

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FCF/FEA/FSP

**Programa de Pós-Graduação Interunidades em Nutrição
Humana Aplicada PRONUT**

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO USO DE ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO
DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR: ANÁLISE DE
CUSTO-EFETIVIDADE**

Cinthia Roman Monteiro Di Gaimo

Tese apresentada para obtenção do Título
de DOUTOR.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Cavallini Cyrillo

Co-orientadora: Profa. Dra. Nágila Raquel Teixeira
Damasceno

São Paulo

2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FCF/FEA/FSP

**Programa de Pós-Graduação Interunidades em Nutrição
Humana Aplicada PRONUT**

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO USO DE ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO
DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR: ANÁLISE DE
CUSTO-EFETIVIDADE**

Cinthia Roman Monteiro Di Gaimo

Versão Corrigida da Tese conforme Resolução CoPGr 6018/2011

Tese apresentada para obtenção do Título
de DOUTOR.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Cavallini Cyrillo

Co-orientadora: Profa. Dra. Nágila Raquel Teixeira
Damasceno

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

G429a Giaimo, Cinthia Roman Monteiro Di
Avaliação econômica do uso de ômega-3 na redução dos
fatores de risco cardiovascular: análise de custo-efetividade /
Cinthia Roman Monteiro Di Giaimo. -- São Paulo, 2019.
236p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
USP. Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da
USP. Faculdade de Saúde Pública da USP. Curso Interunidades
em Nutrição Humana Aplicada.

Orientador: Cyrillo, Denise Cavallini
Coorientador: Damasceno, Nágila Raquel Teixeira

1. Nutrição aplicada : aspectos econômicos 2. Nutrição
clínica : Ciência de alimentos I. T. II. Cyrillo, Denise
Cavallini III. Damasceno, Nágila Raquel Teixeira, coorientador.

Cinthia Roman Monteiro Di Gaimo

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO USO DE ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO
DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR: ANÁLISE DE
CUSTO-EFETIVIDADE**

Comissão Julgadora

da

Tese para obtenção do Título de Doutor

Profa. Dra. Denise Cavallini Cyrillo

Orientadora/Presidente

1º Examinador

2º Examinador

3º Examinador

4º Examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2019.

*Ao meu marido Plínio e ao meu filho André...
Aos meus pais Alberto e Elísabete...
Que com muito carinho, sempre me apoiaram
incondicionalmente para que pudesse
chegar até aqui...*

AGRADECIMENTOS

À Deus porque os Teus planos são sempre maiores do que os meus sonhos.

À Profa. Dra Denise Cavallini Cyrillo pelos ensinamentos e grande exemplo de professora. É uma honra ter sido sua orientanda por quase 10 anos, entre mestrado e doutorado.

À Profa. Dra Nagila Raquel Teixeira Damasceno pelo aprendizado e pela confiança em mim depositada, para interpretar os resultados de seu projeto CARDIONUTRI.

Aos meus filhos adquiridos João Pedro e Lucas, que, por algum motivo a vida me presentou dando vocês dois.

Ao meu irmão Alexandre, cunhado Mauro, as minhas duas cunhadas Roberta(s) e sobrinhos que sempre torceram por mim.

Manifesto a minha gratidão e carinho por todos aqueles que fazem parte do Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, minha segunda família, em especial as minhas chefes Profa. Sandra Maria Chemin Seabra da Silva e Profa. Monica Santiago Galisa pelo apoio e incentivo.

Não poderia deixar de agradecer a Profa. Lucy Aintablian Tchakmakian, por mais que não estivéssemos tão próximas no último ano, tenho certeza que vibra pela minha felicidade.

Ainda da São Camilo, um agradecimento especial a Profa. Heide do Curso de Enfermagem pelas palavras de tranquilidade e paz transmitidas numa hora em que eu realmente precisava.

Meus respeitosos agradecimentos à Profa. Dra Maria Dolores Montoya Diaz, à Profa. Dra Flavia Mori Sarti e ao Prof. Dr Marcelo Eidi Nita pelas contribuições na banca de qualificação.

À Julia Peloggia de Castro, que, mesmo de longe (EUA), não mediu esforços para me ajudar com os detalhes de tradução do resumo.

À minha amiga Julia Aranha, pelos conhecimentos em excel, que foi base para o programa STATA.

Ao Jackson (Fipe/USP), pelos ensinamentos e auxílio nas análises do programa STATA.

À Ana Ferri pelo acolhimento na FEA.

A D. Iolanda e a Queila por terem segurado as pontas com o André nos momentos em que não pude cumprir o papel de mãe, vocês estavam lá cuidando do meu bem mais precioso.

À Tainá, que nos últimos momentos nos encontramos e tentou me ajudar com as normas do PRONUT.

À CAPES pela bolsa concedida.

E a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Senoíde ou reta crescente?

É de fato ciéncia à Ciéncia?

Se não, indiscutível é o poder da crença

Se sim, panturrilhas definidas aguardam os cientistas fortes de intenção, que face a face estão com uma imensa caminhada.

*A qual não solicita somente pés,
solicita paciência, desconstrução e, essencialmente o revés.*

O cientista derruba a si mesmo com a mente para então concluir que há chão e nunca pode abrir mão da possibilidade dele ser um teto.

Seu instrumento, a Ciéncia, carrega no léxico o saber, porém se fundamenta na dúvida, bem humana essa escola, confusa.

*Confusa a ponto que utiliza justamente desse fator pra encontrar ordem e justamente da ordem pra encontrar confusão,
nos levando de novo a questão:*

Será ciéncia à Ciéncia?

Mergulhemos! E assim descobriremos se é uma poça ou um extremo río, que em sua foz carrega o fim dos nós da humanidade.

Lucas Neme Di Giaimo

RESUMO

GIAIMO, C. R. M. D. **Avaliação Econômica do uso de ômega-3 na redução dos fatores de risco cardiovascular: análise de custo-efetividade.** 2019. 233f. (Tese de Doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

INTRODUÇÃO: As doenças cardiovasculares (DCV) aparecem em primeiro lugar entre as principais causas de mortalidade no mundo, representando 46,2% do total de mortes, número muito próximo aos encontrados no Brasil, impactando os gastos com saúde. A prevenção baseia-se em estilo de vida saudável, contudo, uma vez instaladas, é consenso o tratamento medicamentoso com estatinas. Alguns tratamentos alternativos vêm sendo estudados como o ômega-3 (w-3) na prevenção das DCV. Apesar das evidências clínicas favoráveis, não existem muitos estudos acerca da viabilidade econômica de tais tratamentos. **OBJETIVO:** Avaliar o custo-efetividade das intervenções com w-3 isolado ou associado às estatinas na redução dos fatores de risco cardiovascular sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **MATERIAL E MÉTODOS:** Para avaliar a efetividade do w-3 isolado e combinado com estatina foram utilizados os dados secundários do ensaio clínico CARDIONUTRI no momento basal e após 8 semanas. A amostra foi composta por 186 indivíduos com idade entre 30 e 74 anos divididos entre aqueles que não tomavam medicação e os que tomavam estatinas. Aleatoriamente, uma parcela deles recebeu cápsulas de 1g de w-3 (37% de ácido eicosapentaenoico e 23% de docosaeaxaenoico) ou cápsulas de placebo. A recomendação era de que todos deveriam tomar 3 cápsulas ao dia, totalizando 3g/dia (de w-3 ou placebo) durante 8 semanas. Ao final, obteve-se quatro grupos: a) w-3; b) placebo; c) w-3 + estatina; e d) estatina. Para a avaliação do impacto foi usado o método Diferenças em Diferenças com a adição de variáveis de controle: densidade calórica do consumo alimentar, Índice de Massa Corporal (IMC), prática de atividade física, idade, sexo, raça, hábito tabagista, escolaridade e grau de adesão. Os custos dos tratamentos foram estimados com base no custo médio ponderado pelas probabilidades das eventuais intercorrências relacionadas a efeitos adversos e de sucesso e fracasso por meio do método da árvore de decisão. Foi considerado para fins do cômputo dos custos o período de 2 meses de tratamento. **RESULTADOS:** Nos quatro grupos, a maioria eram mulheres, obesas e com escore de risco muito alto para DCV. Os grupos w-3 e placebo possuíam maior escolaridade e renda comparadas a aqueles que tomavam estatinas. Todas as variáveis de controle foram estatisticamente significantes em pelo menos um dos modelos, exceto raça. A suplementação com w-3 associada às estatinas mostrou efetividade sobre HDL_{PEQUENA} com diminuição de 2,211mg/dL e custo-efetividade de R\$ 109,31 por redução em mg/dL da lipoproteína em 2 meses de tratamento. **CONCLUSÃO:** O tratamento com 1,8g de óleo de peixe isolado ou associado às estatinas em intervenção primária não evidenciou efeitos significativos nas mudanças dos parâmetros lipídicos, exceto no caso da HDL_{PEQUENA} com o tratamento associado, mostrando não ser custo-efetivo na redução dos fatores de risco cardiovascular em geral. Em virtude da existência de controvérsias acerca de seus potenciais efeitos, sugere-se que os ensaios clínicos

utilizem métodos estatísticos mais robustos para avaliar o impacto líquido da suplementação.

Descritores: Doenças cardiovasculares. Ácidos graxos ômega-3. Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutase. Análise de custo-efetividade.

ABSTRACT

GIAIMO, C. R. M. D. **Economic evaluation of omega-3 use in cardiovascular risk reduction factors: cost-effectiveness analysis.** 2019. 233f. (PhD Thesis). School of Pharmaceutical Sciences, School of Economy, Administration and Accounting, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, 2019.

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases (CVD) are among the leading causes of death worldwide, accounting for 46.2% of all cases, very close to those found in Brazil, impacting health expenses. Current prevention is based on a healthy lifestyle, and once a CVD diagnosis is made, the current consensus is drug treatments with statins. Some alternative treatments such as omega-3 (w-3) have been studied in the prevention of these diseases. However, despite favorable clinical evidence, there are not many studies of economic viability of this treatment. **OBJECTIVE:** To evaluate the cost-effectiveness of interventions with w-3 alone or associated with statins in reducing cardiovascular risk factors from the perspective of the Unified Health System (SUS). **METHODS:** To assess the effectiveness of w-3 alone and its combination with statin, the secondary data of the classic lipid profile and lipoprotein size of the CARDIONUTRI clinical trial were used at baseline and after 8 weeks. The sample consisted of 186 subjects aged 30 to 74 years randomly received capsules containing 3g of w-3 per day (37% of eicosapentaenoic acid and 23% of docosahexaenoic acid) or 3g of mineral oil (placebo). Capsules were randomly assigned to individuals who were not taking medication or were already taking statins, separated into four groups: a) w-3; b) placebo;c) w-3 associated with statins; d) statins.Data analysis was conducted using the Difference in Differences statistical method with the addition of control variables: caloric density of food consumption, Body Mass Index (BMI), physical activity practice, age, sex, race, smoking, educational level and adherence to the treatment. The treatment costs were estimated based on the weighted average cost by the probabilities of the eventual intercurrences related to adverse effects and of success and failure by means of the decision tree method elapsed in 2 months of treatment. **RESULTS:** In all four groups, the majority were women, obese and with a very high-risk score for CVD. W-3 and placebo groups had higher educational level and income compared to those who were already taking statins. All control variables were statistically significant in at least one of the models except race. W-3 supplementation showed efficacy on HDL_{SMALL} among those who consumed w-3 + statins with a reduction of 2,211mg /dL and cost-effectiveness R\$ 109.31 per mg/dL for 2 months of treatment. **CONCLUSION:** The treatment with 1.8g of fish oil isolated or associated with statins in primary intervention did not show significant effects on changes in lipid parameters except HDL_{SMALL}of interventions associated with statins. Therefore it was not cost-effective in reducing cardiovascular risk factors. Due to the existence of controversies about its potential effects, it is suggested that clinical trials use more robust statistical methods to assess the net impact of supplementation.

Keywords: Cardiovascular diseases. Omega-3 fatty acids. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. Cost-effectiveness /efficacy analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral da árvore de decisão para determinação do custo esperado do tratamento com w-3 isolado	52
Figura 2. Estrutura geral da árvore de decisão para determinação do custo esperado dos tratamentos com w-3+estatinas e estatinas isoladas	53
Figura 3. Fluxograma da amostra do CARDIONUTRI	55
Figura 4. Modelo de avaliação do impacto do tratamento com w-3 isolado	57
Figura 5. Modelo de avaliação do impacto do tratamento com w-3 associado às estatinas	57
Figura 6. Impacto do tratamento com w-3 isolado sobre a concentração de TG (mg/dL) comparado ao placebo	84
Figura 7. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre a concentração de HDL _{PEQUENA} (mg/dL) comparado aos que tomavam estatinas (controle)	89

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos	103
--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabel a 1.	Características socioeconômicas, demográficas, clínicas e antropométricas dos participantes do CARDIONUTRI, segundo intervenção w-3 e placebo no momento T0	6 6
Tabel a 2.	Características socioeconômicas, demográficas, clínicas e antropométricas dos participantes do CARDIONUTRI, segundo intervenção w-3+estatinas e somente estatinas no momento T0	6 9
Tabel a 3.	Preços unitários dos itens utilizados para o cálculo dos custos dos tratamentos com w-3 isolado e associado às estatinas..... ...	7 6
Tabel a 4.	Custo teórico (R\$) anual dos tratamentos com w-3 e w-3 associado às estatinas	7 6
Tabel a 5.	Probabilidades (%) de sucesso clínico para cada variável de desfecho, segundo tratamento com w-3 e w-3 associado às estatinas	7 7
Tabel a 6.	Custo anual esperado dos tratamentos com cápsulas de w-3, w-3+estatinas e estatinas isoladas	7 8
Tabel a 7.	Impacto do tratamento com w-3 isolado sobre as variáveis de desfechos selecionadas: CT (mg/dL), LDL-c (mg/dL), TG (mg/dL), HDL-c (mg/dL), HDL _{GRANDE} (mg/dL), HDL _{PEQUENA} (mg/dL), LDL _{PEQUENA} (mg/dL) e LDL _{GRANDE} (mg/dL). Coeficientes do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada.....	8 3
Tabel a 8.	Impacto do tratamento com w-3+estatinas sobre as variáveis de desfechos selecionadas: CT (mg/dL), LDL-c (mg/dL), TG (mg/dL), HDL-c (mg/dL), HDL _{GRANDE} (mg/dL), HDL _{PEQUENA} (mg/dL), LDL _{PEQUENA} (mg/dL) e LDL _{GRANDE} (mg/dL). Coeficientes do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada	8 8

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC: Análise Custo-Benefício

ACE: Análise Custo-Efetividade/Eficácia

AG: Ácidos graxos

AHA: *American Heart Association*

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Ant Familiares DCNT: Antecedentes familiares de Doenças Crônicas Não Transmissíveis

Apo AI: Apoproteína AI

Apo CIII: Apoproteína CIII

ATS: Avaliação de Tecnologia em Saúde

BIA: Impedância bioelétrica

CC: Circunferência da cintura

CETP: Proteína de transferência de éster de colesterol

CPK: creatinofosfoquinase

CT: Colesterol total

DALYS: *Disability Adjusted Life Year*

DHA: ácido graxo docosaeaxenoico

DCNT: Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV: Doenças cardiovasculares

EFI: Ensino fundamental incompleto

EFC: Ensino fundamental completo

EMI: Ensino médio incompleto

EMC: Ensino médio completo

ESI: Ensino superior incompleto

ESC: Ensino superior completo

EPA: ácido graxo eicosapentaenoico

ERF: Escore de Risco de Framingham

FDA: *Food and Drug Administration*

GBD: *Global Burden of Disease Study*

GGT: gama glutamil transferase

GC: gordura corporal

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HDL_{GRANDE}: Lipoproteína de alta densidade grande

HDL_{INTERMEDIÁRIA}: Lipoproteína de alta densidade intermediária

HDL_{PEQUENA}: Lipoproteína de alta densidade pequena

HMG-CoA redutase: enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase

HNF: *Hepatocyte nuclear fator-4α*

IDL: Lipoproteína de densidade intermediária

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC: Índice de Massa Corporal

INSS: Instituto Nacional do Seguro Social

Kcal: Quilocaloria

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LDL_{GRANDE}: Lipoproteína de baixa densidade grande

