melhoria nos aspectos metabólicos, e para aqueles que realizarão a cirurgia bariátrica, para que possam estar mais estabilizados. Em cima dessas evidências foi realizada a presente tese.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da ingestão do Ácido Graxo Poliinsaturado Ômega 3 em pacientes obesos mórbidos e com síndrome metabólica, com indicação de cirurgia bariátrica, atendidos pelo centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar alterações nutricionais, bioquímicas, metabólicas e inflamatórias com o uso de ômega 3 nos pacientes obesos mórbidos;
- b) Verificar a adesão dos pacientes com a suplementação do ácido graxo ômega 3.
- c) Avaliar a eficácia da suplementação e os desfechos com a utilização do ômega 3 em pacientes obesos mórbidos e com síndrome metabólica.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego.

3.2 POPULAÇÃO

Pacientes obesos mórbidos atendidos no Centro de Obesidade Mórbida do Hospital São Lucas da PUCRS e com indicação de cirurgia bariátrica

3.3 AMOSTRA

Um total de 62 pacientes foram recrutados. Houve 10 exclusões por não atenderem critérios de inclusão, por infecção nas vias aéreas, portanto, 52 indivíduos foram randomizados, ficando 26 indivíduos para cada grupo.

A randomização foi realizada através de uma planilha do Excel realizada por um estatístico, a qual indicava qual indivíduo deveria ficar em qual grupo, aleatoriamente.

3.3.1 Amostra Efetiva

No decorrer do estudo, houve três desistências do grupo que estava ingerindo AGPI- ω 3 n=23, e um indivíduo que estava ingerindo placebo n=25.

3.3.2 Grupo AGPI- ω 3

Constituído por 23 indivíduos de ambos os sexos com idade entre 18 e 65 anos, que ingeriram 3 g de ômega 3 e (1,8g de ácido eicosapentanoíco (EPA) e 1,2 g de ácido docosahexanoico (DHA) durante 8 semanas.

3.3.4 Grupo Placebo

Constituído por 25 indivíduos que receberam cápsulas de gelatina e as ingeriram por 8 semanas.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Homens e mulheres, com idades entre 18-65 anos, Índice de Massa Corporal (IMC) > 40 kg/m² (ou > 35 kg/m² com comorbidades), não internados e recebendo dieta via oral, com diagnóstico de síndrome metabólica e que assinassem o termo de consentimento livre esclarecido.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, coma ou órgão comprometido, febre ou focos infecciosos, câncer com ou sem quimioterapia e radioterapia, doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, transplante, trauma, cirurgia ou internação hospitalar nos últimos 30 dias, uso de esteroides ou antiinflamatórios não esteroides ou agentes imunomoduladores ou antibióticos, ou a recusa a participar do estudo.

3.7 PROCEDIMENTOS

3.7.1 Avaliação Nutricional

Todo o procedimento de avaliação nutricional, dietética e bioquímica, foi realizada antes e após as 8 semanas.

Após os pacientes serem atendidos pelo nutricionista do Centro de Obesidade Mórbida, uma coletadora de dados, acadêmica de Nutrição, treinada pela equipe do Centro de Obesidade Mórbida e contratada pelos pesquisadores, convidava o paciente a participar da pesquisa. Todos procedimentos foram explicados aos pacientes, inclusive o possível desconforto causado pelo óleo de peixe.

Em decisão positiva do paciente, o mesmo assinava o termo de consentimento livre esclarecido.

3.7.1.1 Peso

O peso foi obtido estando o sujeito com o mínimo de roupa possível e sem sapatos.

3.7.1.2 Estatura

A estatura foi medida de forma direta utilizando-se estadiômetro acoplado na balança, com sujeito ereto, descalço ou somente com meias, calcanhares unidos, com os braços pendentes ao longo do corpo.

3.7.1.3 Circunferência da Cintura

A circunferência da cintura (CC) foi medida com fita métrica inextensível, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Essa medida foi realizada com o indivíduo ereto, braços ao longo do corpo e os pés juntos, no momento da expiração.

3.7.2 Inquérito Dietético

Após a realização da avaliação nutricional, foi aplicado um questionário recordatório 24 horas, com o objetivo de identificar a dieta ingerida pelo paciente em termos de macro e micronutrientes. Após a aplicação, todos os questionários foram calculados no programa *AVANUTRI* para obtenção da análise dietética.

Após a realização da avaliação nutricional e do inquérito dietético, através de uma planilha previamente realizada no Excel por um estatístico, a coletadora tinha a organização de qual indivíduo seria do grupo do AGPI- ω 3 e do grupo do placebo.

Todos os pacientes recebiam a requisição para a realização dos exames laboratoriais, com datas programadas para sextas-feiras para facilitar a realização, pois nas sextas-feiras os mesmos indivíduos já participam de outros grupos, como da psicologia, atendimentos médicos, nutricionistas ou por algum membro da equipe multidisciplinar.

3.7.3 Exames Bioquímicos

Todos os pacientes foram orientados a ficar de jejum de 12 horas para que fossem feitas as coletas de sangue. As coletas foram realizadas no laboratório do Hospital São Lucas da PUCRS.

Foram realizados exames para avaliação do perfil lipídico, colesterol total, frações (HDL, LDL,) triglicérides (TRIG), glicemia (GLI) de jejum, proteína-C-reativa ultra-sensível (PCR-us). Os lipídios séricos foram medidos utilizando-se o método enzimático.

A existência de dislipidemia foi definida pela presença de triglicerídeos (TG) \geq a 150 mg/dL, HDL $<$ 40mg/dL para o sexo masculino e $<$ 50mg/dL para o sexo feminino, enquanto a glicemia de jejum anormal foi definida como \geq 100mg/dL, através de exames já existentes e por informações declaradas no prontuário de atendimento.

Para a dosagem de proteína-C-reativa ultra-sensível foram inicialmente excluídos 10 sujeitos que, no momento da coleta, apresentavam algum processo infeccioso, como resfriado. Todos os pacientes foram minuciosamente orientados quanto aos critérios de exclusão. Os critérios estipulados pela AHA são os mesmos adotados pelo Hospital São Lucas da PUCRS quanto ao resultado da PCR-us: faixas de PCR-US: até 0,9 mg/L, considerado de baixo risco cardiovascular; 1- 2.9 mg/L, médio risco e acima de 3 mg/L, alto risco cardiovascular.

Após a realização dos exames, os pacientes retornavam ao ambulatório de obesidade mórbida para receberem as instruções para ingestão do suplemento ou placebo. Neste momento recebiam as cápsulas para 8 semanas, e todas as orientações, bem como as requisições para novos exames, e agendamento para nova avaliação nutricional e inquérito dietético, com horário previamente agendado.

Frequentemente os pacientes voltavam antes do período final, com dúvidas e questionamentos sobre plenitude gástrica bem como náuseas causadas pelo óleo de peixe, ou sobre o gosto excessivo de peixe na boca. A

pesquisadora principal do estudo respondia então a todos os questionamentos, deixando-os livres para desistir a qualquer momento.

3.7.4 Rotina Dietética

Os pacientes receberam as cápsulas de ômega da marca Vitamed® 3 g por dia, perfazendo um valor calórico total de 60cal ao dia. O placebo foi escolhido pela sua aparência e textura, que são muito semelhantes ao óleo de peixe, e também foi baseado em outros estudos realizados com óleo de peixe em que o placebo foi o óleo de parafina (MORVARID et al, 2007). Ao todo foram 52 calorias ao dia.

Após a coleta de sangue, os pacientes receberam as cápsulas para serem ingeridas durante os 2 meses, tanto o grupo placebo como o grupo do AGPI- ω 3. As cápsulas foram divididas pela coletadora externa, que não participou da avaliação dos resultados.

Os participantes foram orientados a ingeri-las misturadas com bebidas quentes ou frias (leite, suco, sopa) ou, de preferência, junto com as refeições para minimizar o desconforto. Foram também instruídos a misturar com as refeições, mas não para cozinhar, fritar ou ferver as cápsulas junto com os alimentos.

3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de pesquisa foi devidamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e somente teve início após aprovação, sendo os princípios éticos de privacidade e confiabilidade das informações respeitados conforme as Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde do Conselho Nacional de Saúde 96/1996.

A pesquisa foi aprovada sob protocolo 338/08. O termo de consentimento livre esclarecido foi assinado por todos os participantes.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística deste trabalho foi realizada através de tabelas, gráficos e estatísticas descritivas (média e desvio-padrão) e alguns testes estatísticos destacados a seguir.

Para a verificação da normalidade dos dados foi utilizado o teste não paramétrico *Kolmogorov-Smirnov*. Esse teste é considerado uma prova de aderência; diz respeito ao grau de concordância entre a distribuição de um conjunto de valores amostrais e determinada distribuição teórica específica, neste caso, a distribuição normal (OLIVEIRA, 2008).

Para os dados deste estudo, em algumas das medidas realizadas esta condição (normalidade) foi garantida; por esse motivo os testes aplicados para essa variável foram testes paramétricos: teste *t-student* para amostras pareadas (comparação Inicial e Final) e teste *t-student* para amostras independentes (comparação Idade, Peso e IMC entre os grupos AGPI- ω 3 e Placebo).

Já para a variável Diferença (Final – Inicial) calculada, a condição da normalidade não foi garantida; por este motivo e pela grande variabilidade em algumas variáveis, o teste aplicado para essa variável foi um teste não paramétrico: teste *Mann-Whitney* para a comparação das diferenças entre os grupos AGPI- ω 3 e placebo.

Os resultados foram considerados significativos a um nível de significância máximo de 5% ($p \leq 0,05$), e para o processamento e análise desses dados foi utilizado o *software* estatístico *SPSS* versão 10.0.

4 RESULTADOS

Descrição da amostra estudada em relação às variáveis: idade, sexo, tabagismo, alcoolismo, pratica de atividade física, nº de vezes que pratica e hábito intestinal.