LDL_{PEQUENA}: Lipoproteína de baixa densidade pequena

Lp-PLA2: Fosfolipase A2 associada à lipoproteína

LPL: Lipase lipoproteica

LXR: *Liver X receptor*

MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

NCEP: *National Cholesterol Education Program*

NEFAS: Ácidos Graxos não-esterificados

NF Kappa B:*Nuclear fator-kappa B*

NHANES:*National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

PA: Pressão arterial

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

PCR: Proteína-C-reativa

PIB: Produto Interno Bruto

POF: Pesquisa de Orçamentos Familiares

PNS: Pesquisa Nacional de Saúde

PPAR- α : Peroxisome proliferator-actived receptor alpha

QALYS:*Quality Ajusted Life Year*

QM: Quilomícrons

R: Resistência

R24h: Recordatório Alimentar de 24 horas

RCEI: Razão custo-efetividade/eficácia incremental

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia

SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

SOCERJ: Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro

SREBP-1: Fator de transcrição do gene hepático

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TG: Triglicérides

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética

TGP: transaminase glutâmico-pirúvica

VIGITEL: Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade

SREBP-1: Proteína ligadora ao elemento responsivo 1

SUS: Sistema Único de Saúde

w-3: Ácido graxo w-3

WHO: World Health Organization

Xc: Reactância

SUMÁRIO

1	<i>INTRODUÇÃO</i>	18
2	<i>REVISÃO DA LITERATURA</i>	22
2.1	As doenças cardiovasculares e seus fatores de risco	23
2.1.1	Aspectos epidemiológicos e socioeconômicos das doenças cardiovasculares	23
2.1.2	Fatores de risco para as doenças cardiovasculares	25
2.2	Tratamentos para redução dos fatores de risco cardiovascular	31
2.2.1	Tratamento com a suplementação de ômega-3 (w-3) na redução dos fatores de risco cardiovascular	32
2.2.2	Tratamento medicamentoso com estatinas na redução dos fatores de risco cardiovascular	34
2.2.3	Associação da suplementação com ômega-3 (w-3) e estatinas na redução dos fatores de risco cardiovascular	37
2.3	Avaliação econômica em saúde	38
3	<i>JUSTIFICATIVA</i>	41
4	<i>OBJETIVOS E HIPÓTESES</i>	43
4.1	Objetivo geral	44
4.2	Objetivos específicos	44
4.3	Hipóteses	44
5	<i>MATERIAL E MÉTODOS</i>	45
5.1	Delineamento do estudo	46
5.2	Custos dos tratamentos: ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas	46
5.3	Avaliação da efetividade dos tratamentos: ômega-3 isolado e ômega-3 associado às estatinas	54
5.3.1	Variáveis de desfecho: avaliação bioquímica do metabolismo lipídico	56
5.3.2	Variáveis de confusão	59
5.3.3	Delineamento dos modelos de regressão	60
5.4	Análise de custo-efetividade dos tratamentos: ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas	62
5.5	Métodos e programas estatísticos	64

6	RESULTADOS	65
6.1	Caracterização demográfica, socioeconômica e clínica da amostra	66
6.2	Caracterização antropométrica e do consumo alimentar dos participantes do ensaio clínico	73
6.3	Custo anual estimado dos tratamentos com ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas	75
6.4	Análise da efetividade dos tratamentos com ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas	80
6.4.1	Efetividade do tratamento com ômega-3 comparado ao placebo	80
6.4.2	Efetividade do tratamento com ômega-3 associado às estatinas	86
6.5	Análise de custo-efetividade do tratamento com ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas	90
7	DISCUSSÃO	92
8	CONCLUSÕES	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		116
APÊNDICES		136
APÊNDICE A – Manuscrito submetido à Revista da Socesp		137
APÊNDICE B – Manuscrito submetido à Revista <i>American Journal of Managed Care</i>		167
APÊNDICE C – Detalhamento do Projeto CARDIONUTRI		191
APÊNDICE D – Tabelas dos resultados dos modelos estatísticos de Diferenças em Diferenças com as variáveis de confusão		199
ANEXOS		215
ANEXO A – Documentos utilizados no Projeto CARDINUTRI		216
ANEXO B – Ficha do aluno		234

1. INTRODUÇÃO

A prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) aumentou nos últimos anos, como resultado de transformações demográficas, econômicas e sociais no Brasil. Em 2010, eram responsáveis por 73,9% dos óbitos, dos quais 80,1% foram por doenças cardiovasculares (DCV), câncer, doenças respiratórias crônicas e diabetes mellitus tipo 2. As DCNT correspondem a 60% de todo o ônus decorrente de doenças no mundo e, estima-se que no ano 2020, serão responsáveis por 80% da carga de doenças nos países em desenvolvimento. Entre as DCNT, a relevância das DCV se destaca, pois foram a principal causa de morte no mundo (17,5 milhões ou 46,2% do total) em 2012, proporção que tenderá a se elevar se não houver mudanças expressivas no estilo de vida das pessoas, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016). Desse modo, o plano de ação global da mesma organização, na tentativa de reduzir em 25% as mortes prematuras por DCNT até 2025, vem concentrando forças em políticas públicas de prevenção dos principais fatores de risco como uso do tabaco, descontrole da pressão arterial e alimentação de má qualidade (JOSEPH et al., 2017).

É verdade que a desnutrição e doenças infectocontagiosas epidêmicas ou endêmicas ainda prevalecem em alguns bolsões de pobreza (DUARTE, BARRETO, 2012), todavia também é muito preocupante o avanço das DCNT, que de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) publicada em 2013 (IBGE, 2014), atingiam 40% da população adulta brasileira, o equivalente a 57,4 milhões de pessoas. Essas doenças oneram o sistema de saúde (GIBBERT et al., 2007), pois são de longa duração e exigem acompanhamento multidisciplinar e intervenções contínuas, demandando volumosos recursos financeiros e humanos. De acordo com dados da primeira década deste século, elas responderam por cerca de 70% dos gastos assistenciais com a saúde, no Brasil (OMS, 2010; COELHO; BURINI, 2009).

Além dos gastos diretos, há ainda os indiretos. De acordo com o estudo de Abegunde et al. (2007) sobre a carga e os custos das DCNT, projetava-se para o Brasil uma perda acumulada, entre 2006 e 2015, de US\$ 4,18 bilhões, decorrente de redução da força de trabalho e perda de poupança das famílias associadas a apenas três DCNT: diabetes, doença cardiovascular e acidente vascular cerebral. Considerando apenas as DCV, a *American Heart Association* (AHA) estimou que o

custo anual entre 2011-2012 foi de aproximadamente R\$ 480¹ bilhões (US\$ 123 bilhões) com a perda de produtividade por mortes prematuras em todo o mundo (MOZAFFARIN et al., 2016). Nessa mesma direção, Lentsch e Mathias (2015) mostraram que no Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreram 1,1 milhão de internações por DCV, representando um gasto de R\$ 2,4 bilhões (3,28% do orçamento destinado ao SUS), referente ao ano de 2012.

Os alertas para que os países menos desenvolvidos começassem a investir em medidas de prevenção, voltadas em especial às DCV, tornaram-se mais enfáticos após Leeder; Raymond; Greenberg, em 2004, terem publicado “*A race against time*” - Uma corrida contra o tempo. Neste documento, os autores mostraram uma “janela de oportunidade”, de duas décadas para que fossem implantadas ações efetivas de prevenção das DCNT a fim de se evitar níveis catastróficos na área da saúde que pudessem levar a sérias consequências econômicas (AZAMBUJA et al., 2008).

Nesse contexto, justificam-se investigações científicas que não somente busquem descobrir as causas e condicionantes, mas também novos tratamentos mais custo-efetivos para prevenção das DCV (GUIMARÃES et al., 2003).

O custo médio anual de execução de intervenções que sejam custo-efetivas é estimado em US\$ 11,2 bilhões por ano (investimento de US\$ 1 a 3 per capita). Por outro lado, as perdas econômicas devido às DCNT em países de médio e baixo rendimento entre 2011 e 2020 foram estimadas em torno de US\$ 7 trilhões. As altas taxas de morte e adoecimento, em especial nesses países são o reflexo de investimentos inadequados em intervenções não custo-efetivas para DCNT. Em função da escassez de recursos, a alocação de recursos deve ser feita considerando as prioridades e em intervenções custo efetivas segundo o último relatório acerca do estado global de DCNT publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2014 (WHO, 2014a).

Os tratamentos para redução do risco cardiovascular são divididos em terapias não medicamentosas e medicamentosas de acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose publicada em 2017. A terapia não medicamentosa consiste na dietoterapia e correções no estilo de vida,

¹ Conversão 1US\$ = R\$3,0007, segundo Banco Central do Brasil em dezembro de 2018.

como perda de peso, atividade física e cessação do tabagismo (FALUDI et al., 2017).

Entre os tratamentos medicamentosos utilizados para a melhora das dislipidemias e controle dos riscos cardiovasculares estão as estatinas, como primeira opção,tanto na prevenção primária, quanto secundária(quando a doença já está instalada), havendo consenso e evidência em favor de sua indicação (XAVIER et al., 2013; SPOSITO et al., 2007).

No entanto, tratamentos alternativos vêm sendo estudados e, apesar das evidênciasclínicas favoráveis,não existem muitos estudos acerca da viabilidade econômica da adoção dos mesmos em unidades de saúde ou para apolítica nacional de medicamentos (BEAGLEHOLE et al., 2007; LIMM et al., 2007). Entre os tratamentos alternativosdestaca-se o uso dos ácidos graxosômega-3 (w-3).

Estes ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (w-3) são derivados de óleo de peixes, algumas plantas e nozes. Em especial, aqueles derivadosde peixes – o docosaeaxenoico (DHA) e o eicosapentaenoico (EPA) – em altas doses (4 a 10g ao dia) são cardioprotetores e são recomendados para consumo em duas porções por semana para pacientes com DCV pela AHA. A suplementação com 3g ao dia pode promover vários benefícios clínicos, entre eles redução das dislipidemias e da pressão arterial, melhorar a função cardíaca e vascular, bem como conferirão antitrombótica, anti-inflamatória e antioxidante. Seu consumo não está associado com efeitos colaterais significativos e pode ser ingerido concomitantemente com outros medicamentos (MORI, 2014).

Ante a elevada prevalência das DCV, bem como a escassez de verbas para a saúde é urgente desenvolver estudos econômicos que subsidiem as decisões para uma alocação mais eficiente de recursos(BRASIL, 2009).

O presente estudo realizouuma avaliação econômica, sob a perspectiva do SUS,de tratamentos alternativos,para redução dos fatores de riscos cardiovasculares, baseados no uso de cápsulas de w-3utilizando como referência doisgrupos:indivíduos sem tratamento epacientes em tratamento com estatinas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 As doenças cardiovasculares e seus fatores de risco

2.1.1 Aspectos epidemiológicos e socioeconômicos das doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, incluindo as doenças coronarianas, cerebrovasculares, arterial periférica e cardíaca reumática, além de cardiopatias congênitas, trombose venosa profunda e embolia pulmonar (OPAS/OMS, 2018). Neste grupo, incluem numerosos problemas, muitos dos quais estão relacionados com os processos de aterosclerose, placas formadas ao redor das paredes das artérias dificultando o fluxo de sangue (AHA, 2018).

Elas aparecem entre as principais causas de mortalidade no mundo, representando 46,2% do total de mortes (OMS, 2016), valores muito próximos dos encontrados no Brasil (BRASIL, 2016a). Das 17 milhões de mortes prematuras (pessoas com menos de 70 anos) por doenças crônicas não transmissíveis, 37% são causadas por esse grupo de doenças (OPAS/OMS, 2018). No Brasil, a taxa anual chega a mais de 300 mil o que corresponde uma morte a cada dois minutos, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019). A Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ) refere que as DCV matam duas vezes mais do que todos os tipos de câncer, 2,5 vezes mais do que todos os acidentes e mortes por violência e seis vezes mais que as infecções, incluindo a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (ROCHA, 2017).

Essa grande expansão das DCV e das DCNT em geral, principalmente nos países de baixa e média renda (WHO, 2014a; WHO, 2014b) alerta para a necessidade de intervenções eficazes, de baixo custo e de caráter preventivo (LAURENTI et al., 2000).

As DCV impactam diretamente os gastos com a saúde de diversos países, representando equivalente a 10% do gasto total com saúde (WHO, 2011a). Siqueira, Siqueira-Filho, Land (2017) calcularam os custos diretos e indiretos para

estimar o impacto econômico dessas doenças no sistema de saúde pública do Brasil e verificaram uma tendência crescente nos cinco anos anteriores. Examinando a composição dos custos, verificaram o maior peso dos medicamentos (88%), seguidos pela previdência social (66%) e o tratamento das complicações pela doença (33%).

Segundo relatório da OMS, o Brasil está entre os países que destinam menos recursos à saúde (WHO, 2005). Em 2002, foram alocados 7,8% do produto interno bruto (PIB) no setor saúde, sendo 46% de fonte governamental com média por habitante US\$ 206. Em 2013, aumentou para 10% do PIB (WHO, 2015) e, mesmo assim, este valor ainda é muito baixo, quando comparado aos valores aplicados por países desenvolvidos como Canadá (US\$ 2.200 per capita), Reino Unido (US\$ 2.031 per capita), Estados Unidos (US\$ 5.274 per capita) ou mesmo por países em desenvolvimento como Uruguai (US\$ 361 per capita) (BRASIL, 2008a).

Um estudo realizado nos Estados Unidos estimou o custo com assistência médica para o tratamento das DCV em US\$ 394 bilhões implicando um gasto per capita de US\$ 839 (GO et al., 2013).

Azambuja et al. (2008) verificaram que as DCV geravam um custo médio de R\$ 1.700 (US\$ 771,28) para os cuidados ambulatoriais e por paciente internado da ordem de R\$ 1.850 (US\$ 831,90), resultando um gasto para o sistema público de saúde de aproximadamente R\$ 1,2 bilhões (US\$ 514 milhões) em hospitalizações. Constataram ainda que, em março de 2006, 300.757 aposentadorias por incapacidade atribuídas a causas subjacentes às DCV foram pagas pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS). De acordo com as estimativas no ano de 2004, os casos de DCV representaram uma despesa de R\$ 11,2 bilhões (aproximadamente US\$ 5 bilhões) para o sistema de saúde e de R\$ 2,57 bilhões (aproximadamente US\$ 1,58 bilhões) para o seguro social, representando aproximadamente 0,64% e 0,16%, respectivamente do PIB.

Um pouco mais adiante, Siqueira; Siqueira-Filho; Land (2017) atualizaram os valores gastos com consultas e internações pelo SUS, estimando cerca de R\$ 5,1 bilhões (US\$ 1,7 bilhões) e R\$ 527 milhões (US\$ 175,6 milhões) com a previdência social no ano de 2015.

De acordo com o estudo *Global Burden of Disease Study* (GBD) da OMS em 2016, projetava-se que as DCV aumentariam o número de indivíduos incapacitados no mundo de 85 milhões em 2000 para 150 milhões de pacientes até 2020, levando à queda da produtividade de forma geral (GBD, 2017).

Nesse cenário é importante considerar que uma redução de 2% nas taxas mundiais de mortalidade por doenças crônicas por ano evitaria 36 milhões de mortes prematuras, gerando um impacto positivo sobre a qualidade de vida e sobre as finanças das famílias, das comunidades e da sociedade (ABEGUNDE, 2007; BRASIL, 2005).

Para a realização dessa meta são necessários estudos sobre a efetividade e viabilidade econômica de novas tecnologias que promovam não apenas o tratamento das DCNT já instaladas, mas principalmente a prevenção.

2.1.2 Fatores de risco para as doenças cardiovasculares

O processo de desenvolvimento das DCV é complexo, a genética combinada a determinadas fatores de risco aumentam as chances de seu aparecimento. Dessa forma, conhecer esses fatores é o primeiro passo para entender a origem da doença e estabelecer metas para prevenção (SIMÃO et al., 2013).

Os estudos epidemiológicos realizados na cidade de Framingham (*Framingham Heart Study*) no final da década de 1940 foram o primeiro passo para estabelecer a base de conhecimentos que correlaciona os fatores de risco com as DCV. O primeiro dado constatado foi a relação entre os lipídeos plasmáticos como fator de risco primordial para o desenvolvimento das doenças do coração (ROCHA, 2017). Embora os lipídeos sejam moléculas fundamentais para o metabolismo corporal, seu excesso pode prejudicar a saúde cardiovascular (SALES; PELUZIO; COSTA, 2003; NELSON; COX, 2002).

Para entender a relação dos lipídeos plasmáticos e DCV é de fundamental importância conhecer o metabolismo lipídico. Devido a sua natureza hidrofóbica, são transportados no plasma pelas lipoproteínas. Estas são divididas conforme sua

densidade em cinco classes: quilomícrons, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (XAVIER et al., 2013).

A dislipidemia – condição na qual há concentrações anormais dessaslipoproteínas no sangue – é um fator de risco importante para o desenvolvimento da aterosclerose, especialmente quando a LDL está elevada, aumentando o risco cardiovascular. Estas se depositam na parede das artérias e acabam formando as placas ateroscleróticas nos vasos de médio e grande calibre que acabam impedindo o fluxo sanguíneo. Dependendo do local, pode levar ao infarto ou angina quando acometem artérias coronárias e acidente vascular encefálico quando atingem as carótidas, por exemplo (FALUDI et al., 2017).

Assim, já está bem estabelecida a forte correlação, entre o risco para DCV e as concentrações séricas elevadas de colesterol total (CT), particularmente de colesterol da LDL (LDL-c). As baixas concentrações de colesterol do HDL (HDL-c), também estão relacionadas com o desenvolvimento da doença, pois é a lipoproteína responsável pelo transporte reverso do colesterol, conferindo efeito de proteção do leito vascular contra a aterogênese (CASTELLI et al., 1986).

Apesar de menor correlação com as DCV do que a concentração de LDL-c, estudos mostram que as concentrações de TG também representam fator de risco independente para o desenvolvimento dessas doenças, porque há relação inversa entre a concentração de TG e níveis de HDL plasmáticos (SALES; PELUZIO; COSTA, 2003).

As concentrações séricas de colesterol e TG se elevam em função do consumo alimentar inadequado, contendo níveis elevados de colesterol, carboidratos, ácidos graxos saturados e trans, além de excessiva quantidade de calorias (XAVIER et al., 2013).

O papel pró-aterogênico da LDL-c é inquestionável e, por isso, é foco de todos os programas de prevenção e tratamento das DCV. Porém, apesar das evidências, cerca de 30% dos pacientes que sofreram Infarto Agudo do Mocárdio, no momento crítico, estavam com concentrações normais de CT e LDL-c, indicando que, o perfil lipídico sozinho pode não ser suficiente para a detecção de pacientes com

risco cardiovascular, conforme *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III ATP-III)* (NCEP, 2001).