Tabela 4. Descrição da amostra

Variável	Grupo				Total	
	AGPI- ω 3 (n=23)		Placebo (n=25)			
	N	%	n	%	n	%
Idade						
Até 35 anos	7	30,4	9	36,0	16	33,3
36 a 46 anos	7	30,4	8	32,0	15	31,3
Mais de 46 anos	9	39,1	8	32,0	17	35,4
Sexo						
Feminino	20	87,0	25	100,0	45	93,8
Masculino	3	13,0	-	-	3	6,3
Tabagismo						
Sim	4	17,4	3	12,0	7	14,6
Não	19	82,6	22	88,0	41	85,4
Alcoolismo						
Não	23	100,0	25	100,0	48	100,0
Prática de atividade física						
Sim	3	13,0	4	16,0	7	14,6
Não	20	87,0	21	84,0	41	85,4
Nº vezes pratica atividade física						
Não pratica	20	87,0	19	76,0	39	81,3
1	-	-	2	8,0	2	4,2
2	1	4,3	1	4,0	2	4,2
3	-	-	1	4,0	1	2,1
4	2	8,7	2	8,0	4	8,3

Tabela 5. Comparação da Idade média entre os grupos de estudo.

Grupo	N	Idade Média	Desvio-padrão	P
Ômega 3	23	43,65	10,25	0,358
Placebo	25	40,76	11,24	

Através dos resultados do teste *t-student* verifica-se que não existe diferença significativa para a idade média entre os indivíduos dos grupos AGPI- ω 3 e placebo.

Tabela 6. Comparação entre períodos Inicial e Final das variáveis calorias, carboidratos, proteínas, lipídios e colesterol dieta.

Comparação	Inicial		Final		Final – Inicial		t	p
	Média	DP	Média	DP	Diferença Média			
Grupo AGPI-ω3 (n=23)								
Calorias	1995,58	913,94	2001,40	905,19	5,81	0,92	0,367	
Carboidrato Percentual	56,96	13,56	56,71	13,52	-0,25	1,14	0,265	
Proteína Percentual	16,65	4,66	16,61	4,47	-0,04	0,23	0,819	
Lipídios Percentual	27,00	10,25	28,18	10,15	0,20	1,54	0,139	
Colesterol Dieta	150,61	117,27	150,90	117,51	0,29	1,74	0,096	
Grupo Placebo (n=25)								
Calorias	2261,14	1027,04	2264,36	1029,67	3,23	2,62	0,015	
Carboidrato Percentual	50,31	7,87	49,88	7,83	-0,43	2,18	0,039	
Proteína Percentual	17,61	4,12	18,30	4,16	0,69	8,30	0,000	
Lipídios Percentual	31,85	7,29	32,44	7,36	0,59	3,38	0,003	
Colesterol Dieta	238,21	134,91	229,71	132,27	-8,50	1,07	0,296	

*DP = Desvio-padrão

Através dos resultados do teste de comparações *t-student* para amostras pareadas verifica-se que existe diferença significativa entre os valores Inicial e Final nas seguintes variáveis:

- **Grupo AGPI- ω 3:** Nenhuma das variáveis apresentou diferença significativa Inicial X Final;
- **Grupo Placebo:** As variáveis calorias, proteína percentual e lipídios percentual tiveram um aumento significativo no período Final, já a variável carboidrato percentual apresentou uma redução significativa no período final.

Tabela 7. Percentuais de casos na comparação dos valores no Final em relação aos valores do período Inicial para cada grupo

<i>Variável</i>	<i>Final</i>	<i>Grupo AGPI-ω3</i>		<i>Grupo Placebo</i>	
		<i>Nº</i> <i>casos</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i> <i>casos</i>	<i>%</i>
Calorias	Redução	6	26,1	2	8,0
	Aumento	17	73,9	23	92,0
	Igual	-	-	-	-
Carboidrato	Redução	11	47,8	14	56,0
	Aumento	12	52,2	11	44,0
	Igual	-	-	-	-
Proteína	Redução	6	26,1	-	-
	Aumento	17	73,9	25	100,0
	Igual	-	-	-	-
Lipídios	Redução	5	21,7	4	16,0
	Aumento	18	78,3	21	84,0
	Igual	-	-	-	-
Colesterol	Redução	6	26,1	9	36,0
	Aumento	17	73,9	16	64,0
	Igual	-	-	-	-

Tabela 8. Comparação entre períodos Inicial e Final das variáveis Peso e IMC

Comparação	Inicial		Final		Final - Inicial	T	p
	Média	DP	Média	DP	Diferença Média		
Grupo AGPI-ω3 (n=23)							
Peso	137,65	24,42	137,86	24,29	0,21	2,06	0,053
Circunferência							
Abdominal	145,76	16,02	145,87	15,96	0,11	0,73	0,474
IMC	52,53	8,26	52,62	8,25	0,09	2,32	0,030
Grupo Placebo (n=25)							
Peso	123,27	19,24	123,29	19,36	0,02	0,29	0,772
Circunferência							
Abdominal	139,20	15,25	139,64	16,00	0,44	0,98	0,338
IMC	47,25	7,26	47,26	7,30	0,01	0,24	0,813

*DP = Desvio-padrão

Através dos resultados do teste de comparações *t-student* verifica-se que existe diferença significativa entre os valores Inicial e Final nas seguintes variáveis:

- **Grupo AGPI- ω 3:** a variável IMC apresentou um aumento significativo no período Final;
- **Grupo Placebo:** nenhuma das variáveis apresentou diferença significativa Inicial X Final.

Embora as diferenças das médias sejam mínimas, pode-se observar que grande parte dos pacientes (70%) do grupo ômega teve um aumento do IMC no final, por isso esse resultado foi significativo.

Tabela 9. Comparação entre períodos Inicial e Final das variáveis colesterol, HDL, LDL, TRG, PCR e GLC

Comparação	Inicial		Final		Final - Inicial		T	p
	Média	DP	Média	DP	Diferença Média			
Grupo AGPI-ω3 (n=25)								
Colesterol	211,17	37,65	192,62	38,52	-18,55	6,89	0,001	
HDL	45,09	7,53	46,48	8,51	1,39	-1,98	0,061	
LDL	102,03	32,71	91,57	29,43	-10,46	10,19	0,001	
TRG	194,48	76,06	161,43	52,47	-33,04	3,94	0,001	
PCR	2,39	1,25	1,48	0,79	-0,91	5,48	0,001	
GLC	106,48	10,90	97,61	9,97	-8,87	5,69	0,001	
Grupo Placebo (n=25)								
Colesterol	205,60	29,06	206,36	28,55	0,76	-0,37	0,718	
HDL	43,56	6,47	43,80	6,47	0,24	-1,36	0,185	
LDL	109,48	9,64	113,88	11,75	4,40	-3,71	0,001	
TRG	194,04	66,06	186,20	62,04	-7,84	1,06	0,301	
PCR	1,74	0,74	1,79	0,76	0,05	-3,74	0,001	
GLC	108,00	11,50	108,52	12,47	0,52	-0,73	0,472	

*DP = Desvio-padrão

Através dos resultados do teste de comparações *t-student* verifica-se que existe diferença significativa entre os valores Inicial e Final nas seguintes variáveis:

- **Grupo AGPI- ω 3:** as variáveis colesterol, LDL, TRG, PCR e GLC apresentaram uma redução significativa no período Final;
- **Grupo Placebo:** as variáveis colesterol, LDL e PCR apresentaram um aumento significativo no período Final.

Tabela 10. Comparação da diferença (Final – Inicial) das variáveis calorias, carboidratos, proteínas, lipídios e colesterol dieta.

Variável	Diferença (Final - Inicial)				p
	AGPI- ω 3: (n=23)		Placebo (n=25)		
	Média	DP	Média	DP	
Calorias	5,81	30,24	3,23	6,14	0,869
Carboidrato Percentual	-0,25	1,04	-0,43	0,99	0,642
Proteína Percentual	-0,04	0,91	0,69	0,42	0,002
Lipídios Percentual	0,20	0,62	0,59	0,87	0,087
Colesterol Dieta	0,29	0,80	-0,50	4,95	0,483

*DP = Desvio-padrão

Através dos resultados do teste não paramétrico de *Mann-Whitney* verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos apenas na variável Proteína Percentual, onde observa-se uma diferença (Final – Inicial) inferior para o grupo AGPI- ω 3 (ou seja, esse grupo teve uma redução maior na Proteína no período final (p=0,002)).

Tabela 11. Comparação da diferença (Final – Inicial) das variáveis peso e IMC

Variável	Diferença (Final - Inicial)				p
	AGPI- ω 3 (n=23)		Placebo (n=25)		
	Média	DP	Média	DP	
Peso	0,21	0,48	0,02	0,41	0,453
Circunferência Abdominal	0,11	0,74	0,44	2,25	0,183
IMC	0,09	0,18	0,01	0,17	0,105

*DP = Desvio-padrão

Através dos resultados do teste não paramétrico de *Mann-Whitney* verifica-se que não existe diferença significativa entre os grupos para as variáveis: Diferença do peso, circunferência abdominal e IMC (Final – Inicial)

Tabela 12. Comparação da diferença (Final – Inicial) das variáveis colesterol, HDL, LDL, TRG, PCR e GLC

Variável	Diferença (Final - Inicial)				p
	AGPI- ω 3 (n=23)		Placebo (n=25)		
	Média	DP	Média	DP	
Colesterol	-18,55	12,91	0,76	10,39	0,001
HDL	1,39	3,37	0,24	0,88	0,318
LDL	-10,46	4,92	4,40	5,93	0,001
TRG	-33,04	40,24	-7,84	37,11	0,001
PCR	-0,91	0,79	0,05	0,07	0,001
GLC	-8,87	7,48	0,52	3,56	0,001

*DP = Desvio-padrão

Através dos resultados do teste não paramétrico de *Mann-Whitney* verifica-se que existe diferença significativa entre os grupos para as variáveis colesterol, LDL, TRG, PCR, GLC, onde se observa uma diferença (Final – Inicial) inferior para o grupo ômega 3 (ou seja, esse grupo teve uma redução maior na Proteína C no período final).