Acreditava-se que as partículas de LDL não apresentavam variação quanto ao seu tamanho e densidade. Contudo, em 1982, Krauss e Burke identificaram, pela primeira vez, possíveis alterações dessa lipoproteína, caracterizando-as em partículas maiores e menos densas ($\text{LDL}_{\text{GRANDE}}$), intermediárias ($\text{LDL}_{\text{INTERMEDIÁRIA}}$) e menores com maior densidade ($\text{LDL}_{\text{PEQUENA}}$). Um pouco mais adiante, mostraram a importante relação que esta última tinha com maior risco cardiovascular (AUSTIN et al., 1988).

Da mesma forma, podem ser encontradas também subclasses de HDL. Há décadas, estão bem identificadas evidências da relação inversa entre seus níveis séricos e o risco de DCV, como mencionado anteriormente. Todavia, as características metabólicas e cardioprotetoras da HDL podem se diferenciar entre as subpopulações. As maiores e menos densas ($\text{HDL}_{\text{GRANDE}}$) são as que mais reduzem os riscos e estão associadas com menores concentrações de TG no sangue, ao passo que as partículas menores ($\text{HDL}_{\text{PEQUENA}}$) podem aumentar o risco (JOSHI et al., 2016).

Além das dislipidemias, outros fatores também podem contribuir para a gênese de DCV, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, sedentarismo e tabagismo. Esses fatores de risco são modificáveis e, por isso, alvos passíveis de intervenção (SIMÃO et al., 2013; MENDES et al., 2006).

Em relação à HAS, há uma alta correlação positiva da mortalidade por DCV e os níveis pressóricos arteriais (PA) (SBC, 2007; MACMAHON et al., 1990), sendo que o risco aumenta com a elevação dos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos a partir de 115/75 mmHg, segundo a I Diretriz de Prevenção Cardiovascular (2013)(SIMÃO et al., 2013).Contudo, a prevalência de HAS é muito alta no Brasil, segundo 22 estudos compilados numa revisão sistemática, entre 22,3% e 43,9% (média de 32,5%) da população adulta, 50% entre a população com idade entre 60 e 69 anos e 75% entre os indivíduos com mais de 70 anos têm pressão arterial acima do ideal(JARDIM et al., 2007).

Em estudo realizado com 15.103 servidores públicos de seis capitais brasileiras observou-se prevalência de 35,8% (40,1% entre homens versus 32,2% entre as mulheres). Os dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL – BRASIL, 2015) indicaram que o Sudeste foi a região com maior prevalência (23,3%), seguido pelo Sul (22,9%) e Centro-Oeste (21,2%). As regiões Nordeste e Norte apresentaram as menores taxas – 19,4% e 14,5%, respectivamente (MALACHIAS et al., 2016).

Uma meta-análise de 354 estudos clínicos revelou que a redução da morbidade e mortalidade é proporcional à queda da PA, tanto sistólica quanto diastólica. O controle da PA pode reduzir até 46% a ocorrência de infartos do miocárdio e em 63% o número de acidentes vasculares encefálicos (LAW et al., 2003).

A obesidade, outro importante fator de risco para as DCV, é definida como o acúmulo anormal de gordura no tecido adiposo que acarreta prejuízos à saúde. Sua etiologia é um processo multifatorial que envolve aspectos genéticos e ambientais, envolvendo interações psicossociais que atuam sobre mediadores fisiológicos de gasto e consumo energético (WHO, 2000).

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo e suas células – os adipócitos – são as únicas especializadas no armazenamento de lipídeos na forma de triglicérides em seu citoplasma, sem que seja nocivo para a sua integridade funcional. Elas possuem todas as enzimas e as proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese) e estocar triglicérides durante período em que a oferta de energia (balanço energético positivo) é abundante ou mobilizá-los pela lipólise quando há déficit calórico (balanço energético negativo) (MARREIRO, 2013). Dessa forma, um balanço energético positivo é a condição básica para o aparecimento da obesidade.

Há muitas evidências na literatura que mostram a associação entre excesso de peso, especialmente localizada na região abdominal, com DCV e diversos tipos de câncer como decôlon, mama, rins, vesícula biliar e endométrio (PAPPAS; KARAOULL, 2010; DESPRES; LEMIEUX; PRUD'HOMME, 2001).

Indivíduos com obesidade – aqueles com Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30Kg/m²–, apresentam maiores chances de apresentar infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (BERRINGTON de GONZALEZ et al., 2010), isto porque, o excesso de gordura leva a desregulação metabólica, que propicia maior formação da placas de ateromas e desenvolvimento de arritmias e, quando associados, levam às DCV (POIRIER et al., 2011).

Adicionalmente, a obesidade está ligada ao estado crônico de inflamação pelo aumento dos níveis de citoquinas pró-inflamatórias hepáticas e adipocitárias que aumentam a resistência à insulina, promovem ativação plaquetária e hipertrofia do miocárdio levando à progressão da doença cardiovascular (PREIS et al., 2010).

Além de repercussões diretas para a saúde, há o impacto econômico da obesidade, que eleva de modo substancial a necessidade de recursos, contribuindo assim para a carga global de doenças crônicas (ABESO, 2016a).

Enfatizando ainda os fatores de risco para as DCV, o aumento da sua incidência pode ser atribuído às mudanças nos hábitos alimentares e à falta de atividade física. Entre as transformações do mundo moderno está a maior disponibilidade de alimentos com alta densidade energética (ricos em gorduras e açúcar) e o aumento das facilidades tecnológicas que incentivam o sedentarismo (XAVIER et al., 2013).

As principais alterações na alimentação dizem respeito à substituição de alimentos *in natura* ou minimamente processados de origem vegetal e preparações culinárias à base desses alimentos por produtos industrializados prontos para o consumo (BRASIL, 2014a).

A inatividade física também é um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares e estima-se que seja uma das principais causas de morte no mundo (LEE et al., 2012). Isso porque o exercício físico pode auxiliar na perda de peso corporal por reduzir ou manter a concentração de gordura corporal e conservar ou aumentar a massa magra, promovendo assim, efeitos positivos na prevenção de doenças (SIMÕES et al., 2013).

O sedentarismo constitui, hoje, um importante problema de saúde pública, uma vez que a maioria da população é inativa. Em São Paulo, apenas 30,4% da

população se exercita regularmente, conforme informações da pesquisa VIGITEL(BRASIL, 2015).

No que diz respeito ao hábito tabagista, existem mais de 1,1 bilhão de fumantes no mundo e 80% deles vivem em países de média ou baixarenda em que a carga das doenças e mortes relacionadas com o tabaco é elevada. Estima-se que os fumantes atuais consumam cerca de 6 trilhões de cigarros todos os anos. Há estimativas de que até 2030 haverá 8 milhões de mortes por ano provocadas pelo consumo do cigarro (WHO, 2014a).

Cerca de 50% das mortes entre indivíduos fumantes poderiam ser evitadas se esse vício fosse abolido, isso porque tal vício aumenta em 10% as chances de desenvolver doenças cardiovasculares, por estar ligado à ação vascular direta, estresse oxidativo, efeitos trombogênicos e dislipidemia secundária (PAPPANI; DAMASCENO, 2016). Os radicais livres e oxidantes presentes no cigarro promovem o meio oxidante, que contribui para a disfunção endotelial, inflação sistêmica e modificações oxidativas (FISHER et al., 2000).

O risco relativo de infarto do miocárdio apresenta-se aumentado duas vezes entre os fumantes com idade superior a 60 anos e cinco vezes entre os com idade inferior a 50 anos, se forem comparados com os não fumantes (SIMÕES et al., 2013), evidenciando o efeito negativo trazido ao organismo.

A idade também tem grande importância na evolução das doenças cardiovasculares, ou seja, as pessoas mais velhas apresentam maiores chances de desenvolver a doença apresentando ou não histórico familiar. Dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2007-2010), mostraram que indivíduos entre 40 e 59 anos apresentam algum risco de desenvolver doenças cardiovasculares(12,8% \pm 0,9 em homens e 15,3% \pm 1,1% em mulheres). Já nas pessoas entre 60 e 79 anos, esses percentuais aumentam para 13,7% (\pm 0,9) nos homens e 17,5% (\pm 1,2) nas mulheres (GO et al., 2014).

As condições sociais interagem com as condições fisiológicas para determinar a propensão às diferentes doenças, existindo clara evidência de que a situação socioeconômica desempenha papel central na causa das enfermidades. O estrato populacional de menor nível socioeconômico avaliado por escolaridade, renda,

poder de decisão profissional e condição funcional (empregado ou desempregado) associa-se ao acúmulo de fatores de risco cardiovascular que levam à redução da expectativa de vida. Ademais, o nível de escolaridade parece ser o mais potente preditor de fatores de risco cardiovascular entre os indicadores socioeconômicos, apresentando impacto independente da renda sobre esses fatores (TAYLOR et al., 2007; FUCHS et al., 1995).

Há grande evidência de que a raça e gênero estejam envolvidos com a morbidade e mortalidade por DCV. Segundo o estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), os negros apresentam maior taxa de mortalidade por essas doenças, seguido pelos brancos e, por último pelos asiáticos, porque apresentam também maior prevalência de dislipidemias. Ainda nesse mesmo estudo, verificou-se que os homens apresentam mais dislipidemias do que as mulheres, isso porque as mulheres em geral são mais cuidadosas (GOFF et al., 2006).

Percebe-se então que, diversos fatores estão relacionados ao elevado risco cardiovascular. Assim, quanto maior o número de fatores presentes, maior será a probabilidade de apresentar um evento cardiovascular. Da mesma forma, quanto melhor o controle dos hábitos de vida com redução do número de fatores modificáveis associados, menor o risco (PU et al., 2015; CORREIA et al., 2010).

2.2 Tratamentos para a redução dos fatores de risco cardiovascular

A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose publicada em 2017 recomenda como tratamento nutricional a inclusão de ácidos graxos ômega-3 (w-3), fitoesteróis, fibras solúveis e probióticos na alimentação. O presente trabalho tem como foco a suplementação com w-3. Já em relação ao tratamento medicamentoso, a mesma diretriz orienta para o tratamento da colesterolemia o uso das estatinas, ezetimiba e resinas e para o da hipertrigliceridemia os fibratos e ácido nicotínico (niacina). Destaca ainda, quanto ao uso de novos fármacos como, por exemplo, os inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol e da PCSK-9, além dos inibidores da proteína de transferência de triglicérides microssomal e da síntese de apoliproteína B e da

apolipoproteína C-III (FALUDI et al., 2017). Apesar da existência de vários medicamentos, esse estudo contemplou apenas os efeitos das estatinas na redução dos fatores de risco cardiovascular.

2.2.1 Tratamento com a suplementação de ômega-3(w-3) na redução dos fatores de risco cardiovascular

O interesse dos ácidos graxos ômega-3 (w-3) como protetores para DCV decorreu das observações de Bang; Dyerberg; Hjoorne (1976) e Dyerberg; Bang; Hjoorne (1975), quando se depararam com a baixa prevalência da doença em esquimós da Groenlândia sem que fatores genéticos fossem associados. Para aquele grupo, os fatores ambientais, determinantes do alto consumo habitual de peixe, foram identificados como a explicação para o fato. Tal hipótese foi confirmada, mais tarde por um estudo de coorte realizado no Japão em 1990(ISO et al., 2006).

Os ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) e o docosaeaxaenoico (DHA), ambos poli-insaturados essenciais e de cadeia longa, pertencem ao grupo dos ácidos graxos w-3e são moléculas pleitróficas com muitas funções biológicas. Eles participam de complexos de sistemas de sinalização intracelular, influenciam a composição das membranas, participam do metabolismo celular e dos sinais de tradução, além de modular a expressão de genes, capazes de regular a atividade e a produção de diversos fatores de transcrição (LOTTENBERG et al., 2009; GARG et al., 2006).

Dessa forma, esses ácidos graxos promovem benefícios sobre os lipídeos plasmáticos, em especial sobre as concentrações de triglicérides, levando alterações hepáticas do metabolismo do colesterol e à sua redução decaptação pelo fígado, reduzendo arritmia, diminuem a agregação plaquetária, estabilizam placa de ateroma, reduzem a pressão sanguínea e a sobrecarga cardíaca, além de diminuírem os marcadores inflamatórios (HORN et al., 2008; HARRIS, 2007; GARG et al., 2006; LOMBARDO; CHICCO, 2006).

Seu consumo diário pode exercer efeito cardioprotetor e estudos clínicos mostram que a suplementação com 2-4g de EPA e DHA ao dia pode diminuir a concentração de triglicérides em até 25-30% e aumentar os de HDL-cem 1-3% (FALUDI et al., 2017; SANTOS et al., 2013).

Em 2000, Weber e Raederstorff publicaram uma revisão mostrando que a administração por 4 meses de 0,21g de EPA e 0,11g de DHA para indivíduos hiperlipidêmicos e 0,17g EPA e 0,11g DHA para os normolipidêmicos na forma de óleo de peixes tiveram redução dos triglicérides entre 20% e 40%, em função da menor produção de VLDL ou maior *clearance* dos TG presentes no quilomícrons (PARK; HARRIS, 2003).

Em humanos com doenças coronarianas, a suplementação de 3g por dia de EPA e DHA por 2 anos, quando comparada ao grupo placebo, diminuiu a progressão da aterosclerose. Esses efeitos podem ser decorrentes da redução das dislipidemias e das respostas inflamatórias (DIN et al., 2004).

O GISSIPrevenzione Group, estudo realizado na Itália e publicado em 1999, comparou os efeitos de ingestão diária de cápsulas contendo 1g de w-3 por dia, associado ou não a vitamina E em indivíduos acompanhados por 3 anos e meio. Neste estudo, verificou-se que apenas o w-3 conferiu proteção cardiovascular, obtida pela redução de eventos clínicos e de mortes por DCV. Resultados semelhantes também foram observados no *The Diet and Reinfarction Trial – DART* em que os indivíduos acompanhados por 2 anos, ao invés de ingerirem cápsulas, consumiram semanalmente 2-3 porções de peixes ricos nesse ácido graxo (GISSI, 1999; BURR et al., 1989).

A revisão sistemática de Wang et al (2006), em que foram selecionados 11 ensaios clínicos – 6 baseados em intervenção com suplemento, 5 com dieta ou acompanhamento dietético e 1 estudo de coorte de prevenção secundária – constatou os efeitos positivos do ômega-3. A maioria dos estudos mostrou significativa redução de morte súbita, por infarto agudo do miocárdio e ou acidente vascular cerebral, após a suplementação com óleo de peixe (>850mg/d de EPA + DHA).

Uma revisão sistemática recente (MAKI et al., 2017), realizada com 14 ensaios clínicos, mostrou que o tratamento com w-3 é provável, porém modesto na prevenção secundária de doenças cardiovasculares. Mesmo não sendo tão efetivo, os autores concluíram que o consumo de EPA e DHA acima de 1g/dia nesses pacientes que tiveram algum evento cardiovascular deve ser estimulado, principalmente por apresentar baixo risco de eventos adversos. Achados semelhantes também foram encontrados em uma meta-análise elaborada com 18 ensaios clínicos e 16 estudos prospectivos de coorte (ALEXANDER et al., 2017). Nesta, os autores encontraram indícios de redução dos riscos cardiovasculares em 6% nos ensaios clínico(sem significância estatística) e 18% nos estudos de coorte, respectivamente. Em outra meta-análise também foram verificados efeitos benéficos em relação ao uso do w-3 (HOOPER et al., 2017).

Com esse contexto, fundamenta-se uma avaliação econômica da suplementação com w-3 no âmbito da prevenção defatores de riscos cardiovasculares.

2.2.2 Tratamento medicamentoso com estatinas na redução dos fatores de risco cardiovascular

Existem várias classes de medicamentos utilizados na prática clínica para a redução do risco cardiovascular, dentre elas as estatinas. Estas são fármacos hipolipemiantes usados no controle das dislipidemias e é a primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia, pois existem evidências de que reduzemos desfechos cardiovasculares fatais e não fatais e as concentrações de LDL-c e de colesterol total (TAYLOR et al., 2011).

Em meados de 1971, o microbiologista Akira Endo juntamente com o Dr. Masao Kuroda, descobriu que culturas de fungos *Penicillium citrinum* produziam um potente inibidor da biossíntese de colesterol. Foram realizados vários testes em meios de cultura e os principais componentes destas culturas foram isolados. Após 2 anos de estudos, aproximadamente 6.000 espécies microbianas foram testadas pela sua capacidade de inibição da síntese lipídica. Como resultado, foi descoberta a

primeira estatina–citrinina cujos estudos demonstraram sua capacidade de inhibir a HMG-CoA redutase e seu potencial terapêutico (ENDO, 2010; GINTER, SIMKO, 2009).

Posteriormente, uma espécie de *Penicillium citrinum* foi descoberta e mais tarde foi encontrada a estrutura da mevastatina (ENDO, 2010; ENDRES, 2006). Na sequência foi isolada a lovastatina de *Aspergillus terreus* e *Monascus ruber*, sendo aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e produzida pela primeira vez para comercialização no mercado em 1987 (CAMPO, CARVALHO, 2007).

Após a lovastatina, seguiu-se a fluvastatina, a pravastatina e a simvastatina, todas naturais que derivam de fermentação fúngica (GINTER, SIMKO, 2009). Em 1996 e 1997, foram introduzidos novos derivados sintéticos – a atorvastatina e a cerivastatina. Entretanto, em 2001, esta última foi retirada do mercado por seus efeitos colaterais responsáveis por 100 mortes (CAMPOS, CARVALHO, 2007).

Em 2003, foi introduzida a estatina que apresenta maior eficácia – a rosuvastatina. Há, ainda, a última molécula sintética descoberta – a pitavastatina, cujos ensaios clínicos demonstraram eficácia na redução dos níveis de colesterol (GINTER, SIMKO, 2009).

A terapia com estatinas é a mais validada por estudos clínicos na redução de eventos cardiovasculares. Com o uso desse medicamento, observa-se redução no risco de morte por todas as causas em 10% e da mortalidade por DCV em 20% para cada 40 mg/dL de redução do LDL-c (XAVIER et al, 2013).

Devido à diversidade de opções terapêuticas e a variabilidade de evidências científicas que analisem a eficácia do medicamento, para se conhecer mais acerca dos efeitos das estatinas na redução do risco cardiovascular foi feita uma revisão sistemática baseada apenas em ensaios clínicos², algo não contemplado nas revisões recentes publicadas.

Estudos de revisão sistemática são considerados nível I de evidência para a tomada de decisão e realização de avaliações econômicas de novas tecnologias em

²O manuscrito derivado dessa revisão sistemática consta do APÊNDICE A, tendo sido submetido para publicação na Revista da SOCESP.

saúde, principalmente quando se quer comparar as intervenções já consagradas (PHILIPS, 2009).

A partir dos 49 artigos elegíveis de estudos clínicos duplo-cego randomizados de 47.386 pacientes, as estatinas reduziram, em média, 22% os níveis de CTe30,9% de LDL-c. Ao inibirem a HMG-CoA redutase, reduzem a formação de mevalonato, principal componente responsável pela biossíntese de colesterol hepático, afetando, consequentemente as concentrações de LDL-c (DAVIDSON; TOTH, 2004).

Os benefícios cardiovasculares devem-se também aos seus efeitos pleiotrópicos, tais como vasodilatação, ação antitrombótica, anti-inflamatória e antiproliferativa, responsáveis pela melhora da função endotelial, do aumento da estabilidade de placa aterosclerótica, da diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, além da inibição da resposta trombogênica. Muitos destes efeitos parecem ser mediados pela inibição dos isoprenóides, que servem como ligantes lipídicos de moléculas sinalizadoras intracelulares (XAVIER et al., 2013; LIAO, 2005).

O efeito predominante foi verificado sobre a concentração de LDL-c, mas se observou também redução de TG (4,7%) e aumento de HDL-c em 2,8%. As estatinas reduzem a concentração de TG mediante aumento da expressão dos receptores de LDL-c e, consequentemente, remoção das lipoproteínas ricas em triglicérides do plasma. Quanto à elevação de HDL-c, os inibidores da HMG-CoA redutase podem elevar os níveis por um conjunto de efeitos que inclui desde o estímulo à síntese de apoproteína AI (Apo AI), inibição da síntese da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) e troca de triglicérides por colesterol éster das VLDL e IDL(XAVIER et al., 2013).

Com base nas evidências apontadas, o uso de estatina é indicado para terapias de prevenção primária (TAYLOR et al., 2013) e secundária (SPECTOR; SNAPINN, 2011) como primeira opção na redução da incidência de eventos cardiovasculares. No entanto, qualquer aumento de dose para promover melhor eficácia do tratamento pode ocasionar eventos adversos, que demandam tratamento adicional (BOTTORFF, 2006). Tal evidência justifica a busca de alternativas que reduzam os riscos cardiovasculares sem efeitos adversos graves.

2.2.3 Associação da suplementação com ômega-3 (w-3) e estatinas na redução dos fatores de risco cardiovascular

Os ácidos graxos w-3 combinados às estatinas são efetivos na melhora de muitos parâmetros lipídicos, devido ao seu mecanismo de ação complementar (BAYS et al., 2008).

Apesar das estatinas serem a primeira opção de tratamento para os indivíduos com hipercolesterolemia, a monoterapia parece não ser suficiente para atingir os níveis desejados de colesterol não-HDL e de TG. Além disso, associá-las a outros agentes pode ser necessário para compensar o aumento secundário dos níveis de LDL-c que frequentemente aumentam entre os indivíduos com hipertrigliceridemia acentuada (NAMBI; BALLANTYNE, 2006).

No estudo *Japan EPA Lipid Intervention Study* (JELIS), 18.645 pacientes com hipercolesterolemia foram tratados de forma randomizada com estatinas sozinhas ou associada a doses de 1800mg de EPA purificado por dia. No fim de 5 anos, os indivíduos que fizeram uso de ambos tiveram uma redução de 19% na incidência de eventos cardiovasculares (YOKOYAMA et al., 2007).

Da mesma forma, no estudo *Combination of Prescription Omega-3 with Simvastatin* (COMBOS), em que 254 pacientes foram suplementados com 4g por dia de w-3 (465mg EPA + 375mg DHA) e 40mg por dia de simvastatina por 8 semanas, mostrou que houve redução, em média, de 30% e 28% dos TG e da VLDL, respectivamente quando comparado ao grupo placebo (DAVIDSON et al., 2007).

Em outro estudo, a suplementação com 8g por dia de óleo de atum em 15 pacientes que já faziam uso de estatinas, reduziu em 27% os níveis de TG durante 3 meses de tratamento, além de ter sido identificada correlação significativa entre a dosagem de óleo de peixe e colesterol total (MEYER et al., 2007).

De acordo com Micallef; Garg(2009), e em concordância com esses resultados, afirmaram que a suplementação com w-3 combinada às estatinas diminui a mortalidade em pacientes com doença coronariana e pode reduzir as doenças cardiovasculares em longo prazo.

No ensaio clínico publicado recentemente *The Reduction of Cardiovascular Events with Icosapen Ethyl-Intervention Trial* – REDUCE-IT, em que foram administrados 4g de ácido etil eicosapentaenóico (uma fórmula mais estável e purificada do EPA) em 8179 indivíduos que tomavam estatinas com elevados níveis de TG, mostrou efeitos significativos na redução de eventos isquêmicos, incluindo morte cardiovascular (BHATT et al, 2019).

Em resumo, a literatura traz evidências de que o tratamento com w-3 apresenta efeitos benéficos na redução dos fatores de risco cardiovascular quando associado às estatinas. Nesse contexto, é necessário contrapor os benefícios desses tratamentos aos seus custos buscando avaliar a sua eficiência em comparação aos produtos tradicionais em uso.

2.3 Avaliação econômica em saúde

Como evidenciado, as doenças cardiovasculares estão entre os problemas de saúde pública mais preocupantes em termos de prevalência, mortalidade e de custos sociais. A prevenção baseia-se em estilo de vida saudável, caracterizado por alimentação equilibrada, atividade física e hábitos saudáveis que excluem o tabaco e o álcool. Contudo, uma vez instalada, é consenso a eficácia do tratamento medicamentoso com estatinas.

Na área farmacológica, o surgimento de novas substâncias ativas é comum e fruto da estratégia de concorrência da indústria de medicamentos que se apoia em larga medida no sistema de patentes e na inovação (NISHIJIMA; BIASOTO Jr.; LAGROTERIA, 2014). A incorporação de novos medicamentos à lista do Governo deve envolver não apenas considerações sobre a eficácia e efetividade, mas também a avaliação da eficiência das novas drogas (RASCATI, 2010).

Em outras palavras, não basta à constatação da efetividade de um novo medicamento para que o governo decida alocar recursos para disponibilizá-lo à população, um critério básico que vem sendo adotado pelos tomadores de decisão. A análise custo efetividade que permite verificar se o novo medicamento é o mais

eficiente dada a sua efetividade. E caso não seja mais econômico por unidade de resultado, mas tenha grande resolutividade, qual o custo de cada unidade de resultado adicional que seria incorrido pelo governo para disponibilizá-lo à população, em comparação ao medicamento convencional.

Muitos estudos apontam a eficácia e a efetividade do tratamento convencional com estatinas das doenças cardiovasculares, como também existem pesquisas atestando o efeito benéfico do uso do ômega 3 isolado ou associado no controle das DCV, mas não existem trabalhos nacionais que tenham realizado uma avaliação econômica dos tratamentos alternativosante o tratamento convencional com estatinas.

A farmacoeconomia é uma área da Economia da Saúde que adaptou as técnicas de avaliação de projetos de investimento, para a análise de novos medicamentos, em que os benefícios não são facilmente monetizados.

Na área econômica, a Análise Custo Benefício compara o custo do investimento com os benefícios futuros a serem gerados, sendo que, tanto o custo, como o benefício, são mensurados em termos monetários (RASCATI, 2010; DRUMMOND et al., 2005).

Na saúde, contudo, mensurar os benefícios de um novo medicamento (ou de uma nova tecnologia, ou de uma intervenção) em termos monetários não é algo trivial além de esbarrar em aspectos éticos. Machado e Simões (2008) afirmam que os projetos cujos benefícios não são passíveis de valoraçãoem termos monetários devem ser analisados via técnicas específicas de avaliação, como a análise custo-efetividade, pois essa técnica busca padronizar a comparação entre custos dos projetos, expressos em unidades monetárias e os benefícios, expressos em unidades naturais. Adicionalmente, na área da saúde, nem sempre o benefício é equivalente à situação natural, um medicamento pode prolongar a vida do paciente, mas não sem sequelas. Para esses casos, a farmacoeconomia desenvolveu a Análise Custo Utilidade, na qual o benefício é mensurado em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ou em anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY).

No caso de avaliação econômica de medicamentos cujo benefício envolve prejuízos à qualidade de vida do paciente,o impacto pode ser mensurado por

indicadores em unidades naturais como mg/dL de colesterol total, LDL-c, HDL-c, TG, sendo a análise custo efetividade a indicada. Cabe ainda registrar que segue em tramitação no Senado Federal o Projeto de Lei no. 415 (PLS 415; <http://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/122071>), de 2015, que torna obrigatória em regulamento a divulgação do parâmetro de custo-efetividade utilizado na análise das solicitações de incorporação de tecnologias no âmbito do SUS (DE SOÁREZ; NOVAES, 2017).

Nessa conjuntura, confirma-se a necessidade de uma avaliação econômica do uso do w-3 isolado ou em associação às estatinas na redução dos fatores de risco cardiovascular.

3. JUSTIFICATIVA

Os benefícios clínicos do w-3 sobre o sistema circulatório vêm sendo descritos desde a década de 70, quando se percebeu que os esquimós, mesmo com dieta rica em gorduras, apresentavam baixa prevalência das DCV (BANG; DYERBERG; HJORNE, 1976; DYERBERG; BANG; HJORNE, 1975). A diferença estava na qualidade das gorduras – rica em EPA e DHA – que foi confirmada mais tarde em um estudo de coorte realizado no Japão em 1990 (ISO et al., 2006).

O w-3 pode exercer efeitos benéficos sobre diferentes aspectos fisiológicos e do metabolismo que contribuem para o surgimento das DCV. Em 1999, o estudo GISSI mostrou ação preventiva.

Em função das evidências científicas quanto as suas propriedades, seu consumo, em 2012, atingiu cerca de 1,3 milhão de mm³/ano, considerando a população daquela época e recomendação entre 250 e 500mg/dia (FROST; SULLIVAN, 2012).

Apesar de bastante consumido pela população mundial, não foram encontrados estudos que avaliassem seus custos e benefícios clínicos no Brasil. Apenas dois deles foram publicados no exterior: um deles avaliando o custo-efetividade na prevenção secundária de eventos cardiovasculares (SCHMIER; RACHMAN; HALPERN, 2006) e outro em dietas parenterais (PRADELLI et al., 2014).

No relatório técnico publicado pela OMS (2011), afirmou-se que a prevenção das dislipidemias poderia ser mais custo-efetiva do que tratar suas complicações, por aumentar a sobrevida de pacientes e evitar o risco de desenvolvê-las, considerando um dos principais problemas de saúde pública em relação à prevalência, mortalidade e custos sociais.

Dadas às evidências de seus efeitos benéficos, a escassez de estudos de avaliação econômica e a iminente aprovação da exigência de avaliação custo-efetividade de novos medicamentos justifica-se o presente estudo que visa realizar uma avaliação econômica do uso de w-3 isolado e associado às estatinas.

4. OBJETIVOS E HIPÓTESES

4.1 Objetivo geral

Avaliar o custo-efetividade das intervenções com ômega-3 (w-3)isoladoe associado à estatina (w-3 + estatinas) na redução defatores de risco cardiovascular.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever os custos dos tratamentos com w-3isolado e associado às estatinas;
- Estimar a influência de variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, raça), hábito tabagista, condições do estado nutricional, densidade energética do consumo alimentar, prática de atividade física e grau de adesão no perfil lipídico e tamanho das lipoproteínas;
- Avaliar a efetividade dos tratamentos para redução dos fatores de risco cardiovascular baseados na suplementação com w-3 isolado e associado às estatinas;e
- Avaliar o custo-efetividade da suplementação de w-3 isolado e associado às estatinas.

4.3 Hipóteses

Baseando-se nos aspectos descritos, as hipótesesdo estudo são:

1. O tratamento com cápsulas de w-3 é custo-efetivo para a redução dos fatores de risco cardiovascularem comparação a nenhum tratamento sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS);
2. O tratamento com cápsulas de w-3 combinado aestatina é custo-efetivo para a redução dos fatores de risco cardiovascular em comparação ao uso isolado dasestatinas sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Este trabalho consiste de um estudo analítico, quase-experimental e prospectivo-comparativo da efetividade do custo-efetividade de suplementos alimentares para o controle de fatores de risco para doenças cardiovasculares. A perspectiva do estudo é a do Sistema Único da Saúde (SUS) que considera como custos relevantes aqueles que incidem sobre o órgão financiador.

O custo esperado dos tratamentos foi estimado com base no custo teórico do tratamento padrão ponderado pelas probabilidades das eventuais intercorrências relacionadas a efeitos adversos e de sucesso e fracasso por meio do método da Árvore de Decisão.

A efetividade do w-3 foi avaliada a partir de dados secundários extraídos do banco de dados da pesquisa clínica CARDIONUTRI realizada pela Faculdade de Saúde Pública – Departamento de Nutrição da Universidade de São Paulo coordenada pela Professora Dra. Nágila Raquel Teixeira Damasceno em 2012 e 2013 que tinha por objetivo investigar a modificação do risco cardiovascular com a suplementação de ácidos graxos específicos, entre eles o w-3 em indivíduos adultos brasileiros (registro no CEP-HU/USP 1126/11 – SISNEP CAAE: 0063.0.207.198-11).

5.2 Custos dos tratamentos: ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas

A análise da viabilidade econômica exige a estimativa dos custos envolvidos na intervenção. No presente estudo, optou-se pelo cálculo do custo teórico, ou seja, o cômputo do custo baseado em protocolos de tratamento. Para tanto, adotou-se o protocolo de tratamento fornecido pelo guia da *American College of Cardiology American Heart Association* (ACC/AHA) (STONE, 2014) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas acerca da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite (BRASIL, 2013).

É fundamental definir o prazo para a análise. Baseando-se no guia da ACC/AHA, a monitorização do tratamento com estatinas deve ser realizada a cada 3 a 12 meses. Seguindo essa diretriz, no presente estudo optou-se em computar, inicialmente, os custos dos tratamentos com w-3 e w-3 + estatinas para um ano de tratamento, e em seguida calculou-se o custo médio para dois meses de tratamento, prazo coincidente com tempo do ensaio clínico.

Considerando que os tratamentos em foco são realizados no domicílio, não há custo de internação a sercomputado, tão somente o custo do medicamento durante o tratamento, adicionado ao custo do tratamento de eventuais efeitos adversos e das consultas de acompanhamento, bem como de exames bioquímicos de rotina.

A perspectiva do estudo é do sistema público de saúde, o SUS, de modo que os preços das cápsulas de w-3 e das estatinas aplicados foram aqueles disponibilizados no Banco de Preços em Saúde (BPS) da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, cujos registros referem-se ao menor preço unitário das compras realizadas pelo governo do município de São Paulo.

Para as cápsulas de w-3, utilizou-se como referência “suplemento nutricional, óleo de peixe, 1100mg” e seu preço convertido para 1000mg – a mesma dosagem utilizada no projeto CARDIONUTRI.

Em relação ao tratamento com w-3 + estatinas, o cálculo dos custos foi mensurado a partir da somatória do suplemento nutricional – óleo de peixe (1000mg), o mesmo anteriormente mencionado, aos valores de estatinas (conforme detalhado a seguir).

O tratamento com estatinas pode ser realizado utilizando-se vários tipos e diferentes dosagens desse princípio ativo, assim, o preço do medicamento adotado foi a média do menor preço unitário de cada uma das seguintes estatinas: atorvastatina (10mg), simvastatina (40mg) e atorvastatina (20mg). A decisão de adotar no cômputo dos custos a média desses três tipos de estatinas esteve baseada nas principais prescrições do SUS (RIBEIRO et al., 2014).

Adotou-se como padrão para determinar a quantidade de consultas de acompanhamento e de exames bioquímicos de rotina, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas acerca da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite (BRASIL, 2013), que define a realização de consultas e exames a cada 6 meses para aferição do perfil lipídico e provas da função hepática, gama glutamil transferase (GGT), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), creatinofosfoquinase (CPK). Assim para fins da estimativa dos custos, adotaram-se no ano duas consultas e a realização dos respectivos exames de rotina também por duas vezes. Em seguida, foi calculada a média mensal.

Os preços unitários de consultas médicas e dos exames laboratoriais foram coletados a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) com valores baseados na competência de dezembro de 2018.