INTERPRETAÇÃO COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON (r)

Tabela 15. Resultados da Análise de Correlação entre as medidas com o IMC: Grupo Ômega 3

Correlação	IMC Inicial		IMC Final	
	R	p	R	p
Calorias Final	0,156	0,478	0,155	0,480
Carboidrato Percentual Final	-0,186	0,396	-0,179	0,413
Proteína Percentual Final	0,062	0,778	0,069	0,754
Lipídios Percentual Final	0,172	0,433	0,165	0,453
Carboidrato Gramas Final	0,048	0,826	0,050	0,820
Proteína Gramas Final	0,227	0,298	0,227	0,297
Lipídios Gramas Final	0,233	0,284	0,228	0,296
Colesterol Final	0,237	0,276	0,235	0,280
Colesterol Final	-0,100	0,649	-0,095	0,665
HDL Final	0,176	0,421	0,178	0,417
LDL Final	0,115	0,600	0,122	0,578
TRG Final	-0,126	0,566	-0,128	0,561
PCR Final	0,233	0,285	0,231	0,289
GLC Final	0,101	0,646	0,104	0,637

Tabela16. Resultados da Análise de Correlação entre as medidas com o IMC:
Grupo Placebo

Correlação	IMC Inicial		IMC Final	
	R	p	R	p
Calorias Final	-0,109	0,604	-0,103	0,622
Carboidrato Percentual Final	0,333	0,104	0,331	0,106
Proteína Percentual Final	0,155	0,459	0,149	0,477
Lipídios Percentual Final	-0,326	0,112	-0,321	0,118
Carboidrato Gramas Final	-0,002	0,993	0,003	0,990
Proteína Gramas Final	-0,051	0,810	-0,046	0,826
Lipídios Gramas Final	-0,257	0,215	-0,251	0,227
Colesterol Final	0,237	0,254	0,247	0,233
Colesterol Final	-0,140	0,504	-0,140	0,506
HDL Final	-0,119	0,570	-0,112	0,595
LDL Final	-0,020	0,924	-0,030	0,886
TRG Final	0,245	0,239	0,259	0,212
PCR Final	0,253	0,223	0,253	0,221
GLC Final	0,151	0,471	0,158	0,451

Através dos resultados da Análise de Correlação verifica-se que nenhuma das variáveis acima correlacionadas com o IMC inicial e final nas tabelas 14 e 15 tiveram resultados significativos.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo tivemos muito mais mulheres do que homens, perfazendo um total de 93,8% de mulheres e 6,3% de homens. O grau de sedentarismo é bem elevado, 85,4 %.

Em estudo realizado com mulheres obesas em Fortaleza, constatou-se sedentarismo de 87,1%, dados similares aos deste estudo (OLIVEIRA, 2008).

Em relação ao alcoolismo e tabagismo, é importante lembrar que os pacientes devem deixar de fumar e beber quando entram como pacientes indicados para a cirurgia bariátrica. Porém, os pacientes que declararam que eram fumantes manifestaram que estavam tentando parar de fumar, e nenhum paciente da amostra declarou alcoolismo. A prevalência do hábito de fumar foi muito baixa, e alcoolismo, inexistente na amostra observada. Esses resultados são semelhantes aos encontrados em outros estudos brasileiros (MONTILLA et al,2003).

Em relação à ingestão alimentar, a aplicação do recordatório 24 antes e após a ingestão do AGPI- ω 3 e placebo pode ter sido um fator limitante. É difícil fazer um controle da dieta, mesmo que todos os pacientes sejam orientados pela nutricionista do Centro de Obesidade Mórbida a seguir uma dieta saudável. No grupo ômega não tivemos nenhuma diferença nos percentuais de carboidratos, proteínas e lipídios bem como no colesterol da dieta, enquanto no grupo placebo tivemos alterações. As variáveis Calorias, Proteína Percentual e Lipídios percentual tiveram um aumento significativo no período Final, já a variável Carboidrato Percentual apresentou uma redução significativa no período final, por mais que os valores sejam extremamente pequenos. Todos esses pacientes também estão participando do grupo do Centro de Obesidade, tendo acompanhamento com clínico, endocrinologista, nutricionista, psicólogo, ou seja, com uma equipe multidisciplinar. Os encontros são realizados nas sextas-feiras, e é sabido que o período que precede a cirurgia pode gerar grande ansiedade. O desvio- padrão das calorias é bastante alto, uma vez que nossos pacientes são obesos mórbidos.

Em relação ao peso, podemos observar que desde o início da pesquisa os dois grupos eram diferentes. No grupo placebo os pacientes eram mais pesados, porém, em relação ao grupo AGPI- ω 3, os pacientes tiveram um aumento de peso, embora esse aumento seja pequeno, 0,21kg, mas significativa e conseqüentemente o IMC aumentou e foi significativo em relação ao início e final do experimento. Quando analisados os valores entre os dois grupos, esse aumento de peso não foi significativo. O fato desses pacientes estarem num período que antecede a cirurgia bariátrica pode ser um fator determinante para esse aumento de peso nos dois grupos.

Tem sido postulado que dietas ricas em AGPI- ω 3 podem diminuir a síntese de lipídeos e auxiliar em tratamentos para redução de gordura corporal ou obesidade (SAMPATH et al, 2005). AGPI- ω 3

Em um estudo experimental feito por Venkatraman e col. (1998) foi observada uma redução significativa de peso em ratos submetidos a dieta rica em AGPI- ω 3. Em seres humanos ainda não foram realizados estudos específicos para avaliar a redução de peso, e em todos os realizados até o momento a redução de peso não foi positiva (VENKATRAMAN et al, 1998).

O tecido adiposo e os seus produtos secretados, adipocinas, têm um papel importante no desenvolvimento da obesidade associada às anormalidades metabólicas, incluindo DM2. Por outro lado, a obesidade e suas sequelas metabólicas podem ser neutralizadas através da modulação do metabolismo e as funções secretoras do tecido adiposo. O AGPI- ω 3, ou seja, o DHA (ácido docosahexaenóico; C (22:6 n-3) e EPA (ácido eicosapentaenóico; C (20:5 n-3), exercem inúmeros efeitos benéficos, tais como melhorias no metabolismo lipídico e prevenção da obesidade e diabetes, que são em parte resultado da ação metabólica de n-3 no tecido adiposo. Estudos recentes ressaltam a importância da mitocôndria no tecido adiposo para a manutenção da sensibilidade à insulina sistêmica. Induzindo a biogênese mitocondrial e beta-oxidação, proporcionando perda de peso em indivíduos obesos e diminuição da glicose sanguínea (FLACHS et al, 2009).

As dietas acrescidas de AGPI- ω 3 podem melhorar o perfil lipídico conseqüentemente, reduzir o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (RIVELLESE et al, 2003), e concentrações plasmáticas de TG

(RIVELLESE et al, 2003). Em relação às concentrações plasmáticas de CT no presente estudo, foi observada uma diminuição na concentração de CT ($p=0,001$) em relação ao início e final e entre os dois grupos se manteve essa redução (Tabela 7 e Tabela 14). Ressalta-se que as reduções nas concentrações plasmáticas de CT apresentaram-se também no estudo de Morvan e col (2002).

Quando realizadas as comparações entre os dois grupos, podemos observar que houve uma diferença significativa no CT, LDL, PCR e glicose, e muito significativa nos triglicerídeos. Em relação ao HDL, quando analisado separadamente, em relação ao início e fim do experimento no grupo que ingeriu o ômega 3, podemos observar um aumento não significativo; mas quando comparados os dois grupos, percebemos que esse aumento não foi significativo ($p=0,318$).

No presente estudo tivemos uma redução de triglicerídeos de 33%, conforme a Tabela 8., Jorge e col. (1997) observaram uma redução de 91% na concentração de TG plasmático de coelhos hipercolesterolêmicos suplementados com 3g de AGPI- ω 3, por 15 dias, comparados àqueles não suplementados (MORVAN et al, 2002). Embora seja um estudo experimental em animais, os valores condizem com os achados do nosso estudo. Alguns autores sugerem que a redução das concentrações plasmáticas de TG têm efeito dose-dependente de AGPI- ω 3, no qual indivíduos hipertrigliceridêmicos foram submetidos ao consumo diário de 15ml de óleo de peixe contendo 4,5g de AGPI- ω 3, ou 25ml de óleo de peixe com 7,5g de ω 3 ou 40ml de óleo de peixe com 12g de AGPI- ω 3 (ROBINSON, 2007). Foram observadas reduções nas concentrações plasmáticas de TG de 63% com a dose de 4,5g, 74% com a dose de 7,5g e 91% com a dose de 12g de AGPI- ω 3/dia. Entretanto, a dose de 12g de AGPI- ω 3/dia foi capaz de aumentar o tempo de sangramento nesses pacientes, além de ser considerada uma dose de difícil administração diária pela grande quantidade de óleo. A dose de 4,5g de AGPI- ω 3 poderia ser facilmente atingida com o consumo de 250g de peixe rico em AGPI- ω 3, além de poder demonstrar resultado significativo na redução das concentrações de TG. Hipóteses sobre o mecanismo pelo qual os AGPI- ω 3 são responsáveis pela diminuição das concentrações de CT estão sendo consideradas no

sentido de os AGPI- ω 3 serem responsáveis pelo aumento da excreção de colesterol sob a forma de ácidos biliares, redistribuindo dessa forma as concentrações no soro e nos tecidos, ou pelo aumento de receptores de LDL no fígado, levando a uma diminuição na sua concentração plasmática (MORVAN et al, 2002).

Também é sugerido que os AGPI- ω 3 são capazes de inibir a síntese de TG no fígado (MORVAN et al, 2002) e/ou acelerar o catabolismo de VLDL e quilomícrons pelo aumento da atividade da enzima lípase lipoprotéica (LPL) (HARRIS et al, 1990), o que poderia resultar numa menor concentração plasmática de TG, principalmente no estado pós-prandial. Outra hipótese está relacionada à ApoB100, uma partícula que serve como porção ligante para o receptor das lipoproteínas, e está intimamente relacionada com a síntese endógena de VLDL (PANE t al, 2004). Foi proposto que os AGPI- ω 3 são capazes de estimular uma nova via de degradação da ApoB100 por meio da elevação da recaptação dessa lipoproteína pelo fígado. Esse mecanismo parece requerer um aumento da peroxidação lipídica, uma vez que, conforme observaram os autores, a adição de antioxidante (vitamina E) ao tratamento com ω 3 resultou na diminuição da peroxidação lipídica, assim como na menor degradação da ApoB100 recém-sintetizada. Por outro lado, existem fortes evidências de que o aumento do estresse oxidativo pode aumentar e levar a uma maior concentração de LDL oxidada, propiciando uma possível evolução da aterosclerose (MORVAN et al, 2002).