A fórmula para determinação do custo anual teórico do tratamento com w-3 (CT_{w-3}) no ano é apresentada a seguir:

$$CT_{w-3} = P_{med_{w-3}} * Med_{w-3} + P_{consul} * Q_{consul} + P_{ex} * Q_{ex}$$

Onde:

$P_{med_{w-3}}$ = preço médio das cápsulas de w-3;

Med_{w-3} = número de cápsulas prescritas no ano;

P_{consul} = preço da consulta;

Q_{consul} = quantidade de consultas prescritas no ano;

P_{ex} = preço dos exames;

Q_{ex} = quantidade de exames prescritos no ano.

O custo teórico anual do tratamento com w-3 associado às estatinas ($CT_{w-3+est}$) no ano foi calculado pela fórmula:

$$CT_{w-3+est} = Pmed_{w3} * Med_{w3} + Pmed_{est} * Med_{est} + Pconsul * Qconsul + Pex * Qex$$

Onde:

$Pmed_{w-3}$ = preço médio das cápsulas de w-3;

Med_{w-3} = número de cápsulas prescritas no ano;

$Pmed_{est}$ = preço médio dos comprimidos de estatinas;

Med_{est} = número de comprimidos de estatina prescritos no ano;

$Pcons$ = preço da consulta;

$Qconsul$ = quantidade de consultas prescritas no ano;

Pex = preço dos exames;

Qex = quantidade de exames prescritos no ano.

O custo teórico do tratamento com estatinas (CT_{est}) no ano foi calculado pela fórmula apresentada a seguir:

$$CT_{est} = Pmed_{est} * Med_{est} + Pconsul * Qconsul + Pex * Qex$$

Onde:

$P_{med_{w-3}}$ = preço médio dos comprimidos de estatinas;

Med_{w-3} = número de comprimidos prescritos no ano;

P_{consul} = preço da consulta;

Q_{consul} = quantidade de consultas prescritas no ano;

P_{ex} = preço dos exames;

Q_{ex} = quantidade de exames prescritos no ano.

Para o cálculo dos custos envolvidos, é necessário identificar todos os recursos consumidos no tratamento, inclusive aqueles medicamentos utilizados no tratamento de eventos adversos e terapias adjuvantes. Dessa forma, o custo de cada intervenção refletirá o “pacote” terapêutico associado àquela intervenção (FERREIRA-DA-SILVA et al., 2012; SILVA et al., 1998).

Sendo assim, para determinar o custo esperado dos tratamentos, adotou-se o método da árvore de decisão (NITA et al., 2010b), que estima o custo considerando as diferentes situações possíveis, a saber: sucesso do tratamento sem efeitos adversos; sucesso do tratamento com efeito adverso; fracasso do tratamento sem efeito adverso; e fracasso do tratamento com efeito adverso. Em outras palavras, o custo esperado nada mais é do que a soma dos custos teóricos do tratamento e dos efeitos adversos ponderados pelas respectivas probabilidades de ocorrência, em cada situação.

As probabilidades de sucesso dos tratamentos w-3 e w-3+estatinas foram calculadas a partir da média ponderada dos valores para cada variável de desfecho (CT, LDL-c, HDL-c, HDL_{GRANDE}, HDL_{PEQUENA}, LDL_{PEQUENA}, LDL_{GRANDE}), pelo número de pacientes que tiveram sucesso para cada uma dessas variáveis. Foi considerado como sucesso o benefício gerado em uma unidade por mg/dL de cada uma delas a partir dos dados do projeto CARDIONUTRI. No caso das estatinas, o sucesso foi extraído da meta-análise realizada por Law; Wald; Rudnicka (2003) que era de 60% para a redução dos eventos cardiovasculares.

Em relação ao tratamento com w-3, Santos et al. (2013), afirmam que os eventos adversos relacionados à suplementação com o ácido graxo estão associados ao trato gastrointestinal que podem ocorrer em aproximadamente 4% em dosagens com 3g/dia e em até 20% em dosagens superiores a 4g/dia. Entre eles estão, constipação, diarreia, flatulência, pirose, náusea, prurido, vertigem e vômito. Sendo que nestes casos, a primeira opção de escolha para alívio desses sintomas é o omeprazol (10mg), com prescrição 2x/dia por 30 dias consecutivos, segundo a recomendação das Diretrizes para o Manejo clínico de pessoas com doenças gastrointestinais (BRASIL, 2014b). O preço desse medicamento foi obtido do BPS, segundo competência de dezembro de 2018.

Estudos apontam que nem todas as pessoas reagem da mesma forma à medicação com estatinas, podendo não apresentar qualquer sintoma indesejado (LINARELLI; POTT Jr., 2008), entretanto a literatura informa que, apesar de serem bem tolerados pelo organismo, alguns efeitos indesejáveis podem aparecer, tais como: distúrbios gastrointestinais (dispepsia e diarreia), cefaleia, alteração da função hepática, náuseas, insônia, perda de memória, visão turva, alteração do paladar, neuropatia periférica e dores musculares, erupções cutâneas vermelhas, disfunção sexual, ginecomastia e miopatias (MARQUES, 2001).

Segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017, o efeito adverso pelo uso das estatinas mais comumente relatado acontece nos músculos, em especial a mialgia (FALUDI et al., 2017).

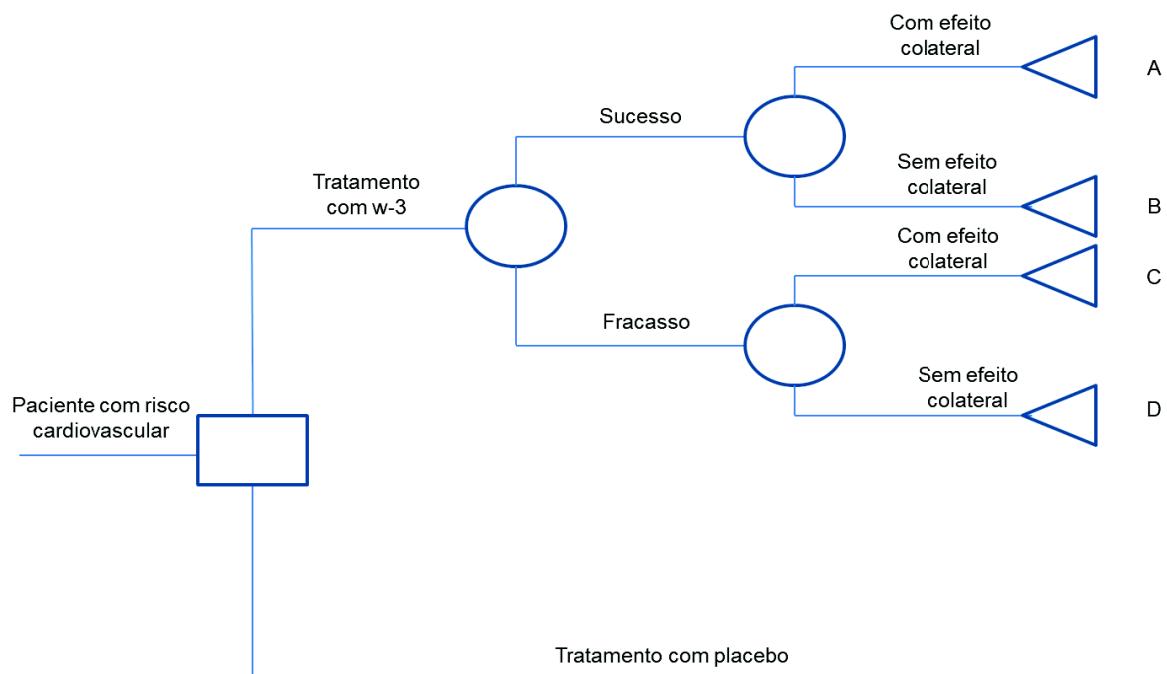
O Consenso Brasileiro sobre Fibromialgiarefere como tratamento farmacológico para alívio dos sintomas nos músculos o cloridrato de amitriptilina (25mg) (HEYMANN et al., 2010). Apesar de não ser uma estratégia específica para diminuição dos eventos adversos do tratamento com estatinas, foi adotada como proxy para esse tratamento, considerando-se o preço deste medicamento consultado no BPS para computar o custo do tratamento desses efeitos colaterais sob competência de dezembro de 2018.

Marques (2001) verificou prevalência média de 1,5% de reações adversas pelo uso de estatinas identificadas em estudos experimentais controlados com período de seguimento superior a um ano. Já as reações adversas mais frequentes de gravidade baixa ou moderada variam entre 1% e 10%. Bosomworth (2016) afirma

que a incidência de miopatias fica em torno de 9,4 a 10,5% e Ucar; Mjorndal; Dahlquist (2000) alegam ocorrer de 6 a 14% deeventos adversos associados com a prescrição das estatinas. Dada a variabilidade de probabilidades da ocorrência de efeitos adversos nos tratamentos com as estatinas, no presente estudo, o custo esperado será calculado adotando o valor mais conservador, ou seja, a probabilidade de 14% de efeitos adversos.

O cálculo do custo esperado do tratamento com w-3isolado e w-3 associado às estatinas para redução dos fatores de risco cardiovascular, utilizando-se a técnica da árvore de decisão, está apresentado nas **Figuras 1 e 2**, respectivamente. Nestas, os nós representados por pequeno quadrado representam as opções de escolha, os pequenos círculos representam a possibilidade de sucesso ou fracasso, bem como a presença ou não de efeitos colaterais. Para cada tipo de evento (sucesso do tratamento, efeito adverso) aplica-se a sua probabilidade de ocorrência, de modo que nos nós representados por triângulos se obtenha a parcela do custo esperado correspondente aquele ramo da árvore de decisão (RASCATI, 2010).

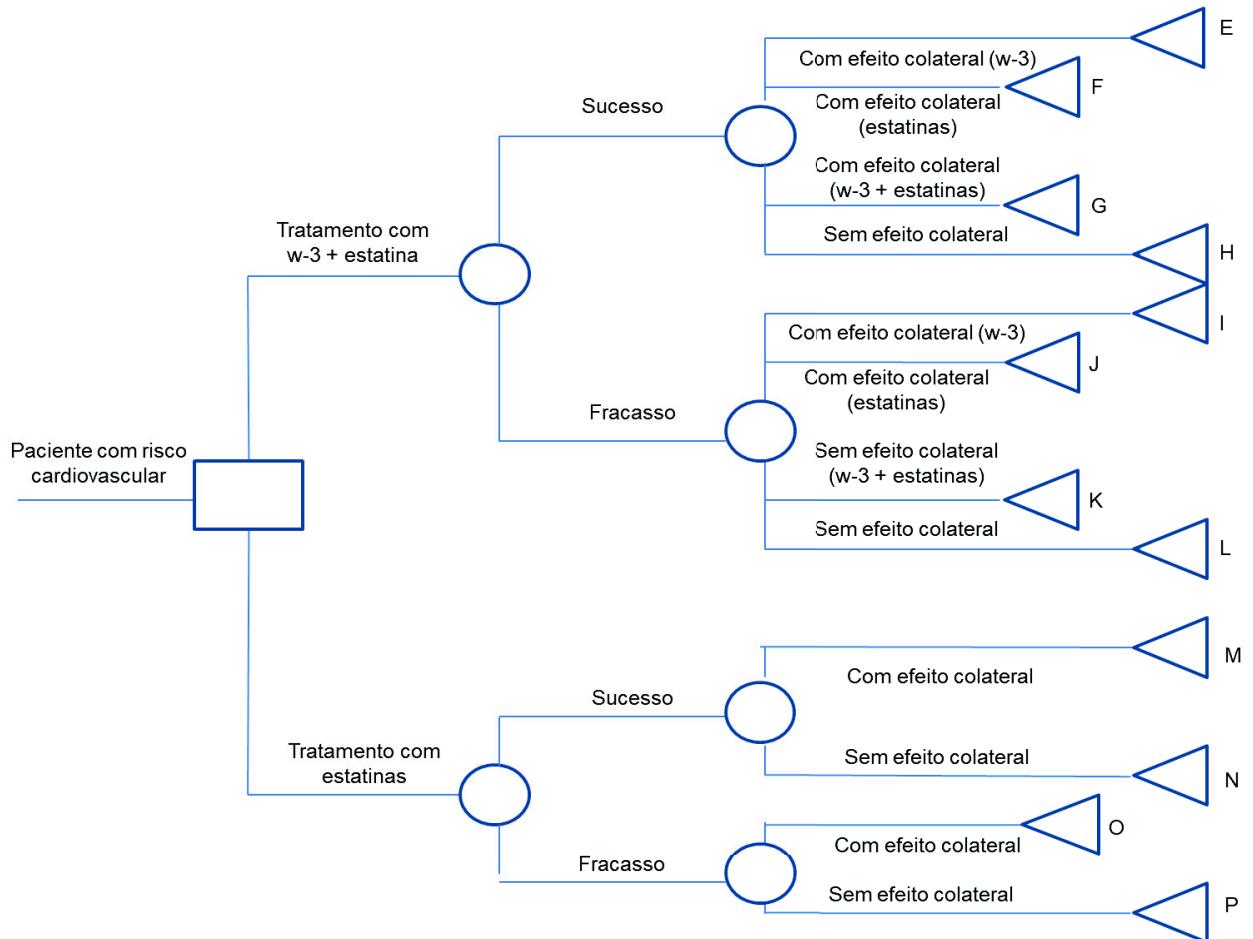
Figura 1.Estrutura geral da árvore de decisão para determinação do custo esperado do tratamento com w-3 isolado.



Fonte: Adaptado de Rascati (2010).

Tomando como base a árvore de decisão, o custo esperado para o tratamento com w-3 é dado pela soma A+B+C+D.

Figura 2:Estrutura geral da árvore de decisão para determinação do custo esperado dos tratamentos com w-3+estatinas e estatinas isoladas.



Fonte: Adaptado de Rascati(2010).

Tomando como base a árvore de decisão, o custo esperado para o tratamento com w-3 + estatina é dado pela soma E+F+G+H+I+J+K+L e o das estatinas pela soma M+N+O+P.

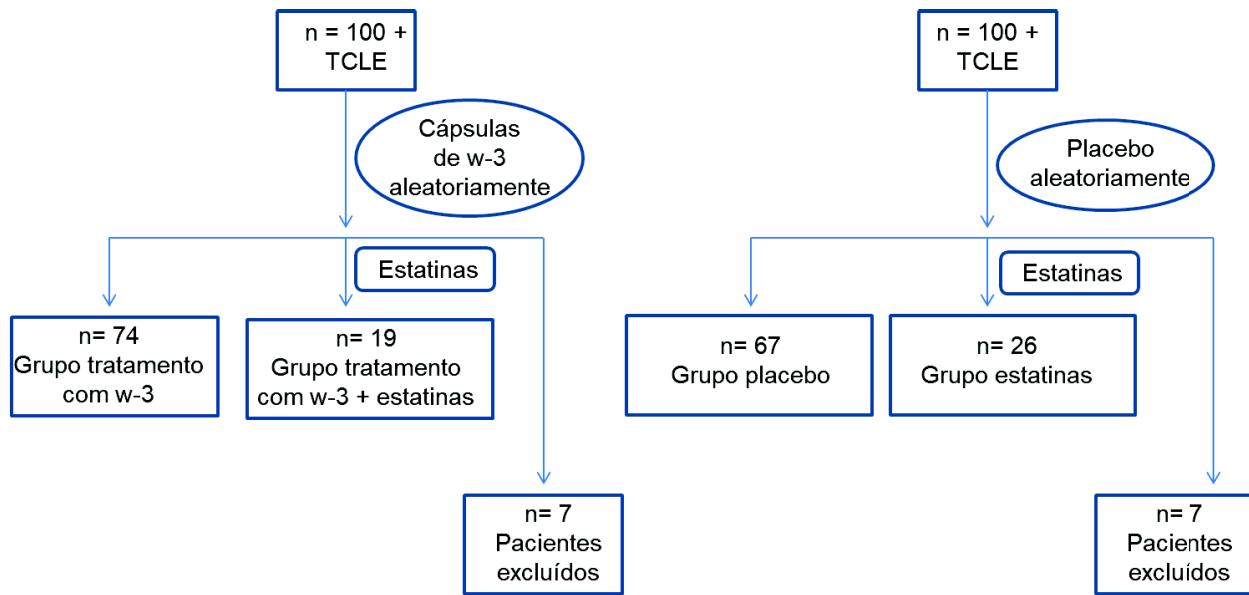
5.3 Avaliação da efetividade dos tratamentos: ômega-3 isolado e ômega-3 associado às estatinas

Para avaliar a efetividade do w-3 isolado e combinado com estatina para redução dos fatores de risco cardiovascular foram utilizados os dados secundários do ensaio clínico CARDIONUTRI que tinha por objetivo avaliar o efeito da suplementação de w-3, ômega-6 (w-6) e ômega-9 (w-9) sobre as propriedades físico-químicas da LDL e da HDL e de biomarcadores cardiometabólicos e oxidativos em indivíduos com pelo menos um dos seguintes fatores de risco: obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus ou tabagismo.

O CARDIONUTRI foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, paralelo, baseado em intervenção nutricional com seguimento de 8 semanas realizado em 2012 e 2013. A população do estudo foi composta por adultos e idosos selecionados do Hospital Universitário vinculado à Universidade de São Paulo que passaram pelo processo de esclarecimento e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). É importante destacar que a pesquisa clínica foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública (COEP/FSP) e do Hospital Universitário (ANEXO A).

O detalhamento do desenvolvimento do ensaio está descrito no APÊNDICE Ce o fluxograma da amostra apresentado na**Figura 3**.

Figura 3. Fluxograma da amostra do CARDINUTRI.



Fonte: Projeto CARDINUTRI (2012/2013).

Ao total, foram 186 indivíduos entrevistados, que ficaram até o final do experimento e se dividiram em:

- Grupo tratamento com w-3: 74 pacientes;
- Grupo placebo: 67 pacientes;
- Grupo tratamento com w-3 + estatina: 19 pacientes
- Grupo estatinas: 26 pacientes

Os participantes receberam aleatoriamente cápsulas de w-3 ou cápsulas de placebo. As primeiras continham 1g de w-3 composto por 37% de EPA e 23% de DHA (ou seja, 1,8g de óleo de peixe) e as de placebo continham 1g de óleo mineral. Uma parcela aleatória dos participantes que tomavam estatina recebeu cápsulas de w-3 de mesma composição de EPA e DHA, e outra parcela recebeu cápsulas de placebo. Todos foram orientados a tomar 3 cápsulas por dia.

Os dados referentes à efetividade das estatinas foram extraídos da revisão sistemática que consta no APÊNDICE A.

5.3.1 Variáveis de desfecho: avaliação bioquímica do metabolismo lipídico

A avaliação da efetividade do tratamento por meio do w-3 ou da combinação de w-3 com estatina foi realizadaa partir dos dados bioquímicos relativos ao perfil lipídico clássico (CT, LDL-c, HDL-c e TG) e tamanho das lipoproteínas HDL(HDL_{GRANDE} e HDL_{PEQUENA})³e LDL(LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}) dos indivíduos. As concentrações séricas desses elementos no sangue foram utilizadas como variáveis de desfecho.

O presente estudo utiliza dados longitudinais do Projeto CARDIONUTRI, coletados em dois momentos do ensaio clinico: momento basal (T0) e momento 8 (T1), caracterizando-se como um estudo de caso e controle com dados em painel⁴.

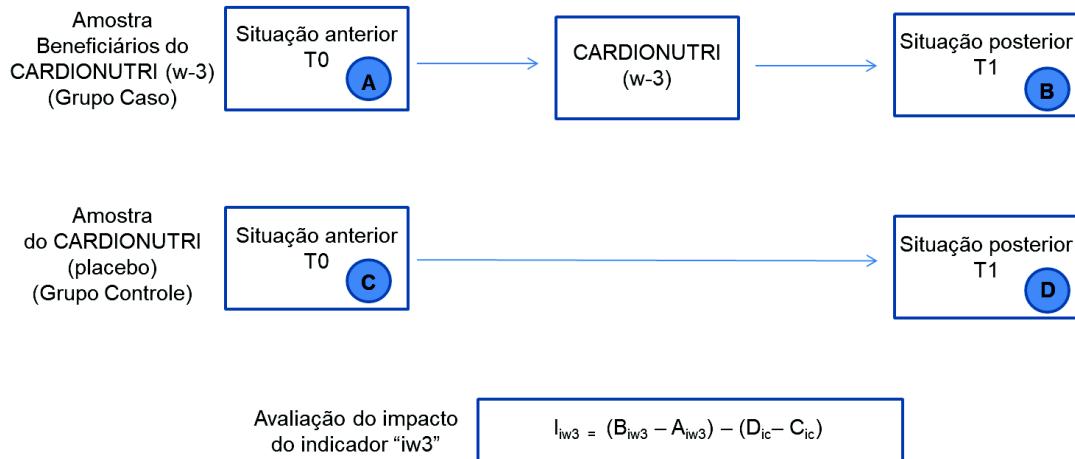
Aefetividade dos dois tratamentos foi avaliada usando o método de Diferenças em Diferenças. Este método de estimação é bastante utilizado na avaliação de políticas públicas (WOOLDRIDGE, 2010).Cabe aqui o registro, de que algumas variáveis de confusão não se modificaram durante o experimento, o que sugere a utilização de outros métodos econométricos, que serão explorados na continuidade da pesquisa.

A avaliação do impacto dos tratamentos envolveu, então, verificar se as cápsulas de w-3 isoladas ou combinadas com as estatinas melhoraram as concentrações de CT, LDL-c, TG, HDL-c e os tamanhos das lipoproteínas por meio da comparação dessas variáveis nos dois momentos de aferição e em comparação com a evolução do grupo controle (**Figura 4**) ou grupo estatinas apenas (**Figura 5**) no mesmo período.

³Apesar de existir a subpopulação de lipoproteína HDL_{INTERMEDIÁRIA}, a maioria dos estudos associam os tamanhos HDL_{GRANDE} e HDL_{PEQUENA} com menor ou maior risco cardiovascular, respectivamente (JOSHI et al., 2016). Por isso, não foi utilizada como indicador de risco cardiovascular.

⁴Ou seja, a amostra é composta por indivíduos cujas informações são coletadas em mais de um momento no tempo (WOOLDRIDGE, 2010).

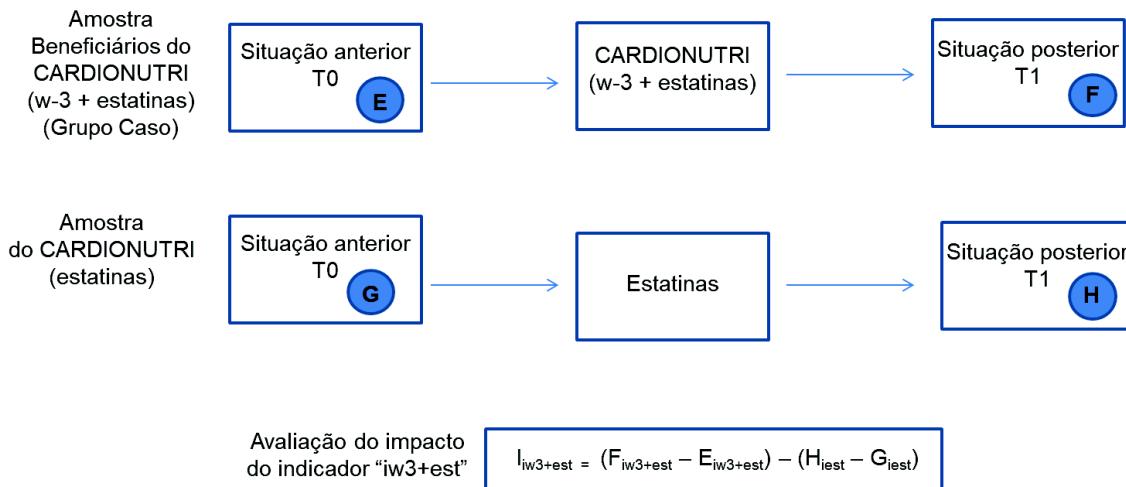
Figura 4. Modelo de avaliação do impacto do tratamento com w-3 isolado.



*sendo i= CT, LDLc, HDLc, TG e tamanho das lipoproteínas: HDL_{GRANDE}; HDL_{PEQUENA}; LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE} (mg/dL)

Fonte: Adaptado de VALADEZ; BAMBERGER (1994).

Figura 5. Modelo de avaliação do impacto do tratamento com w-3 associado às estatinas.



*sendo i= CT, LDLc, HDLc e TG tamanho das lipoproteínas: HDL_{GRANDE}; HDL_{PEQUENA}; LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}(mg/dL)

Fonte: Adaptado de VALADEZ, BAMBERGER (1994).

As expressões $(B_{iw3} - A_{iw3})$ e $(D_{ic} - C_{ic})$ ou $(F_{iw3+est} - E_{iw3+est})$ e $(H_{iest} - G_{iest})$ representam em que medida o grupo tratamento e o grupo controle evoluíram no período, indicam as diferenças médias intra grupos. Assim, quando se calcula as diferenças nas médias entre os grupos de tratamento e de controle em cada período

de tempo e depois se tira a primeira diferença dos resultados ao longo do tempo do indicador I_{iw-3} ou $I_{iw-3+est}$ (**Figura 4 e Figura 5**), obtém-se o impacto líquido dos respectivos tratamentos.

O teste da significância dessas diferenças é obtido usando o método das Diferenças em Diferenças, conforme equação abaixo, onde INT representa a intervenção em análise, a saber: w-3 x placebo; w-3+ estatina x estatina.

$$Y_i = \beta_0 + \delta_0 \cdot T1 + \beta_1 \cdot INT + \delta_1 \cdot T1 \cdot INT + \beta_k \cdot X_k + \mu$$

Onde Y_j corresponde às variáveis dependentes estudadas (sendo j representante das dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG, HDL_{GRANDE}, HDL_{PEQUENA}, LDL_{PEQUENA}, LDL_{GRANDE}); β_0 é o valor esperado da variável estudada quando se analisa o grupo controle (seja ele formado por pacientes que tomaram placebo ou apenas estatinas); δ_0 é o impacto de se estar no segundo período (T1) sobre o indicador de efetividade estudado; T1 (variável dummy) é igual a 1 quando os dados se referem ao segundo período e 0 quando se referem ao primeiro período; β_1 é o impacto de se estar no grupo de tratamento (w-3 ou w-3+estatinas) sobre a variável estudada; w-3 ou w-3+est (variável dummy) é igual a 1 para indivíduos do grupo caso e igual a 0 para indivíduos do grupo controle; δ_1 . É o impacto pós-evento no grupo de tratamento vis-à-vis o grupo controle apenas sobre a variável estudada; T1*w-3 ou T1*(w-3+est) é a variável que retrata a interação entre tratamento e período; μ é o erro que capta efeitos não observáveis.

De fato, é importante considerar que os efeitos captados por μ podem diferir entre os grupos, tendo em vista as características e estilo de vida da amostra. Nesse contexto, torna-se necessário controlar demais fatores que, também, possam influenciar as variáveis estudadas, complementando o modelo para evitar viés na estimativa da efetividade. Assim, para cada variável estudada, foi complementado o modelo original com variáveis de confusão representadas pelo vetor X_k e coeficiente β_k (WOOLDRIDGE, 2010).

5.3.2 Variáveis de confusão

Como evidenciado na literatura, o perfil lipídico e tamanho das lipoproteínas – medidas utilizadas para medir os fatores de risco cardiovascular – podem sofrer influências de variáveis sóciodemográficas (sexo, idade, escolaridade, raça), hábito tabagista, condições do estado nutricional, alta densidade energética do consumo alimentar, prática de atividade física e grau de adesão ao tratamento.

As informações relativas às variáveis sociodemográficas e ao hábito tabagista foram coletadas a partir de questionário previamente estruturado (ANEXO A) aplicado no período basal (T0).

Para mensurar o estado nutricional, utilizou-se como indicador o IMC, calculado a partir dos dados de massa corporal em quilos e estatura ao quadrado em metros ao quadrado (Kg/m^2) coletados no início (T0) e término do projeto (T1). A densidade energética do consumo alimentar (Kcal) baseou-se nas informações de dois recordatórios de 24 horas (R24h) (ANEXO A) analisados pelo Programa *Food Processor* (ESHA Research, 2012) realizados nos períodos basal (T0) e após 8 semanas (T1).

As informações acerca da atividade física habitual (Afis) foram avaliadas a partir da aplicação do questionário (ANEXO A) e cálculo do escore reconhecido por Baecke (1982) apresentado no estudo de Florindo e Latorre (2003), nos dois momentos da pesquisa (T0 e T1).

O grau de adesão (G_Ades) ao tratamento foi computado a partir do controle do número de cápsulas de w-3 ou placebo que foram recebidas no período basal (T0) subtraídas do número de cápsulas devolvidas e anotadas no livro controle ao término do ensaio clínico (T8) (ANEXO A), comparado ao número que deveriam ser tomadas.

5.3.3 Delineamento dos modelos de regressão

Nesse contexto, foram estimados 16 modelos, considerando as duas intervenções avaliadas, a saber:

- (w-3) x (placebo), e
- (w3 + estatina) x (estatina)

Para cada uma das intervenções, foram estimados 8 modelos, um para cada uma das variáveis de desfecho consideradas, a saber: a) CT; b) LDL-c, c) HDL-c, d) TG e tamanhos das lipoproteínas e) HDL_{GRANDE}; f) HDL_{PEQUENA} e g) LDL_{PEQUENA} e h) LDL_{GRANDE}. O modelo geral para avaliar a efetividade das intervenções com w-3 sobre os fatores de risco cardiovascular está expresso na seguinte função:

$$Y_i = \beta_0 + \delta_0.T1 + \beta_1.INT + \delta_4.T1.INT + \beta_2.Sfem + \beta_3.Idade + \\ \beta_4.Fundcompl_medincomp + \beta_5.Medcomp_supincomp + \beta_6.Supcomp_pos + \\ \beta_7.Brancos + \beta_8.Fumantes + \beta_9.IMC + \beta_{10}.Kcal + \beta_{11}.Afis + \beta_{12}.G_Ades + \mu$$

Sendo:

Y = variáveis dependentes (desfechos das intervenções), onde i = CT, LDL-c, HDL-c, TG; HDL_{GRANDE}; HDL_{PEQUENA}; LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}, todas medidas em mg/dL;

INT = variável dummy representando o grupo intervenção com w-3 ou o grupo intervenção (w-3+est)

Sfem = sexo, variável dummy, sendo igual a 1 para feminino e 0 para masculino;

Idade = idade (anos), variável contínua;

Fundcompl_medincomp = variável dummy, sendo igual a 1 para ensino fundamental completo + ensino médio incompleto e 0 para analfabetos e fundamental incompleto;

Medcompl_supincomp =variável dummy, sendo igual a 1 para ensino médio completo + ensino superior incompleto e 0 para analfabetos e fundamental incompleto;

Supcomp_pos =variável dummy, sendo igual a 1 para ensino superior completo + pós-graduação e 0 para analfabetos e fundamental incompleto;

Brancos = raça, variável dummy igual a 1 branco e 0 não brancos;

Fumantes = hábito tabagista, variável dummy igual a 1 quando for fumante ou 0 quando não for fumante ou ex-fumante;

IMC = Índice de massa corporal (Kg/m^2), variável contínua;

Kcal = densidade energética do consumo alimentar, variável contínua;

Afis = escore de prática de atividade física, variável contínua;

G_Ades = grau de adesão, variável contínua;

μ = é o erro que capta efeitos não observáveis remanescentes sobre as variáveis dependentes

Espera-se que as mulheres tenham melhores resultados e, que, em geral, os indivíduos com maior escolaridade e escores mais elevados para atividade física apresentem efeitos positivos sobre os lipídeos plasmáticos. No entanto, pressupõe-se que as pessoas mais velhas, aquelas que se declararam como não brancas, fumantes e com maior valor para IMC tenham piores níveis do perfil lipídico clássico e tamanho das lipoproteínas, isto é, elevação de CT, LDL-c, TG, HDL_{PEQUENA}, LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE} e diminuição de HDL-c e HDL_{GRANDE}. Em se tratando da adesão, os mais aderentes ao tratamento tenham melhores resultados.

5.4 Análise de custo-efetividade dos tratamentos: ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas

No presente estudo investiga-se a viabilidade econômica de tratamentos alternativos para a redução de risco cardiovascular. Dada a efetividade dos tratamentos, a viabilidade econômica é calculada por meio da comparação da razão custo-efetividade, de cada tratamento: o experimental 1 (w-3 isolado) e o experimental 2 (w-3 + estatina) para redução do risco cardiovascular, uma vez que o tratamento com essas substâncias não tem efeito sobre a qualidade de vida do paciente⁵ (RASCATI, 2010; SARTI; CYRILLO, 2010). Como medidas de desfecho, foram utilizados as concentrações de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanhos das lipoproteínas de HDL e LDL, como já mencionado.

Uma vez determinados os custos esperados de cada tratamento e a efetividade de cada um, calculou-se a razão custo-efetividade para cada tratamento.

$$\begin{aligned}(RCE_{w-3})_i &= (C_{w-3}/E_{iw-3}) \\ (RCE_{w-3+EST})_i &= (C_{w3+EST}/E_{iw3+EST}) \\ (RCE_{EST})_i &= (C_{EST}/E_{iEST})\end{aligned}$$

Onde:

$(RCE_{w-3})_i$ = Razão custo-efetividade do tratamento com w-3 para cada indicador i (dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanho das lipoproteínas)

C_{w-3} = Custo esperado do tratamento com w-3

E_{iw-3} = Efetividade do tratamento com w-3 para cada indicador i (dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanho das lipoproteínas)

⁵Se o paciente apresentasse algum desconforto ou queda de qualidade de vida, o método do custo-utilidade seria mais indicado (RASCATI, 2010).

$(RCE_{w-3+EST})_i$ = Razão custo-efetividade do tratamento com w-3 associado às estatinas para cada indicador i (dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanho das lipoproteínas)

$C_{w-3+EST}$ = Custo esperado do tratamento com w-3 associado às estatinas em para cada indicador i (dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanho das lipoproteínas)

$E_{iw-3+EST}$ = Efetividade do Tratamento com ômega-3 associado às estatinas para cada indicador i (dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanho das lipoproteínas)

$(RCE_{EST})_i$ = Razão custo-efetividade do tratamento com estatinas para cada indicador i (dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanho das lipoproteínas)

C_{EST} = Custo esperado do tratamento com estatinas em diferentes intensidades (baixa, média e alta)

E_{iEST} = Efetividade do tratamento com estatinas para cada indicador i (dosagens de CT, LDL-c, HDL-c, TG e tamanho das lipoproteínas).

O critério para avaliar se uma intervenção é custo-efetiva é comparar a razão custo efetividade da intervenção com a do grupo controle, concluindo-se favoravelmente à intervenção quando a sua razão custo por unidade de desfecho é inferior a da intervenção tradicional.