Em um estudo realizado em 2008 com 22 sujeitos, que foram classificados com SM pelos critérios de ATP III, estes receberam 1,5g de ômega-3 EPA e DHA durante 1 mês. O grupo-controle foi composto de 10 pacientes. Foram verificados antes e após a ingestão do AGPI- ω 3 dosagem de TG e PCR-us. A terapia com ômega 3 resultou numa diminuição significativa dos TG séricos de $3,04 \pm 0,39$ - $1,91 \pm 0,15$ mmol / l (-37,2%). No nosso estudo o tempo de uso de ômega 3 foi o dobro e a quantidade também foi bem maior, totalizando um valor de 100% de redução de triglicerídeos em nossos pacientes obesos mórbidos.

No mesmo estudo, em 2008, com o uso do ômega 3, houve uma diminuição nos níveis de proteína C-reativa, que diminuíram 40,7% (JUTURU,

2008). Essas alterações estavam ausentes nos pacientes de controle. No presente estudo tivemos uma redução da proteína C reativa em 95,7%, sendo 0,91mg/l a diferença e $P > 0,001$.

Em relação à PCR, podemos observar uma redução significativa no grupo que ingeriu o ômega 3 em relação às fases inicial e final do uso de ômega 3 e quando comparado ao grupo placebo.

Em relação ao grupo placebo, houve um aumento; embora baixo, 0,05mg/l, foi considerável.

No nosso estudo, em relação ao aumento do HDL colesterol, analisando a fase inicial e final, podemos observar que houve um aumento, embora não significativo, $p = 0,060$, e entre os dois grupos não houve diferença significativa; conforme a IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção de aterosclerose, que indica o uso de AGPI- $\omega 3$ para o tratamento de hipertrigliceridemia e leve aumento do HDL (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007).⁶⁷

No grande estudo *JELIS*, de 2009, no Japão, foi realizado um ensaio clínico de grande escala para verificar o efeito do AGPI- $\omega 3$ em (DAC) em pacientes hipercolesterolêmicos. Fizeram parte do estudo pacientes em uso e sem uso de estatina, mas sem evidência de DAC ($n = 14.981$); foram aleatoriamente designados para um grupo AGPI- $\omega 3$ ($n = 7503$) ou ao grupo controle ($n = 7478$). As relações entre o incidente de CAD, o número de fatores de risco para DAC (hipercolesterolemia, obesidade, TG, LDL, HDL, DM2 e HAS) com o tratamento do AGPI- $\omega 3$ foram estudadas; os resultados apontaram que o grupo-controle teve um aumento da incidência de CAD, e o grupo que utilizou o AGPI- $\omega 3$ teve menor incidência de CAD, independentemente do número de fatores de risco. E houve uma diminuição no TG e aumento nos níveis de HDL-C $P > 0,043$ (FLACHS et al, 2009).

Embora tenhamos tido um pequeno aumento, não significativo, entre o HDL em relação ao período inicial e final com a ingestão do AGPI- $\omega 3$, alguns indivíduos que mantiveram, reduziram e outros aumentaram o HDL, não ficando bem estabelecido se realmente foi pela ingestão do AGPI- $\omega 3$.

Os pacientes obesos mórbidos do presente estudo estavam apresentando RI segundo critérios da *American Diet Association*, 2009, a média da glicose em jejum é 100 a 126mg dl. Após o uso do AGPI- ω 3, os pacientes tiveram uma redução de -8,73 mg /dl de glicose, média que ficou 97,61 mg/dl, permanecendo dentro dos critérios de normalidade, apresentando menos risco para uma cirurgia. Entre o os valores de glicemia inicial e final houve uma diferença significativa de $P = 0,0001$.

Em estudo randomizado controlado com placebo, envolvendo 72 pacientes, num período de 3 meses, com a utilização de 5,7 g de ácido oléico e 0,2 g AGPI- ω 3 misturados ao leite de vaca houve uma diminuição no CT (-6,2%, $P = 0,006$), LDL (-7,5%, $P = 0,032$), de TG -13,3%, $P = 0,016$, glicose (-5,3%, $P = 0,013$). A suplementação reduziu TG, CT e LDL, glicose. O leite com adição de AGPI- ω 3 foi bem tolerado pelos indivíduos (BENITO et al, 2006; KELLEY et al, 2009).

No presente estudo, apesar de somente 2 indivíduos desistirem efetivamente por não tolerarem o AGPI- ω 3, todos os demais relataram o gosto de peixe na boca e desconforto abdominal, bem como frequentes náuseas após a ingestão.

6 CONCLUSÃO

A suplementação com AGPI- ω 3, por 8 semanas, em pacientes obesos mórbidos melhorou o perfil lipídico (reduzindo colesterol total, LDL, glicose e proteína C reativa). Em relação ao HDL houve um aumento, porém não significativo.

Embora existam fatores limitantes no controle da dieta, podemos observar nos resultados que o AGPI- ω 3 foi eficaz e auxiliou os obesos mórbidos a melhorar suas condições clínicas para a cirurgia bariátrica.

7 REFERÊNCIAS

AZEVEDO, RB et al. Controle da resposta inflamatória por ácidos graxos. **Manole**, p. 379-392, 2002.

BENITO, P et al. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. **Clin Nutr.**, v. 25, n. 4, p. 581-7, Aug, 2006.

BRAY, GA. Risks of obesity. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v. 32, p. 787-804, 2003.

CABRAL MD. **Tratamento clínico da obesidade Mórbida**. In: Garrido Jr AB ed. Cirurgia da Obesidade. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. p. 35-44.

CABRAL, L et al. Vulnerabilidade da doença aterosclerótica de carótidas: do laboratório à sala de cirurgia – Parte 2. **Braz J Cardiovasc Surg**, v. 21, n. 3, p. 241-254, 2006.

CAMPOS, F G et al. A imunonutrição em colite experimental: efeitos benéficos dos ácidos graxos omega-3. **Arq Gastroenterol**, v. 39, n. 1, p.48-54, 2002.

CARNEIRO, G; FARIA, NA; RIBEIRO FILHO, FF et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. **Rev Assoc Med Brás**, v. 49, n. 3, p. 306-11, 2003.

CARVAJAL, O. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipidic profile of healthy Mexican volunteers. **Salud Publica Mex**, v. 39, p. 221-224, 1997.

CLARKE, J. et al. Supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids worsens forelimb motor function after intracerebral hemorrhage in rats. **Exp Neurol**, v. 191, p. 119-127, 2005.

COSTA, LA; CANANI, LH; LISBÔA, HR et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. **Diabet Med.**, v. 21, p. 252-255, 2004.

COUTINHO, WF; BENCHIMOL, AK. **Obesidade mórbida e afecções associadas**. In: Garrido Jr AB ed. Cirurgia da Obesidade. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. p. 13.

CRESPO, J; FERNÁNDEZ-GIL, P; HERNEANDEZ-GUERRA, M et al. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis? **Obes Surg**, v. 11, n.3, p. 254-257, 2001.

DEL GAUDIO A, BOSCHI L, DEL GAUDIO GA, et al. Liver damage in obese patients. **Obes Surg**, v. 12, n. 6, p.802-804, 2002.

Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Substances affirmed as Generally Recognized As Safe: menhaden oil. (Disponível em: <www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05-5641.htm>. Acessado em 30 jul. 2009).

DJOUSSE, L; ARNETT, DK; PANKOW, JS et al. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. **Hypertension RC**, v. 45, p. 368-373, 2005.

Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. **JAMA**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

FILOZOF, C; GONZALEZ, C; SEREDAY, M et al. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. **Obesity reviews**; v. 2, p.99-106, 2001.

FLACHS, P; ROSSMEISL, M; BRYHN, M et al. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. **Clin Sci (Lond)**, v. 116, n. 1, p.1-16, Jan, 2009.

FLEGAL, KM; CAROLL, MD; ODGEN, CL et al. Prevalence and trends in obesity among USA adults, 1999-2000. **JAMA**, v. 288, p. 1723-1727, 2002.

FORD, ES; GILES, WH; DIETZ, WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-359, 2002.

GRECO, AV; MINGRONE, G; GIANCATERINI, A et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. **Diabetes**, v. 51, n.1, p. 144 -151, 2007.

HALPERN, A; MANCINI, MC; SUPLICY, H et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 5, n. 3, p.180-188, 2003.

HARRIS, SH et al. Fish oils in hypertriglyceridemia: a dose-response study. **Am J Clin Nutr**, v. 51, p. 399-406, 1990.

HERRERA, MF; LOZANO-SALAZAR, R; BARRANCO, JG et al. **Diseases and problems secondary to massive obesity**. In: Mervin Dietel, Update: Surgery for the morbidly obese patient, Toronto, Canada: Ed: FD-Communications, 2000. p. 55-62.

HOLT, RI. International Diabetes Federation Re-defines the Metabolic Syndrome. **Diabetes Obes Metab**, v. 7, p. 618- 620, 2005.

HU, FB; MASON, JE; STAMPFER, MJ et al. Diet, life style, and the risk of type 2 diabetes in women. **N Engl J Med**, v. 345, n.11, p. 790-797, 2001.

HUBERT, HB; FEINLEIB, M; MCNAMARA, PM et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Hearth Study. **Circulation**, v. 67, p. 968-977, 1983.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol.**, v. 84, p.01-28, 2005.

- IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 88, s.1, São Paulo, Abr, 2007.
- JUTURU V. Omega-3 fatty acids and the cardiometabolic syndrome. **J Cardiometab Syndr.**, v. 3, n. 4, p. 244-253, 2008.
- KAHN, R; BUSE, J; FERRANNINI, E et al. The Metabolic Syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, p.2289-2304, 2005.
- KELLEY, DS; SIEGEL, D; FEDOR, DM et al. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. **J Nutr.** v.139, n.3, p.495-501, Mar, 2009. Epub 2009 Jan 21.
- KENCHIAH, S; EVANS, JC; LEVY, D et al. Obesity and the risk of heart failure. **N Engl J Med**, v. 347, p. 305-313, 2002.
- KO, CW; LEE, SP. **Obesity and gallbladder disease**. In: Bray GA, Bouchard C, (eds.) Handbook of obesity. New York: Marcel Decker, 2003.
- LAVIE, Carl J.; MILANI, Richard V. Obesity and cardiovascular disease: the hippocrates paradox? **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 42, p. 677-679, 2003.
- LEITE, MAM; RODRIGUES, MPF. **Procedimentos Cirúrgicos – Introdução Histórica**. In: Garrido Jr AB ed. Cirurgia da Obesidade. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. p. 141-148.
- LEMAITRE et al. Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the cardiovascular health study. **Am J Clin Nutr**, v.77, p.319-325, 2008.
- LIMA, F et al. Ácidos graxos e doenças cardiovasculares: uma revisão. **Rev Nutr**, Campinas, v. 13, n 2, p. 73-80, 2000.

MATAIX, J. **Lipiodos alimentarios**. In: MATAIX, J.; GIL, A. Libro blanco de los Omega-3. Instituto Omega-3: Madrid, 2002. p. 14-32.

MCNULTY, SJ; UR, E; WILLIAMS, G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. **Diabetes Care**, v. 26, p. 125-131, 2003.

MONTILLA, RNG; MARUCCI, MFN; ALDRIGHI, JM. Avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar de mulheres no climatério. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 49, n.1, p.91-95, 2003.

MORETTO, M; KUPSKI, C; MOTTIM, CC et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and relationship to body mass index and co-morbidities. **Obes Surg**, n. 13, v. 4, p. 622-624, 2003.

MORVAN, V et al. Increase liver uptake of HDL-cholesterol in mice. **Lipids**, v. 37, n. 8, p. 767-772, 2002.

MORVARID K et al. Treatment for 2 mo with n-3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study, **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, n. 6, 1670-1679, December 2007.

MOTTIM, CC; PADOIN, AV; SCHROER, CE et al. Behavior of type 2 Diabetes Mellitus in morbid obese patients submitted to gastric bypass. **Obes Surg**, v. 18, p. 179-181, 2008.

National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998:1-228.

O'CONNELL, TL. An Overview of Obesity and Weight Loss Surgery. **Clinical Diabetes**, v. 22, n. 3, p. 115-120, 2008.

OLIVEIRA, TR. Fatores associados à dislipidemia na pós-menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n.12, Rio de Janeiro, 2008.

PAN, M. et al. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. **J Clin Invest**, v.113, n.9, p.1277-1287, 2004.

PARK, Y; HARRIS, WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. **J Lipid Res**, 2003, v. 44, p. 455- 463.

PINKNEY, JH; SJÖSTRÖM, CD; GALE, EAM. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? **Lancet**, v. 357, p.1357-1359, 2001.

PUGLIA, C. Indicações para o Tratamento Cirúrgico da Obesidade. **Rev Assoc Med Brás**, v. 50, n.2, p. 109-126, 2004.

QUILES, JL et al. Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interactions on blood lipids in the rat. **Nutrition**, v. 19, p. 363-368, 2003.

RAVUSSIN, E. Energy metabolism in obesity. Studies in Pima indians. **Diabetes Care**, v. 16, p.232-238, 1993.

RICCARDI, G; GIACCO, R; RIVELLESE, AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. **Clin. Nutr.**, v. 23, p.447-456, 2004.doi:10.1016/j.clnu.

RIVELLESE, A A et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post prandial lipid metabolism in healthy subjects. **Atherosclerosis**, v. 167, p. 149-158, 2003.

ROBINSON, Lindsay E. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, v. 32, p. 1008–1024, 2007.

SAMPATH, H; AND NTAMBI, JM Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. **Annu. Rev Nutr.**, v. 25, p. 317–340, 2005.

SCHAUER, PR; IKRAMUDDIN, S. Laparoscopic surgery for morbid obesity. **Surg Clin N Am**, v. 81, p. 1145-79, 2001.

SCHMIDT et al. Marine n-3 fatty acids: basic features and background. **Lipids**, v. 36, s.1, p. S65-S68, 2001.

SJÖSTRÖM, L; LINDROOS, AK; PELTONEN, M et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk factors 10 years after Bariatric Surgery. **N Engl J Med**, v. 351, n.26, p. 2683-2693, 2004.

SJÖSTRÖM, CD; PELTONEN, M; SJÖSTRÖM, L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: The Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. **Obes Res**, v. 9, n. 3, p. 188-196, 2001.

STOCKER DJ. Management of the bariatric surgery patient. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v. 32, n. 437-57, 2003.

The IDF consensus world definition of the metabolic syndrome. Disponível em: < http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metas_def_final.pdf>. Acessado em: 23 jul. de 2009.

TRUMBO, P et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. **JAMA**, v.102, n.11, p.1621-1630, 2002.

VASIL'EV, AP; STREL'TSOVA, NN; SEKISOVA, MA. Effect of omega-3 fatty acids on the serum lipid profile and microcirculation in patients with metabolic syndrome and hypertensive disease. **Klin Med (Mosk)**. 2009;87(4):37-41.

VENKATRAMAN, JT et al. Effects of dietary n-6 and n-3 lipids on antioxidant defense system in livers of exercised rats. **J Am Coll Nutr**, v. 17, n. 6, p. 586-594, 1998.

WARDLE, J; CARNELL, S; HAWORTH, CM. Plomin Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. **Am J Clin Nutr**, v.87, p. 398-404, 2008.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:1-253.

ANEXOS

ANEXO A – ARTIGO

The effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids (*eicosapentaenoic acid* and *docosahexanoic acid*) on morbidly obese patients and with metabolic syndrome

Simone Morelo Dal Bosco¹

Cláudio Corá Mottin²

1 Department of Nutrition, Ph.D. Candidate in Health Sciences at the (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS)

2 Department of Obesity Surgery – Center for Morbid Obesity at São Lucas Hospital (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS), Porto Alegre, Brazil

Abstract

Introduction

Surgical treatment of obesity may result in weight loss and also better health conditions for the individual. Providing nutritional supplements is important to help improve these individuals' health conditions, so that they can undergo a bariatric surgery in a more stable condition, especially concerning metabolism.

The objective of this study is to assess the effect of the ω -3 polyunsaturated fatty acid in fish oil capsules in morbidly obese patients with metabolic syndrome with an indication for bariatric surgery. **Methods:** It consists of a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial, involving morbidly obese patients of the Center for Morbid Obesity at São Lucas Hospital (PUCRS) – The patients were divided in two groups, ω -3 group and the placebo group, which received paraffin oil over a period of 8 weeks. **Results:** A total of 48 patients, morbidly obese, with metabolic syndrome and an indication for bariatric surgery were recruited; 25 individuals took paraffin oil, and 23 individuals took 3g of ω -3 a day. In the ω -3 group the average age was 43.65 ± 10.25 years, and in the placebo group it was 40.76 ± 11.24 years $P < 0.358$. The patients of the ω -3 group had a significant reduction of triglycerides ($p < 0.0001$), total cholesterol (0.000), LDL ($p < 0.001$), and protein C ($p < 0.0001$), e glucose ($p < 0.0001$).

Conclusion: Ingesting ω -3 polyunsaturated fatty acids is efficient to regulate metabolic indexes in morbidly obese patients.

Introduction

Obesity is a multifactorial disease. Genetic, environmental, behavioral and hormonal factors may be involved in varied degrees. It is a severe condition, very often associated to high blood pressure, Type 2 diabetes, atherosclerosis, and other diseases, and it should be addressed with the same seriousness and determination as those aforementioned diseases [1].

Conventional treatments with diet, exercise, behavioral changes and, sometimes, medication should always be the first alternative, but the results with obese patients in degree III are still very frustrating. Over 90% of the patients cannot reach or maintain a 5-10% reduction of body weight for longer than 5 years [2,3].

In the United States, obesity has reached dramatic proportions in the end of the nineties. Currently, overweight prevalence ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) is 70% for men and 66.1% for women, and obesity ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) is 28.8% for men and 37.8% for adult women. Degree III obesity ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) affects 4.7% of the population, which is scary due to the limitations these patients present and the huge costs of this disease to society [4]. In several European, Asian and South-American countries this same pattern of obesity prevalence increase has been observed in the last three decades [5].

Degree III obesity is frequently associated with comorbidities related to mechanical or metabolic/hormonal problems as a consequence of high overweight. Also known as morbid obesity, degree II obesity is so called because it leads to a significant increase of morbidity and mortality. Schauer et al. [6,7] have found comorbidities in patients at pre-surgical evaluation for bariatric surgery [6,8]. Individuals with BMI 30 kg/m^2 have a 50-100% increase

of mortality risk due to all causes, mainly cardiovascular ones if compared to individuals with BMI 18.5-25 kg/m². This increase in mortality occurs exponentially, as the BMI increases, and reaches levels 4 times higher than those starting from degree III obesity (BMI 40kg/m²) [8].

Diseases associated with obesity can be divided in two categories. The first one refers to diseases resulting from overweight, which include arthropaties, sleep apnea, dilated cardiomyopathy, and the social stigma of serious obesity. The second category refers to diseases resulting from metabolic changes associated with the excess of body fat, which include metabolic syndrome, Type 2 diabetes mellitus (T2D), systemic arterial hypertension (SAH), dyslipidemias, cholelithiasis, cardiovascular diseases, and some kinds of cancer [1]. The mechanisms that lead to the development of these comorbidities in degree III obesity are similar to those of degree I and II, but they are more frequent and tend to emerge as more serious clinically. The higher the overweight, the more prevalent and serious the comorbidities, mainly those secondary to load increase.