É importante assinalar, que a análise custo efetividade só tem sentido quando a nova tecnologia ou, como no presente estudo, o medicamento alternativo apresenta algum efeito positivo sobre o problema, aqui, os fatores de risco cardiovascular. Algo semelhante pode ser dito da análise da Razão Custo Efetividade Incremental (RCEI), ou seja, ela deve ser aplicada nos casos em que a nova tecnologia tem uma efetividade expressiva, mas também um custo alto, indicando que a tecnologia não é custo efetiva em relação ao método tradicional, mas vale a pena avaliar o custo de fornecer aquele benefício adicional à população.

5.5 Métodos e programas estatísticos

Para caracterização inicial dos grupos tratamentos e controle, as variáveis qualitativas foram apresentadas em tabelas com as frequências absolutas e relativas analisadas por meio do teste Qui-quadrado (χ^2).

A distribuição das variáveis quantitativas foi analisada mediante o teste de aderência *Kolmogorov-Smirnov* ($p>0,05$). As variáveis com distribuição normal foram descritas por meio da média e desvio padrão e utilizados testes paramétricos (*t-Student*) para comparação de médias. Para as demais variáveis, realizaram-se os testes não paramétricos (*Mann-Whitney U*), adotando como valor de significância $p<0,05$.

Os testes estatísticos das análises de caracterização foram realizados com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences[®]* (SPSS) versão 22.0.

Para o cálculo dos modelos de Diferenças em Diferenças, foi utilizado o Programa *Statistics/Data Analysis*(STATA) versão 14.0 e adotado como significância $p<0,10$.

6. RESULTADOS

6.1 Caracterização demográfica, socioeconômica e clínica da amostra

Foram pesquisados 186 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 30 e 74 anos, distribuídos em quatro grupos: a) aqueles que tomaram apenas as cápsulas de ômega-3 (n=74) b) aqueles que tomaram placebo (n=67) c) aqueles que tomaram cápsulas de ômega-3 associadas a estatinas (n=19) e d) aqueles que consumiam apenas estatinas (n=26).

As características demográficas, socioeconômicas, clínicas e antropométricas dos indivíduos no início da pesquisa, segundo intervenção, estão resumidas nas **Tabelas 1 e 2**.

Tabela 1. Características socioeconômicas, demográficas, clínicas e antropométricas dos participantes do CARDIONUTRI, segundo intervenção w-3 e placebo no momento T0. São Paulo, 2019.

Variáveis*	w-3 (n=74)	Placebo (n=67)	p
Idade (anos)	49,8 ($\pm 9,5$)	52,1 ($\pm 11,0$)	0,202
Sexo (%)			
Masculino	30 (40,5)	25 (37,3)	0,595
Feminino	44 (59,5)	42 (62,7)	
Escolaridade^f			
EFI	6 (8,1)	7 (10,4)	0,669
EFC	5 (6,8)	4 (6,0)	
EMI	1 (1,4)	3 (4,5)	
EMC	23 (31,1)	19 (28,4)	
ESI	6 (8,1)	7 (10,4)	
ESC	22 (29,7)	22 (32,8)	
Pós-graduação	0 (0,0)	0 (0,0)	
Outros	11 (14,9)	5 (7,5)	
Renda			
Até 1 SM	1 (1,4)	0 (0,0)	<0,001
Entre 1 e 5 SM	26 (35,1)	42 (62,7)	
Entre 5 e 10 SM	27 (36,5)	14 (20,9)	
Mais de 10 SM	20 (27,0)	11 (16,4)	
Trabalho			
Sim	49 (66,2)	44 (65,7)	0,871
Não	14 (18,9)	15 (22,4)	
Aposentado	11 (14,9)	8 (11,9)	
Estado civil			
Solteiro	12 (16,2)	11 (16,4)	0,432
Casado	48 (64,9)	45 (67,2)	
Divorciado	6 (8,1)	1 (1,5)	
Viúvo	7 (9,5)	8 (11,9)	
Outros	1 (1,4)	2 (3,0)	

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

Tabela 1. Características socioeconômicas, demográficas, clínicas e antropométricas dos participantes do CARDIONUTRI, segundo intervenção w-3 e placebo no momento T0. São Paulo, 2019. (continuação)

Variáveis*	w-3 (n=74)	Placebo (n=67)	p
Raça (%)			
Branco	55 (74,3)	43 (64,2)	0,110
Negro	7 (9,5)	3 (4,5)	
Pardo	12 (16,2)	17 (25,4)	
Amarelo	0 (0,0)	3 (4,5)	
Indígena	0 (0,0)	1 (1,5)	
PAS^f (mmHg)	136,73 (\pm 16,8)	128,0 (\pm 18,10)	0,975
PAD^f (mmHg)	83,39 (\pm 10,2)	78,01 (\pm 8,7)	0,561
Tabagismo (%)			
Sim	16 (21,6)	13 (19,4)	0,765
Não	37 (50,0)	31 (46,3)	
Ex fumante	21 (28,4)	23 (34,3)	
Ant Familiares DCNT^f (%)			
Sim	69 (93,2)	60 (89,6)	0,193
Não	5 (6,8)	7 (10,4)	
Doenças associadas			
Diabetes mellitus (%)			
Sim	13 (17,6)	16 (23,9)	0,354
Não	61 (82,4)	51 (76,1)	
Dislipidemias (%)			
Sim	27 (36,5)	28 (41,8)	0,519
Não	47 (63,5)	39 (58,2)	
ERF^f (%)			
Baixo	20 (27,4)	10 (14,9)	0,199
Intermediário	21 (28,8)	24 (35,8)	
Alto	33 (43,8)	33 (49,3)	
Atividade física	7,0 (\pm 1,5)	7,5 (\pm 1,3)	0,055
IMC^f (Kg/m²)	30,4 (\pm 6,0)	31,6 (\pm 5,5)	0,514
Estado nutricional			
Baixo peso	2 (2,7)	1 (1,5)	0,837
Eutrofia	8 (10,8)	9 (13,4)	
Sobrepeso	24 (32,4)	23 (34,3)	
Obesidade	40 (54,1)	34 (50,7)	
CC^f (cm)	99,1 (\pm 11,7)	101,7 (\pm 13,8)	0,208
Classificação CC (cm) (%)			
Normal	11 (14,9)	9 (13,4)	0,064
Elevado	4 (5,4)	13 (19,4)	
Muito elevado	59 (79,7)	45 (67,2)	
GC^f (%)	35,7 (\pm 12,7)	36,3 (\pm 11,6)	0,748
Classificação GC (%)			
Abaixo	2 (2,8)	2 (3,1)	0,386
Normal	20 (27,8)	13 (20,0)	
Elevado	50 (69,4)	50 (76,9)	
Calorias (Kcal)	1751,4 (\pm 629,6)	1536,8 (\pm 564,3)	0,043
Grau de adesão	163,66 (\pm 14,8)	159,21 (\pm 25,2)	0,579

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

*As variáveis contínuas estão apresentadas em médias e desvios padrão e as categóricas e frequênciaabsoluta (n)e relativa (%). As análises das variáveis contínuas foram realizadas

pelos testes t-*Student* ou Mann-Whitney e para as variáveis categóricas foram feitos os testes Chi-quadrado ou Fisher ($p<0,05$).

^fEscolaridade: EFI (ensino fundamental incompleto); EFC (ensino fundamental completo); EMI (ensino médio incompleto); EMC (ensino médio completo); ESI (ensino superior incompleto); ESC (ensino superior completo). PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Ant familiares DCNT: antecedentes familiares de doenças crônicas não-transmissíveis; ERF: Escore de Risco de Framingham; IMC: Índice de Massa Corpórea; CC: circunferência de cintura; GC: gordura corporal.

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e antropométricas dos participantes do CARDIONUTRI, segundo intervenção w-3+estatinas e somente estatinas no momento T0. São Paulo, 2019.

Variáveis*	w-3 + estatinas (n=19)	Estatinas (n=26)	p
Idade (anos)	59,9 ($\pm 5,9$)	59,0 ($\pm 8,8$)	0,659
Sexo (%)			
Masculino	3 (15,8)	10 (38,5)	0,104
Feminino	16 (84,2)	16 (61,5)	
Escolaridade[‡]			
EFI	7 (36,8)	7 (26,9)	0,529
EFC	3 (15,8)	3 (11,5)	
EMI	0 (0,0)	1 (3,8)	
EMC	5 (26,3)	4 (15,4)	
ESI	2 (10,5)	3 (11,5)	
ESC	0 (0,0)	5 (19,2)	
Pós-graduação	0 (0,0)	0 (0,0)	
Outros	2 (10,5)	3 (11,5)	
Renda			
Até 1SM	1 (5,3)	2 (7,7)	0,575
Entre 1 e 5 SM	12 (63,2)	12 (46,2)	
Entre 5 e 10 SM	3 (15,8)	9 (34,6)	
Mais de 10 SM	3 (15,8)	3 (11,5)	
Trabalho			
Sim	7 (36,8)	14 (53,8)	0,287
Não	7 (36,8)	5 (19,2)	
Aposentado	5 (26,3)	7 (26,9)	
Estado civil			
Solteiro	3 (5,3)	4 (15,4)	0,933
Casado	12 (63,2)	16 (61,5)	
Divorciado	2 (10,5)	2 (7,7)	
Viúvo	2 (10,5)	3 (11,5)	
Outro	0 (0,0)	1 (3,8)	
Raça (%)			
Branco	11 (57,9)	18 (69,2)	0,735
Negro	2 (10,5)	2 (7,7)	
Pardo	6 (31,6)	5 (19,2)	
Amarelo	0 (0,0)	1 (3,8)	
Indígena	0 (0,0)	0 (0,0)	
PAS[‡] (mmHg)	145,7 ($\pm 24,0$)	136,9 ($\pm 18,8$)	0,459
PAD[‡] (mmHg)	84,2 ($\pm 11,9$)	81,2 ($\pm 9,4$)	0,079
Tabagismo (%)			
Sim	1 (5,3)	2 (7,7)	0,745
Não	12 (63,2)	18 (69,2)	
Ex fumante	6 (31,6)	6 (23,1)	
Ant familiares DCNT[‡] (%)			
Sim	14 (73,7)	21 (80,8)	0,716
Não	5 (26,3)	5 (19,2)	
Doenças associadas			
Diabetes mellitus (%)			
Sim	2 (10,5)	4 (15,4)	0,636
Não	17 (89,5)	22 (84,6)	

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e antropométricas dos participantes do CARDIONUTRI, segundo intervenção w-3+estatinas e somente estatinas no momento T0. São Paulo, 2019.(continuação)

Variáveis	w-3 + estatinas (n=19)	Estatinas (n=26)	p
Dislipidemias (%)			
Sim	18 (94,7)	22 (84,6)	0,286
Não	1 (5,3)	4 (15,4)	
ERF[‡] (%)			
Baixo	1 (5,3)	4 (15,4)	0,425
Intermediário	6 (31,6)	4 (15,4)	
Alto	12 (63,2)	18 (69,2)	
Atividade física			
	7,4 ($\pm 1,2$)	7,2 ($\pm 1,2$)	0,679
CC[‡] (cm)			
	96,0 ($\pm 9,9$)	98,9 ($\pm 13,2$)	0,660
Classificação CC (cm) (%)			
Normal	3 (15,8)	4 (15,4)	0,290
Elevado	1 (5,3)	6 (23,1)	
Muito elevado	15 (78,9)	16 (61,5)	
GC[‡] (%)			
	34,0 ($\pm 11,6$)	37,0 ($\pm 11,1$)	0,252
Classificação GC (%)			
Abaixo	0 (0,0)	1 (3,8)	0,546
Normal	4 (21,1)	8 (30,8)	
Elevado	15 (78,9)	17 (65,4)	
Calorias (Kcal)			
	1474,5 ($\pm 502,2$)	1536,2 ($\pm 576,0$)	0,713
Grau de adesão			
	156,94 ($\pm 28,8$)	147,39 ($\pm 51,6$)	0,763

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

*As variáveis contínuas estão apresentadas em médias e desvios padrão e as categóricas e frequência absoluta (n) e relativa (%). As análises das variáveis contínuas testes t-Student ou Mann-Whitney e para as variáveis categóricas foram feitos os testes Chi-quadrado ou Fisher ($p<0,05$).

[‡]Escolaridade: EFI (ensino fundamental incompleto); EFC (ensino fundamental completo); EMI (ensino médio incompleto); EMC (ensino médio completo); ESI (ensino superior incompleto); ESC (ensino superior completo). PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Ant familiares DCNT: antecedentes familiares de doenças crônicas não-transmissíveis; ERF: Escore de Risco de Framingham; IMC: Índice de Massa Corpórea; CC: circunferência de cintura; GC: gordura corporal.

As médias de idade entre os tratados com w-3, w-3 + estatina e estatina sozinha foram 49,8 ($\pm 9,5$) anos, 59,9 ($\pm 5,9$) anos e 59,0 ($\pm 8,8$) anos, respectivamente e placebo 52,1 ($\pm 11,0$) sendo a maioria composta por mulheres: 59,5% (w-3), 84,2% (w-3+estatinas), 61,5% (estatinas) e 62,7% (placebo).

Em relação à escolaridade, os indivíduos que tomavam w-3+estatinas foram os que apresentaram menor escolaridade com ensino fundamental incompleto e completo (52,6%) comparado aos outros grupos que tomaram w-3 (14,9%), estatina (38,4%) e placebo (16,4%). Ao passo que, o grupo tratado com w-3 e o grupo controle apresentaram maior escolaridade (superior completo – 29,7% e 32,8%, respectivamente).

No que diz respeito à renda, novamente os tratados com w-3 estavam em maior proporção (63,5%) com renda superior a 5 SM, sendo a diferença com o grupo controle estatisticamente significante, ou seja, o grupo tratamento possuía uma renda mais alta do que o grupo controle.

Ao analisar a ocupação dos participantes do CARDIONUTRI, pôde-se verificar que a maioria trabalhava, exceto para os tratados com w-3+estatinas que apenas 36,8% declararam trabalhar. Em todos os grupos, a maior parte (mais de 60%) era casada e de raça referida branca.

Analizando as condições clínicas, verificou-se que quase todos os grupos apresentaram valores limítrofes de pressão arterial sistólica e diastólica, exceto o grupo que só tomava estatinas, cujos valores de pressão sistólica foram superiores a 140mmHg caracterizando como hipertensão arterial estágio 1, segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) em 2010.

Avaliar os níveis pressóricos de uma população com risco cardiovascular faz-se necessário, uma vez que a hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial, associados às alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos, além de modificações metabólicas e, consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais ou não-fatais (SPOSITO et al., 2007).

Em uma década, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à HAS (54% por acidente vascular encefálico e 47% por doença isquêmica do coração), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos (JARDIM et al., 2007). Além desses fatos, vale destacar que as DCV são ainda responsáveis por alta frequência de internações, ocasionando custos médicos e socioeconômicos elevados (SBC, 2010).

Analizando o tabagismo, percebe-se que a maioria se declarou não fumante ou ex-fumante, tanto no tratados com w-3 (78,4%), quanto naqueles com w-3+estatinas (94,8%) e entre aqueles que tomaram apenas estatinas (92,3%) e os não tratados (80,6%).

É importante reforçar que a ausência do consumo de tabaco na maioria dos participantes é um hábito favorável visto que, os quatro grupos apresentaram elevado percentual para antecedentes das DCNT, mais de 73%. Sabe-se que, essas doenças são caracterizadas por etiologia indefinida, de origem multifatorial e não infecciosa de curso prolongado e com forte influência dos fatores de risco comportamental, tais como uso de cigarro e má qualidade da alimentação (BRASIL, 2005).

Em relação ao diagnóstico de algumas doenças associadas como fator de risco para as DCV, foi observada pequena proporção de pessoas com diabetes entre os grupos que receberam w-3 isolado (17,6%), w-3+estatinas (10,5%), estatinas (15,4%) e placebo (23,9%). Ao analisar os indivíduos com dislipidemias, os grupos com w-3 isolado e placebo apresentaram proporções menores (36,5% e 41,8%, respectivamente) comparadas ao grupo que tomava estatinas previamente (94,7% w-3 + estatinas e 84,6% estatinas).

O ERF, um escore preditivo de risco cardiovascular global, é uma escala que busca estimar o risco de evento cardiovascular a partir da análise de algumas variáveis: pressão arterial sistólica, níveis plasmáticos de colesterol total ou LDL-c e de HDL-c, idade, hábito tabagista e se o paciente apresenta ou não diabetes (PIMENTA; CALDEIRA, 2014). Foi idealizado a partir do estudo *Framingham Heart Study* em 1948 e sua aplicação se iniciou com uma população aparentemente sem

doenças, que foi acompanhada por mais de meia década o que permitiu estabelecer essas relações de causalidade (LOTUFO, 2008).

A partir dos dados coletados, o ERF foi alto em todos os grupos analisados, sendo a maior proporção, quase 70%, observada entre os que faziam uso apenas das estatinas, o que justifica o uso do medicamento como medida preventiva contra os agravos de DCV. Pelo fato de todos os grupos apresentarem ERF alto é importante destacar a necessidade de cuidados especiais referentes às medidas de prevenção e de redução de ocorrências de eventos cardiovasculares em todos os grupos estudados.

A prática de atividade física habitual foi avaliada a partir de escores que mensuraram a prática ocupacional, exercícios físicos no lazer e na locomoção realizados nos últimos 12 meses. Os quatro grupos apresentaram escore médio entre 7,0 e 7,5, demonstrando que os participantes do projeto apresentam boa atividade física habitual.