Bariatric surgery [Greek *baros* weight + *iatrikos* of healing] has been studied and applied as a tool for the treatment of degree III obesity. Since then many techniques have been tested, some improved, while others were completely abandoned due to serious complications. The first surgical procedures were based on the observation that patients submitted to resection of large areas of the small intestine presented an important malabsorption of nutrients, and consequent high weight reduction. [9]

T2D is so strongly associated to obesity that around 60-90% of the patients with T2D present some degree of overweight [1, 10]. The risk to develop T2D

increases with time, degree of obesity and type of distribution of body fat, especially when fat deposition is central, centripetal or androgenic. The *Nurse's Health Study* demonstrated that obesity is the highest isolated risk of developing T2D, even increasing up to 20.1 times in the group of obese or overweight women [11]. Weight gain seems to precede the emergence of T2D [12]. One of the big dilemmas is that a large amount of the therapeutic arsenal we have, such as insulines and sulphonylureas may aggravate weight gain in these patients. Recent studies show that in obese and diabetic patients, mainly those with degree II or III obesity, the main objective of the treatment should be focused on weight reduction, with consequent global improvement of the clinical picture presented. In this case results tend to be better in the long term than when the focus is only on hyperglycemia control. [13,14,15].

Bariatric surgery, especially with mixed techniques, with dietary restriction, intestinal bypass and malabsorption have dramatic effects on the control of T2D, with a remarkable reduction of glucose levels and glycated hemoglobin, and often with complete reversion to normal glycemic levels with no need of medication even before weight reduction [16,17].

The bariatric surgery has such positive and long-lasting effects on the control of T2D that some authors already suggest that in diabetic patients with BMI < 35 kg/m² the surgery may also be a good solution to prevent complication in the long term that a patient with hard-to-control T2D is likely to present [18]. These opinions are based on the results obtained with morbidly obese diabetic patients, but there is still no approval or change of criteria for a surgical indication. There is still a lack of comparative studies on risks and benefits with

obese diabetic persons under conventional treatment with antidiabetic diet and medication, and patients submitted to bariatric surgery [18,19].

Overweight and obesity evaluated as isolated factors are possibly responsible for 78% of systemic arterial hypertension (SAH) in men, and 65% in women, according to the *Framingham* study [20]. The study carried out by Carneiro et al. showed a prevalence of SAH in 23% of overweight patients, and in 67% of morbidly obese ones [21]. Considering that for every reduction of 1mm Hg in diastolic pressure there is a decrease of 2 to 3% of risk of acute myocardial infarctation (AMI), weight loss is associated with a drastic reduction of risks of cardiovascular events in this population.

Cholelithiasis is more frequent in the obese population, and may happen to up to 45% of degree III obese persons [22]. It is important to highlight that during the fast, remarkable weight reduction in the postoperative of bariatric surgery or in very low calorie diets, gallstones or biliary sludge very frequently appear [22].

Hepatic steatosis and *non*-alcoholic steatohepatitis (NASH) have extremely high prevalence in morbidly obese persons, happening to 60-90% of these patients according to biopsy data [23]. Hepatic fat increase reflects the increase of very low density lipoprotein (VLDL) production associated with hyperinsulinemia resulting from triglycerides turnover [1]. Hepatic steatosis was observed in 83.1% of patients submitted to hepatic biopsy in the transoperative during bariatric surgery at the Center of Morbid Obesity at São Lucas Hospital (PUCRS), and 2.6% already presented NASH [24]. In a study carried out at the University of Bologna, Italy [25], the prevalence obtained in biopsy was 77.3% of steatosis, 6% NASH, and 2.3% cirrhosis. NASH is characterized by an

excess of fat in hepatocytes with or without fibrosis, and is likely to be revertible or progress to become a chronic hepatic lesion, and even cirrhosis [26].

The classification accepted by the American Society for Bariatric Surgery and the International Federation for the Surgery of Obesity divides obesity in six levels: overweight (27 to 30 Kg/m²), moderate obesity (30 to 35 Kg/m²), serious obesity (35 to 40 Kg/m²), morbid (40 to 50 Kg/m²), superobesity (50 to 60 Kg/m²), and super-superobesity (over 60 Kg/m²).

Metabolic syndrome (MS) is an inflammatory process represented by a group of cardiovascular risk factors related to central fat deposition and to resistance to insulin. These risk factors include dyslipidemia.

The ω -3 polyunsaturated fatty acid may help morbidly obese patients with an indication for bariatric surgery to improve their general health state, minimizing complications in pre- and postoperative periods, and having a better recovery.

It is well-known that the dietary increase of ω -3 polyunsaturated fatty acids (*eicosapentaenoic* and *docosahexanoic acids*) improves cardiovascular risk factors, including isolated components of the MS such as hypertension, insulin sensitivity, and blood lipid levels.

As for blood lipids, there are studies and criticism reporting that ω -3 polyunsaturated fatty acids have effects in the reduction of triglycerides, as the improvement of the lipid profile in general, such as increasing circulation of Apolipoprotein E (ApoE) and High Density Lipoprotein (HDL). [27]

A supplementation with fish oil, rich in ω -3 polyunsaturated fatty acids, has anti-inflammatory effects in both healthy populations and populations with chronic

diseases, and inflammatory conditions such as obesity and metabolic syndrome. Some studies, but not all, have presented beneficial effects of the ω -3 in the improvement of circulation, concentrations of *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF-a), C-reactive protein (CRP), Interleucine-6 (IL-6), adiponectin for healthy individuals with overweight or hypercholesterolemia. [27]

Although very high doses of fish oil, which contains ω -3, are apparently safe, the **Food and Drug Administration** (FDA) recommends for the population of the USA and for the population in general that the dietary supplements do not exceed the limit of a daily consumption of 3g of omega-3 fatty acid, and EPA and DHA are generally seen are safe [28].

Nevertheless caution is needed as to possible side effects of these fatty acids in increasing the bleeding time in the population in general in doses much superior to 3g a day. [28]

Considering the clinical and scientific contexts brought by the aforementioned studies, the objective of this study was to evaluate the effect of ingesting 3g of ω -3 fish oil (1.8g of EPA and 1.2g of DHA) in morbidly obese patients, with MS, and an indication for bariatric surgery, seen at the Center for Morbid Obesity at São Lucas Hospital (PUCRS), Brazil.

Patients and Methods

Population: Morbid obese of both sexes seen at the Center for Morbid Obesity at São Lucas Hospital (PUCRS), candidates to a possible bariatric surgery, Surgery Service of Morbid Obesity seekers.

Criteria for inclusion: Men and women aged between 18-65 years, BMI > 40 kg/m² (or > 35 kg/m² with comorbidities), ambulatory, receiving an oral diet,

with a diagnosis of metabolic syndrome, and who signed a Term of Free and Informed Consent.

Criteria for exclusion: Systemic inflammatory response syndrome, coma or compromised organ, fever or infection foci, cancer with or without chemotherapy and radiotherapy, inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, transplant, trauma, surgery or hospital stay in the past 30 days, use of steroids or non-steroid anti-inflammatory or immunomodulators agents or antibiotics, or those refusing to take part in the study.

Study design: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was carried out. Patients of the Center for Morbid Obesity at São Lucas Hospital (PUCRS) were recruited. Data collection was carried out from March 2008 to February 2009.

Patient groups: A total of 62 patients were recruited; there were two exclusions and, therefore, 52 individuals were randomized, having each group 26 individuals.

Group that took 3g of ω -3: Individuals of both sexes with ages between 18 and 65 years took 3g of omega 3, and 1.8g eicosapentaenoic acid (EPA) and 1.2g docosahexanoic acid (DHA) for 8 weeks.

Placebo group: They received paraffin oil capsules. A nutritional evaluation was performed, a 24-h recordatory was applied to verify macro and micronutrients intake, biochemical evaluation before and after the intervention. Macro and micronutrients were calculated using the *Avanutri 2.0* system.

Clinical history was verified through a questionnaire previously filled out by a physician.

Dietary routine: Patients received 3g/day of *Vitamed*® omega-3 capsules, making up a total calorific value of 60cal/day. The placebo was chosen because its looks and texture are very similar to fish oil, and based on study performed with fish oil and placebo [29]; the total calorific value was 12cal/day.

At the moment of blood collection for biochemical evaluation of total cholesterol (TC), triglycerides, LDL and HDL cholesterol, glucose, and C-reactive protein, the patients of both ω -3 and placebo groups received the capsules to be taken during the two months. The capsules were divided by an external collaborator who did not take part in the assessment of results.

Each participant received 3 capsules a day, totaling 180 capsules in both groups. The participants were oriented to mix them with warm or cold beverages (milk, juice) or, preferably, take them with meals (fish, meat, noodles, rice, soup), but not to cook, fry or boil.

Clinical questionnaire: General history and survey of medical records including surgeries, hospitalizations, trauma, cancer, infectious and inflammatory diseases or immunologic conditions, medicaments being used; data was gathered from a clinical questionnaire filled out by a physician.

Nutritional assessment, biochemical assessment and inflammatory marker were verified before and after ω -3 and placebo intake.

Nutritional assessment: Dietary history, 24-h recordatory, weight, height, BMI, and waist circumference.

Biochemical tests: Total cholesterol, fractions (HDL, LDL,) triglycerides (TRIG), glycemia (GLI)

Inflammatory marker: C-reactive protein (CRP).

Assessment of variables: All factors mentioned in Criteria for exclusion were verified through a standard form, filled out at the clinical consultation performed by a physician; variables such as medications used, existing pathologies, and symptoms were described there. Two individuals of the ω -3 group gave up participating because they did not tolerate fish oil, having nausea and vomiting; an individual of the placebo group also desisted for having abdominal discomfort after intake.

Ethical considerations: This project was submitted to the Research Ethics Committee of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; it was approved, and given the protocol number 338/08. The Term of Free and Informed Consent was signed by all participants.

Statistical analysis: It was carried out through tables, graphs and descriptive statistics (mean and standard deviation), and statistical tests described as follows.

In order to verify the normality of data, a non-parametric *Kolmogorov-Smirnov* test was used. It is considered an adherence test, referring to the degree of agreement between the distribution of a set of sample values and a certain specific theoretical distribution, in this case normal distribution.

For the data of this study, after performing some measurements, this condition (normality) was assured; for this reason the tests applied for this variable were parametric tests: Student's *t*-test for paired samples (initial X final comparison), and Student's *t*-test for independent samples (comparing age, weight and BMI between omega 3 and placebo groups).

On the other hand, for the variable Difference (Final – Initial), calculated the condition of normality, it was assured for this reason, and by the large

variability in some variables, the test applied for this variable was a non-parametric test: Mann-Whitney *U* test to compare differences between the groups omega 3 and placebo.

The results were considered significant at maximum level of significance of 5% ($p \leq 0.05$), and for the processing and analysis of this data the software SPSS 10.0 was used.

Results: The results are presented according to the period of supplementation, as explained in Methods groups. Table 1 indicates general characteristics of the population.

Table 1. Description of sample studied in relation to variables age, sex, smoking addiction, alcoholism, exercise, number of times that exercises and intestinal habit

Variable	Group				Total	
	ω -3 (n=23)		Placebo (n=25)			
	n	%	N	%	n	%
Age						
Up to 35 years	7	30,4	9	36.0	16	33.3
36 to 46 years	7	30,4	8	32.0	15	31.3
over 46 years	9	39,1	8	32.0	17	35.4
Sex						
Feminine	20	87,0	25	100.0	45	93.8
Masculine	3	13,0	-	-	3	6.3
Smoking addiction						
Yes	4	17,4	3	12.0	7	14.6
No	19	82,6	22	88.0	41	85.4
Alcoholism						
No	23	100,0	25	100.0	48	100.0
Exercise						
Yes	3	13,0	4	16.0	7	14.6
No	20	87,0	21	84.0	41	85.4
No. of times he/she exercises						
Does not	20	87,0	19	76.0	39	81.3
1	-	-	2	8.0	2	4.2
2	1	4,3	1	4.0	2	4.2
3	-	-	1	4.0	1	2.1
4	2	8,7	2	8.0	4	8.3
Intestinal habit						
Normal	17	73,9	14	56.0	31	64.6
Constipated	5	21,7	7	28.0	12	25.0
Diarrhea	1	4,3	4	16.0	5	10.4

Table 2. Comparison of average age between the groups.

<i>Group</i>	<i>N</i>	<i>Average age</i>	<i>Standard deviation</i>	<i>p</i>
ω -3	23	43.65	10.25	0.358
Placebo	25	40.76	11.24	

The results of the Student's *t*-test show that there is no significant difference for the average age between the subjects of groups omega 3 and placebo.

Table 3. Comparison between Initial and Final periods of the variables calories, carbohydrates, proteins, lipids, and cholesterol diet

<i>Comparison</i>	<i>Initial</i>		<i>Final</i>		<i>Final - Initial</i> <i>Average</i> <i>Difference</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>			
Group ω-3 (n=23)							
Calories	1995.58	913.94	2001.40	905.19	5.81	0.92	0.367
Carbohydrate percentage	56.96	13.56	56.71	13.52	-0.25	1.14	0.265
Protein percentage	16.65	4.66	16.61	4.47	-0.04	0.23	0.819
Lipid percentage	27.00	10.25	28.18	10.15	0.20	1.54	0.139
Cholesterol Diet	150.61	117.27	150.90	117.51	0.29	1.74	0.096
Group Placebo (n=25)							
Calories	2261.14	1027.04	2264.36	1029.67	3.23	2.62	0.015
Carbohydrate percentage	50.31	7.87	49.88	7.83	-0.43	2.18	0.039
Protein percentage	17.61	4.12	18.30	4.16	0.69	8.30	0.001
Lipid percentage	31.85	7.29	32.44	7.36	0.59	3.38	0.003
Cholesterol Diet	238.21	134.91	229.71	132.27	-8.50	1.07	0.296

*SD = Standard Deviation

The results of the Student's *t*-test for comparisons for paired samples show that there is a significant difference between the Initial and Final values in the following variables.

- **ω -3 Group:** None of the variables presented a significant Initial X Final difference;
- **Placebo Group:** The variables Calories, Protein Percentage, and Lipid Percentage had a significant increase in the Final period, but the variable Carbohydrate Percentage presented a significant reduction in the Final period. A questionnaire was applied 24 hours before and after; considering the numbers for a diet, it is known that there are oscillations mainly because the patient does not really remember everything he/she took the day before; this can be a limiting factor.

Table 4. Comparison between Initial and Final periods of the variables Weight and BMI

Comparison	Initial		Final		Final - Initial Average Difference	t	p
	Mean	SD	Mean	SD			
ω-3 Group (n=23)							
Weight	137.65	24.42	137.86	24.29	0.21	2.06	0.053
Waist circumference	145.76	16.02	145.87	15.96	0.11	0.73	0.474
BMI	52.53	8.26	52.62	8.25	0.09	2.32	0.030
Placebo Group (n=25)							
Weight	123.27	19.24	123.29	19.36	0.02	0.29	0.772
Waist circumference	139.20	15.25	139.64	16.00	0.44	0.98	0.338
BMI	47.25	7.26	47.26	7.30	0.01	0.24	0.813

* SD = Standard Deviation

The results of the Student's *t*-test for comparisons show that there is a significant difference between the Initial and Final values in the following variables.

- **ω -3 Group:** BMI variable presented a significant increase in the Final period;
- **Placebo Group:** None of the variables showed a significant difference between Initial X Final.

Table 5. Comparison of Difference (Final – Initial) of variables Weight and BMI

Variable	Difference (Final - Initial)				p
	$\omega-3$ (n=23)		Placebo (n=25)		
	Mean	SD	Mean	SD	
Weight	0.21	0.48	0.02	0.41	0.453
Waist circumference	0.11	0.74	0.44	2.25	0.183
BMI	0.09	0.18	0.01	0.17	0.105

* SD = Standard Deviation

The results of the nonparametric Mann-Whitney test show that there is no significant difference between the groups for the variables Weight difference, Waist circumference, and BMI (Final – Initial).

Table 6. Comparison between Initial and Final periods of the variables Cholesterol, HDL, LDL, TRG, CRP and GLc

Comparison	Initial		Final		Final - Initial	t	p
	Mean	SD	Mean	SD	Average Difference		
$\omega-3$ Group (n=25)							
Cholesterol	211.17	37.65	192.62	38.52	-18.55	6.89	0.001
HDL	45.09	7.53	46.48	8.51	1.39	-1.98	0.060
LDL	102.03	32.71	91.57	29.43	-10.46	10.19	0.001
TRG	194.48	76.06	161.43	52.47	-33.04	3.94	0.001
CRP	2.39	1.25	1.48	0.79	-0.91	5.48	0.001
GLc	106.48	10.90	97.61	9.97	-8.87	5.69	0.001
Placebo Group (n=25)							
Cholesterol	205.60	29.06	206.36	28.55	0.76	-0.37	0.718
HDL	43.56	6.47	43.80	6.47	0.24	-1.36	0.185
LDL	109.48	9.64	113.88	11.75	4.40	-3.71	0.001
TRG	194.04	66.06	186.20	62.04	-7.84	1.06	0.301
CRP	1.74	0.74	1.79	0.76	0.05	-3.74	0.001
GLc	108.00	11.50	108.52	12.47	0.52	-0.73	0.472

* SD = Standard Deviation

The results of the Student's *t*-test for comparisons show that there is significant difference between Final and Initial values in the following variables:

- **$\omega-3$ Group:** Variables Cholesterol, LDL, TRG, CRP, and GLc presented a significant reduction in the Final period;

- **Placebo Group:** Variables Cholesterol, LDL and PCR CRP presented a significant increase in the Final period.

Table 7. Comparison of the difference (Final – Initial) of the variables Cholesterol, HDL, LDL, TRG, CRP, and GLc

Variable	Difference (Final – Initial)				p
	ω -3 (n=23)		Placebo (n=25)		
	Mean	SD	Mean	SD	
Cholesterol	-18.55	12.91	0.76	10.39	0.001
HDL	1.39	3.37	0.24	0.88	0.318
LDL	-10.46	4.92	4.40	5.93	0.001
TRG	-33.04	40.24	-7.84	37.11	0.001
CRP	-0.91	0.79	0.05	0.07	0.001
GLc	-8.87	7.48	0.52	3.56	0.001

* SD = Standard Deviation

The results of the nonparametric Mann-Whitney test show that there is a significant difference between the groups for the variables Cholesterol, LDL, TRG, CRP, GLc, where one can see an inferior difference (Final – Initial) for the omega 3 group (i.e. this group had a bigger reduction in CRP in the Final period).

It can be seen that morbidly obese patients who received the ω -3 fatty acid had an improvement in the lipid profile and also a improvement in relation to the inflammatory marker CPR as well as glucose. Despite having a significant increase in weight, it has been observed that the variation was 0.21 Kg, which must not necessarily be associated with the use of omega 3 rather than the anxiety previous to the bariatric surgery.

Discussion

Morbidly obese patients can benefit from omega 3 because it improves the lipid profile and also decreases the CRP, as well as blood glucose.

The cardioprotective effect of ω -3 in the food and fish oil has been observed. However, data about specific associations of these dietary factors with inflammation and endotelial activation are scarce. A transversal study was conducted with 5.677 men and women of the *Multi-Ethnic Study of*

Atherosclerosis (MESA) cohort, including Africans, Americans, Caucasians, Chinese, and Hispanics with ages ranging from 45 to 84 years, and with no clinically diagnosed cardiovascular disease. The consumption of omega 3 was inversely related with the C-Reactive Protein ($p = 0.045$) and interleucine-6 ($p < 0.01$), and the consumption of fried fish was inversely related to the soluble intercellular adhesion molecule-1 ($p < 0.01$). The results of the study suggest that the intake of long-chain n-3 PUFAs and fish is inversely associated with the concentrations of a few biomarkers, reflecting lower levels of inflammation and endothelial activation. These results may partially explain the cardioprotective effect. This data was also demonstrated in our study: The patients who took omega 3 had a reduction of C-Reactive Protein much higher than in the placebo group ($P < 0.001$). [30]

Epidemiological and intervention studies suggest that an intervention in the dietetic intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids may confer a protective effect against atherosclerotic **disease** and reduce the triglycerides levels in the serum. A total of 30 patients (16 men and 14 women) with Type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia (> 200 mg / dl) were included in the study. The patients received two capsules of **eicosapentaenoic acid** (465 mg) e docosahexanoic **acid** (375 mg) a day for 12 weeks. The levels of triglycerides decreased, HDL cholesterol increased (326 ± 113.5 vs. 216.4 ± 57 mg / dl, $p < 0.05$) and (103.87 ± 44 vs. 89.6 ± 14 mg / dl, $p < 0.05$) respectively. Increased HDL-cholesterol levels (39.6 ± 10.7 vs. 46.4 ± 8.7 mg / dl, $p < 0.05$). Decrease of C-Reactive Protein (5.98 ± 3.9 vs. 3.9 ± 1.6 mg / dl, $p < 0.05$). Concluding this study, the intervention with omega 3 improved the lipid profile and the inflammatory marker in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia. [31]

A dietary intake of ω -3 may reduce inflammation, an independent risk factor for cardiovascular diseases. In this study men with hypertriglyceridemia ($n=17$) in each group took part.

It was a randomized, double-blind, placebo-controlled study. The group that received ω -3 received 3g of DHA. Blood samples were collected on an empty stomach. The group which had received omega 3 on the 45th day showed a decrease in the number of circulating neutrophils of 11.7 and 10.5%

respectively ($P < 0.05$). And in 91 days of study concentrations of C-Reactive Protein (CRP) decreased ($P < 0.05$) in 15%. [32]

Another study carried out in Japan, *Lipid Intervention Study* (JELIS), where a clinical trial was performed that verified the effect of omega 3 fatty acid over Coronary artery disease (CAD), hypercholesterolemic patients with the use of statins, but with no evidence of CAD ($n = 14981$) were randomly designated to an intervention group with the omega 3 diet ($n = 7503$) or to a control group ($n = 7478$). The relationship between the incident CAD, the number of risk factors of CAD (hypercholesterolemia, obesity, triglycerides (TG), high or low density lipoprotein (HDL-C), diabetes and hypertension), and EPA treatment were investigated. The group which took omega 3 had a lower incidence of CAD than the control group, regardless the number of risk factors. Compared to patients with normal TG and HDL-C serum, those with abnormal levels (TG ≥ 150 mg / dl, HDL-C < 40 mg / dL) presented a significantly higher CAD (HR: 1.71, IC 95% : 1.11-2.64, $P = 0.014$). In this group with higher risk the treatment with omega 3 suppressed the risk of CAD by 53% (HR: 0.47, IC 95%: 0.23-0.98, $P = 0.043$). The study concludes that several risk factors, besides cholesterol, are associated with a very high incidence of CAD. And high TG levels, low HDL-C levels represent a particularly powerful risk factor. Omega 3 was efficient in reducing the incidence of CAD events for patients with this dyslipidemic pattern, suggesting that omega 3 can be especially beneficial in patients with abnormal levels of HDL-C. [33]

Recently, the American Heart Association announced new guidelines for the consumption of omega 3 oils to prevent coronary heart disease. The objective of this paper is to evaluate the potential health benefits of consuming fish and/or fish oil supplements to reduce the risk factors of the cardiometabolic syndrome. Fish or fish oil have omega 3 polyunsaturated fatty acids and reduce the risk of coronary heart disease, decrease triglycerides levels, blood pressure and inflammatory markers, improve the endothelial function, avoid some cardiac arrhythmias, reduce platelet aggregation (including reactivity and adherence), reduce vasoconstriction, increase fibrinolysis, reduce fibrin formation, diminish

the risk of microalbuminuria and sudden cardiac **death**. This way, fish intake or oil supplement are beneficial to reduce cardiometabolic risk factors [34].

Conclusion

An improvement has been noticed in the lipid profile and inflammatory marker represented by the C-Reactive Protein. Morbidly obese patients benefited from ω -3 rich fish oil supplementation, and head to surgery in better clinical conditions.

References

1. Bray GA. Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 787-804.
2. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998:1-228.
3. Cabral MD. Tratamento clínico da obesidade Mórbida. In: Garrido Jr AB ed. *Cirurgia da Obesidade*. São Paulo: Editora Atheneu, pag 35-44.
4. Flegal KM, Carroll MD, Odgen CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among USA adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-7.
5. Filozof C, Gonzalez C, Sereday M et al. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obesity reviews* 2001; 2:99-106.
6. Schauer PR, Ikramuddin S. Laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg Clin N Am* 2001; 81: 1145-79.
7. O'Connell TL. An Overview of Obesity and Weight Loss Surgery. *Clinical Diabetes* 2004; 22 (3): 115-120.
8. Stocker DJ. Management of the bariatric surgery patient. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 437-57.
9. Leite MAM, Rodrigues MPF. Procedimentos Cirúrgicos – Introdução Histórica. In: Garrido Jr AB ed. *Cirurgia da Obesidade*. São Paulo: Editora Atheneu 2002 ,pg 141-148.
10. Coutinho WF, Benchimol AK. Obesidade mórbida e afecções associadas. In: Garrido Jr AB ed. *Cirurgia da Obesidade*. São Paulo: Editora Atheneu,pg 13-17.
11. Hu FB, Mason JE, Stampfer MJ, et al. Diet, life style, and the risk of type 2 diabetes in women. *N Engl J Med* 2001; 345 (11): 790-7.
12. Ravussin E. Energy metabolism in obesity. *Studies in Pima indians*. *Diabetes Care* 1993; 16:232-8.

13. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002; 51(1): 144 -151.
14. McNulty SJ, Ur E, Williams G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 125-31.
15. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2003; 5(3):180-8.
16. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk factors 10 years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2004, 351(26): 2683-93.
17. Sjöström CD, Peltonen M, Sjöström L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: The Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. *Obes Res* 2001; 9(3): 188-96.
18. Pinkney JH, Sjöström CD, Gale EAM. Should surgeons treat diabetes in severely obese persons? *Lancet* 2001; 357:1357-9.
19. Mottim CC, Padoin AV, Schroer CE, et al. Behavior of type 2 Diabetes Mellitus in morbid obese Patients submitted to gastric bypass. *Obes Surg* 2008; 18: 179-81.
20. Hubert HB, Feinleib M, Mcnamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Health Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
21. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(3): 306-11.
22. Ko CW, Lee SP. Obesity and gallbladder disease. In: Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Decker; 2003.
23. Herrera MF, Lozano-Salazar R, Barranco JG, Rull JA. Diseases and problems secondary to massive obesity. In: Mervin Dietel, Update: *Surgery for the morbidly obese patient*, Toronto, Canada 2000 Ed: FD-Communications, pg 55-62.
24. Moretto M, Kupski C, Mottim CC, Repetto G, Toneto MG, Rizzolli J, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg* 2003; 13(4): 622-4.
25. Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D. Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 2002; 12(6):802-4.
26. Crespo J, Fernández-Gil P, Herneandez-Guerra M, Cayón A, et al. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese

- patients with non-alcoholic steatohepatitis? *Obes Surg* 2001; 11(3): 254-7.
27. Lindsay E. Robinson, Andrea C. Buchholz, and Vera C. Mazurak, Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 32: 1008–1024 (2007)
 28. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Substances affirmed as Generally Recognized As Safe: menhaden oil. www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05-5641.htm (Accessed on June 30, 2009).
 29. Morvarid K. et al, Treatment for 2 mo with n–3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study, *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 86, No. 6, 1670-1679, December 2007
 30. He K, Liu K, et al, Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol.* 2009 May 1;103(9):1238-43. Epub 2009 Mar 4.
 31. De Luis DA ET.al, Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia: an open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Jan-Feb;13(1):51-5.
 32. Kelley DS et. al. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr.* 2009 Mar;139(3):495-501.
 33. Saito Y, et. Al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS), *Atherosclerosis.* 2008 Sep;200(1):135-40
 34. Juturu V., Omega-3 fatty acids and the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2008 Fall;3(4):244-53.

ANEXO B – SUBMISSÃO PARA A REVISTA

Simone Dal Bosco <simonebosco@gmail.com>

OBSU - Manuscript Received

Obesity Surgery <obsu.rodriquez@gmail.com>**1 de outubro de 2009 04:28**

Para: simonebosco@gmail.com

Oct 01, 2009

Dear Mrs. Dal Bosco:

We have received your manuscript, "The effect of <omega>-3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic acid and docosahexanoic acid) on morbidly obese patients and with metabolic syndrome". Once it has been reviewed, we will promptly e-mail you with the decision status of your submission.

During the review process, you may keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://obsu.edmgr.com/>

Thank you for your interest in Obesity Surgery.

Sincerely,

Henry Buchwald, MD, PhD
Professor of Surgery and Biomedical Engineering
Owen H. and Sarah Davidson Wangenstein Chair in Experimental Surgery Emeritus

Nicola Scopinaro, FACS (Hon)
Professor of Surgery
University of Genoa, Italy, School of Medicine

Deana Rodriguez
Managing Editor
OBESITY SURGERY

Editorial Office:
5437 Fairbrook Street
Long Beach, CA 90815
USA

Phone: (562) 961-9928
Fax: (562) 961-9929
Email: obsu.rodriquez@gmail.com
~~~

P.S.: If your manuscript is accepted for publication in Obesity Surgery, you may wish to have it published with open access in our Open Choice program. For information about the Open Choice program, please access the following URL:

<http://www.springer.com/openchoice>.

Editorial Manager™ - Microsoft Internet Explorer

Arquivo Editar Exibir Favoritos Ferramentas Ajuda

Endereço <http://www.editorialmanager.com/obsu/default.asp> Ir Links

**OBESITY SURGERY** Editorial Manager™

HOME • LOG OUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW  
 MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Role: Author Username: simonebosco

**Submissions Being Processed for Author Simone Morelo Dal Bosco, M.D.**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

| Action                       | Manuscript Number | Title                                                                                                                                                        | Initial Date Submitted | Status Date  | Current Status |
|------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|----------------|
| <a href="#">Clear List</a>   |                   |                                                                                                                                                              |                        |              |                |
| <a href="#">Action Links</a> |                   | The effect of $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic acid and docosahexanoic acid) on morbidly obese patients and with metabolic syndrome | Oct 01, 2009           | Oct 01, 2009 | Submitted      |

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

quinta-feira, 1 de outubro de 2009

Iniciar Gmail - OBSU - Ma... Editorial Manager... 2 Windows Explo... 3 Microsoft Offic... DISSERTAÇÃO DE ... PT 13:29