Em resumo, a análise das características demográficas e socioeconômicas dos dois grupos para teste das duas intervenções revelou que as amostras de pacientes eram semelhantes com exceção do quesito renda ($p<0,001$) dos grupos que participaram do teste do w-3 isolado.

6.2 Caracterização antropométricae do consumo alimentar dos participantes do ensaio clínico

Analizando o perfil antropométrico (**Tabelas 1 e 2**), o percentual de indivíduos com obesidade nos quatro grupos foi superior ao dos eutróficos e desnutridos. O mesmo foi observado em relação aos indicadores – circunferência de cintura, mais de 60% estavam classificados com risco muito alto para desenvolvimento de doenças cardiovasculares; e percentual de gordura elevado, acima de 65%.

Em se tratando do estado nutricional, os resultados são semelhantes aos da Pesquisa Nacional de Orçamentos Familiares (POF 2008/2009) realizada pelo Instituto de Geografia e Estatística (IBGE) em que revelou o aumento da obesidade

entre os brasileiros. Nos homens, 12,4% e 16,9% das mulheres são obesos. Esses números aumentaram quando comparados à mesma pesquisa POF de anos anteriores (2002/2003), em que a obesidade afetava 9% dos homens e 13,5% das mulheres adultas no país (IBGE, 2010; IBGE, 2004).

Em pesquisa mais recente – a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) realizada pelo Ministério da Saúde e publicada em 2017, verificou que a cada cinco brasileiros pelo menos um está obeso, o equivalente a 18,9%, com frequência semelhante entre os sexos (19,6% entre as mulheres e 18,1% entre os homens). Ao se avaliar o excesso de peso, a mesma pesquisa, mostrou que cresceu 26,3% em 10 anos, passando de 42,6% em 2006 para 53,8% em 2016, sendo mais prevalente em homens (57,7%) do que em mulheres (50,5%) (BRASIL, 2018).

A circunferência de cintura é o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal de aferição simples e reproduzível. Apesar de questionado pelo fato de não se adequar às diferentes etnias, o NCEP –*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III/ATP-III)* estabelece como ponto de corte 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres. Quando esses valores estão acima do esperado, como encontrado no presente estudo (**Tabelas 1 e2**), mostra o acúmulo de gordura visceral e, portanto, maior risco para o desenvolvimento de DCV (CARR et al., 2004).

Como o consumo alimentar está diretamente relacionado ao ganho de peso e ao desenvolvimento de DCV, foi analisada também a média de ingestão energética pelos pacientes pesquisados. No momento inicial da pesquisa, verificou-se consumo baixo entre os quatro grupos com médias variando entre 1450 e 1750 Kcal, inferior à recomendada pelo Guia Alimentar para População Brasileira(BRASIL, 2008b)que é de 2000Kcal.

Um dos maiores problemas relacionados à estimativa do consumo alimentar é a subestimação da ingestão energética relatada pelos indivíduos, pois tem grandes implicações no tratamento e no controle da obesidade e de complicações metabólicas associadas (BARBOSA, MONTEIRO, 2006). Esta subestimação explica,

em parte, a incoerência observada com relação ao consumo de energia, mostrando a importância de se avaliar também a ingestão no momento final da pesquisa.

Quanto ao grau de adesão, espera-se ingestão de 180 cápsulas ao longo das 8 semanas. Os valores médios em todos os grupos foram inferiores ao preconizado e sem diferenças estatisticamente significantes entre eles.

No que tange à similitude das amostras, no que diz respeito ao consumo alimentar, verificou-se que grupo com w-3 diferiu estatisticamente no que se referia a densidade energética ($p=0,043$) comparado ao placebo.

6.3 Custoanual estimado dos tratamentos com ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas

Os preços unitários dos insumos utilizados para estimar os custos teóricos de cada um dos tratamentos – cápsulas de w-3 isolado e associado às estatinas – estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Preços unitários dos itens utilizados para o cálculo dos custos dos tratamentos com w-3 isolado e associado às estatinas. São Paulo, 2019.

	Preço unitário (R\$)
Suplemento/Medicação	
w-3 (óleo de peixe - 1000mg/cápsula)* (R\$/cápsula)	1,20
Atorvastatina 10mg* (baixa intensidade) (R\$/comprimido)	0,1270
Sinvastatina 40mg* (média intensidade) (R\$/comprimido)	0,1280
Atorvastatina 20mg* (alta intensidade) (R\$/comprimido)	0,1670
Preço médio das estatinas (R\$/comprimido)	0,1407
Consultas médicas^f (R\$/consulta)	
	10,00
Exames bioquímicos^f	
Perfil lipídico clássico (CT, LDL-c, TG e HDL-c) (R\$/exame)	12,38
Transaminases (TGO e TGP) (R\$/exame)	4,02
Aminotransferase (GGT) (R\$/exame)	3,51
CPK (R\$/exame)	3,68
Medicamentos eventos adversos	
Cloridrato de amitriptilina (25mg)* (R\$/comprimido) - estatinas	0,0318
Omeprazol (10mg)* (R\$/comprimido) - w-3	0,0427

Fonte: *Sistema BPS (2018) e ^fSIGTAP (2018)

O custo teórico de cada um dos tratamentos em análise (w-3; w-3+estatina e estatina) está apresentado na **Tabela 4**, onde se constatou o valor muito mais elevado dos tratamentos alternativos com o ômega-3, mesmo considerando que o tratamento dos eventuais efeitos adversos seja mais barato do que o correspondente às estatinas.

Tabela 4: Custo teórico (R\$) anual dos tratamentos com w-3 e w-3 associado às estatinas. São Paulo, 2019.

	w-3	Estatinas	w-3 + estatinas
Custo teórico do tratamento (R\$)	1381,18	118,28	1381,18 + 51,10 = 1432,28
Custo do tratamento dos eventos adversos (R\$)	1,28	11,61	1,28 + 11,61 = 12,89

Fonte: Adaptado de RASCATI (2010).

Para computar o custo esperado dos tratamentos, adotou-se o método da árvore de decisão que pondera os custos pelas probabilidades de sucesso e de fracasso, bem como pelas probabilidades de ocorrência ou não de eventos adversos, como descrito no capítulo de Material e Métodos. Esse método exige conhecer as probabilidades de sucesso e fracasso dos tratamentos, bem como das ocorrências de efeitos adversos. Essas informações estão apresentadas na **Tabela 5**. Elas foram extraídas dos dados primários do projeto CARDIONUTRI, verificando-se que o uso das cápsulas de w-3 isolado apresentou maior probabilidade de sucesso para quase todas as variáveis de desfecho, cuja média ponderada foi de 61,29%, bem superior à média de quando se associa às estatinas (48,08%) e, até mesmo, ao valor encontrado na literatura para as estatinas isoladas.

Tabela 5. Probabilidades (%) de sucesso clínico para cada variável de desfecho, segundo tratamento com w-3 e w-3 associado às estatinas. São Paulo, 2019.

Variáveis de desfecho	Tratamentos		
	w-3	w-3+estatinas	Estatinas
CT	71,62	36,84	-
LDL-c	63,51	36,84	-
HDL-c	58,11	52,63	-
TG	66,25	52,63	-
HDL _{GRANDE}	65,71	68,75	-
HDL _{PEQUENA}	44,26	50,00	-
LDL _{PEQUENA}	40,99	18,75	-
LDL _{GRANDE}	61,43	33,33	-
Redução do risco cardiovascular	-	-	60,00*

Fonte: Dados do CARDIONUTRI (2012/2013).

*LAW;WALD; RUDNICKA (2003).

Os custos esperados dos tratamentos com w-3 isolado e associado às estatinas, considerando as probabilidades de intercorrências e de sucesso e de fracasso, estão apresentados na **Tabela 6**.

O custo teórico do tratamento dos efeitos adversos com w-3 foi pouco expressivo (R\$ 1,28), assim como o relativo às estatinas (R\$ 11,61), de modo que o

custo esperado dos tratamentos, considerando as probabilidades, não sofreu grande impacto. O custo anual esperado do tratamento com w-3 ficou em R\$ 1.381,22, com estatina R\$ 119,90 e do tratamento combinado em R\$ 1.450,07 (**Tabela 6**). Em outros termos, agregar o w-3 ao tratamento das estatinas incrementou o custo anual em R\$ 68,85 (ou seja, R\$ 5,74/mês).

Tabela 6. Custo anual esperado dos tratamentos com cápsulas de w-3, w-3+estatinas e estatinas isoladas. São Paulo, 2019.

Tratamento		Custos (R\$)	Probabilidades	Custo (R\$) x Probabilidade
w-3	Sucesso sem evento adverso	1381,18	0,6129 x 0,96 = 0,588384	812,66
	Sucesso com evento adverso	1381,18 + 1,28 = 1382,46	0,6129 x 0,04 [£] = 0,024516	33,89
	Fracasso sem evento adverso	1381,18	0,3871 x 0,96 = 0,371616	513,26
	Fracasso com evento adverso	1381,18 + 1,28 = 1382,46	0,3871 x 0,04 [£] = 0,015484	21,41
	Total		1	1381,22
	Estatina			
Estatina	Sucesso sem evento adverso	118,28	0,60 [§] x 0,86 = 0,516	61,03
	Sucesso com evento adverso	118,28 + 11,61 = 129,89	0,60 [§] x 0,14 [¥] = 0,084	10,91
	Fracasso sem evento adverso	118,28	0,40 x 0,86 = 0,344	40,69
	Fracasso com evento adverso	118,28 + 11,61 = 129,89	0,40 x 0,14 [¥] = 0,056	7,27
	Total		1	119,90

Fonte: Adaptado de RASCATI (2010). Dados do projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

Tabela 6. Custo anual esperado dos tratamentos com cápsulas de w-3, w-3+estatinas e estatinas isoladas. São Paulo, 2019.(continuação)

Tratamento	Custos (R\$)	Probabilidades	Custo (R\$) x
			Probabilidade
w-3 + estatina			
Sucesso sem evento adverso	1432,28	0,4808 x 0,86 x 0,96 =	586,54
Sucesso com evento adverso	1432,28 + 1,28 = 1433,56	0,4808 x 0,04 [£] = 0,019232	27,57
w-3			
Sucesso com evento adverso estatinas	1432,28 + 11,61 = 1443,89	0,4808 x 0,14 [¥] = 0,067312	97,19
Sucesso com evento adverso	1432,28 + 1,28 + 11,61 = 1445,17	0,4808 x 0,04 [£] x 0,14 [¥] = 0,002692	3,89
w-3 + estatinas			
Fracasso sem evento adverso	1432,28	0,5192 x 0,86 x 0,96 = 0,428652	613,95
Fracasso com evento adverso	1432,28 + 1,28 = 1433,56	0,5192 x 0,04 [£] = 0,020768	29,77
w-3			
Fracasso com evento adverso estatinas	1432,28 + 11,61 = 1443,89	0,5192 x 0,14 [¥] = 0,072688	104,95
Fracasso com evento adverso	1432,28 + 1,28 + 11,61 = 1445,17	0,5192 x 0,04 [£] x 0,14 [¥] = 0,002908	4,20
w-3 + estatinas			
Total		1,01	1450,07

Fonte: Adaptado de RASCATI (2010). Dados do projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

[£]SANTOS et al. (2013); [§]LAW; WALD; RUDNICKA (2003); [¥]UCAR; MJORNDAL; DAHLQUIST (2000).

Os custos dos tratamentos com w-3 isolado e w-3 associado às estatinas por 2 meses baseados nas probabilidades do CARDIONUTRI, foram de R\$ 230,20 e R\$ 241,68, respectivamente. Mesmo com o acréscimo das estatinas, a diferença foi pequena entre eles (R\$ 11,48).

O tratamento com as cápsulas de óleo de peixe apresentou custo mais elevado comparado ao das estatinas que foi de R\$ 19,98 por 2 meses (R\$ 119,90/ano). Watters et al. (2012) pesquisaram os preços de suplementos, alimentos enriquecidos e fontes de EPA e DHA em alguns estabelecimentos comerciais de Honolulu (Havaí – Estados Unidos) e verificaram que, na forma de suplementos, o w-3 pode estar disponível como óleo de peixe, óleo de fígado de bacalhau, mix de óleos vegetais (w-3, w-6 e w-9) e óleo de algas. Para atingir a recomendação diária de 500mg por dia, observaram que as cápsulas de óleo de peixe ainda são mais baratas do que outros suplementos contendo w-3 ou do que alimentos enriquecidos. Sinalizaram quanto à questão do w-3 poder vir contaminado com substâncias carcinogênicas, tais como: metil-mercúrio e organoclorados e por causa disso, sugeriram consumir aqueles considerados “purificados”, o que pode encarecer mais ainda o tratamento.

6.4 Análise da efetividade dos tratamentos com ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas

6.4.1 Efetividade do tratamento com ômega-3 comparado ao placebo

Apesar das estatinas serem consideradas os medicamentos de primeira escolha no tratamento dos distúrbios lipídicos, uma vez que reduz LDL-c e TG, podendo ainda aumentar a HDL-c (BONFIM et al., 2013), existem estudos que indicam que o w-3 também apresenta benefícios sobre os lipídeos plasmáticos em especial na redução da concentração de TG (ASZTALOS et al., 2016).

O presente estudo analisou os dados extraídos do ensaio clínico CARDIONUTRI, como já antes mencionado, para avaliar a efetividade do w-3

isolado para redução dos fatores de risco cardiovascular, por meio do seu impacto no perfil lipídico clássico e tamanho das lipoproteínas⁶. Essa análise, diferentemente de outras (EINVIK et al., 2010; YOKOYAMA et al., 2007; GISSI, 1999; LENG, 1998; SINGH et al., 1997), incluiu variáveis de confusão, que podem influenciar o efeito dos tratamentos, utilizando o método estatístico de Diferenças em Diferenças (os resultados completos encontram-se no APÊNDICE D).

A Tabela 7 apresenta resumo dos resultados da estimativa dos modelos de regressão para os indicadores de desfecho selecionados (CT, LDL-c, TG, HDL-c, HDL_{GRANDE}, HDL_{PEQUENA}, LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}). Em primeiro lugar, não se verificou um padrão homogêneo de influência das variáveis de confusão sobre cada um dos desfechos. O sexo feminino foi a variável que apresentou efeitos estatisticamente significante para 6 dos 8 desfechos, reduzindo as concentrações de CT, HDL-c, HDL_{GRANDE} e HDL_{PEQUENA}. Outra variável com impacto estatisticamente significante foi o hábito tabagista, que se mostrou ser fator agravante dos níveis de TG, HDL-c, HDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}. A idade também mostrou influência estatisticamente significante para cinco desfechos, reduzindo TG e a LDL_{PEQUENA} e aumentando HDL-c, HDL_{GRANDE} e HDL_{PEQUENA}. O estado nutricional, mensurado pelo IMC, mostrou influência em três indicadores de risco cardiovascular, elevando a concentração de TG e diminuição de HDL-c e HDL_{GRANDE}. A atividade física mostrou relação positiva com HDL-c e HDL_{GRANDE} apenas, enquanto o grau de adesão sobre o TG e a LDL_{PEQUENA}. A escolaridade mostrou influência estatisticamente significante em poucos desfechos, o nível mais alto de escolaridade aumentou a HDL_{PEQUENA} e reduziu LDL_{PEQUENA}. O nível intermediário parece estar relacionado a níveis mais altos de CT e de LDL_{GRANDE} e o nível mais baixo com nível mais alto de HDL-c e baixo de LDL_{GRANDE}.

No que tange ao efeito líquido do tratamento com w-3 isolado, não se verificou diferença estatisticamente significante entre o grupo tratamento e o grupo controle (placebo), para nenhum dos desfechos, embora o sinal das diferenças tenha sido o esperado: negativo para CT, LDL-c, TG, HDL_{PEQUENA}, LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}, e positivo para HDL-c e HDL_{GRANDE}.

⁶A saber: CT, LDL-c, TG, HDL-c, HDL_{GRANDE}, HDL_{PEQUENA}, LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}.

Ao analisar as concentrações plasmáticas de CT e LDL-c, a suplementação reduziu em 9,331mg/dL de CT (5,37% dos níveis no momento basal) e 4,518mg/dL de LDL-c (3,36% dos níveis no momento basal), mas sem significância estatística. Em se tratando de CT, o sexo feminino conferiu efeito cardioprotetor estatisticamente significante. Já em relação à escolaridade, espera-se que, com mais anos de estudo, as pessoas tenham maior discernimento sobre os riscos cardiovasculares e controle mais as alterações de lipídeos plasmáticos. Os indivíduos com fundamental completo tiveram melhores resultados quando comparados aos analfabetos. Ao passo que, aqueles com ensino médio e superior completo/pós-graduação tiveram maiores valores de CT e de LDL-c, sendo o ensino médio estatisticamente significante.

Vários estudos mostraram que doses a partir de 1,8g/dia de w-3 reduzem a concentração de TG no sangue e podem diminuir os eventos cardiovasculares (ASZTALOS et al., 2016; KASTELEIN et al., 2014; HARRIS, 2007; YOKOYAMA et al., 2007; GISSI, 1999). Foi possível identificar os mesmos resultados quando se notou a diminuição de 29,349mg/dL, estatisticamente significante ($p=0,002$) entre os indivíduos tratados comparado ao controle (**Tabela 7**). No entanto, quando se faz a análise estatística do Modelo de Diferenças em Diferenças, essa redução deixa de ter significância estatística, mostrando que ao longo da trajetória de tratamento, o w-3 não foi efetivo como apontado pela literatura, indicando que outras variáveis podem ter influenciado a saúde dos participantes, não havendo um efeito líquido estatisticamente significante que possa ser atribuído ao w-3.

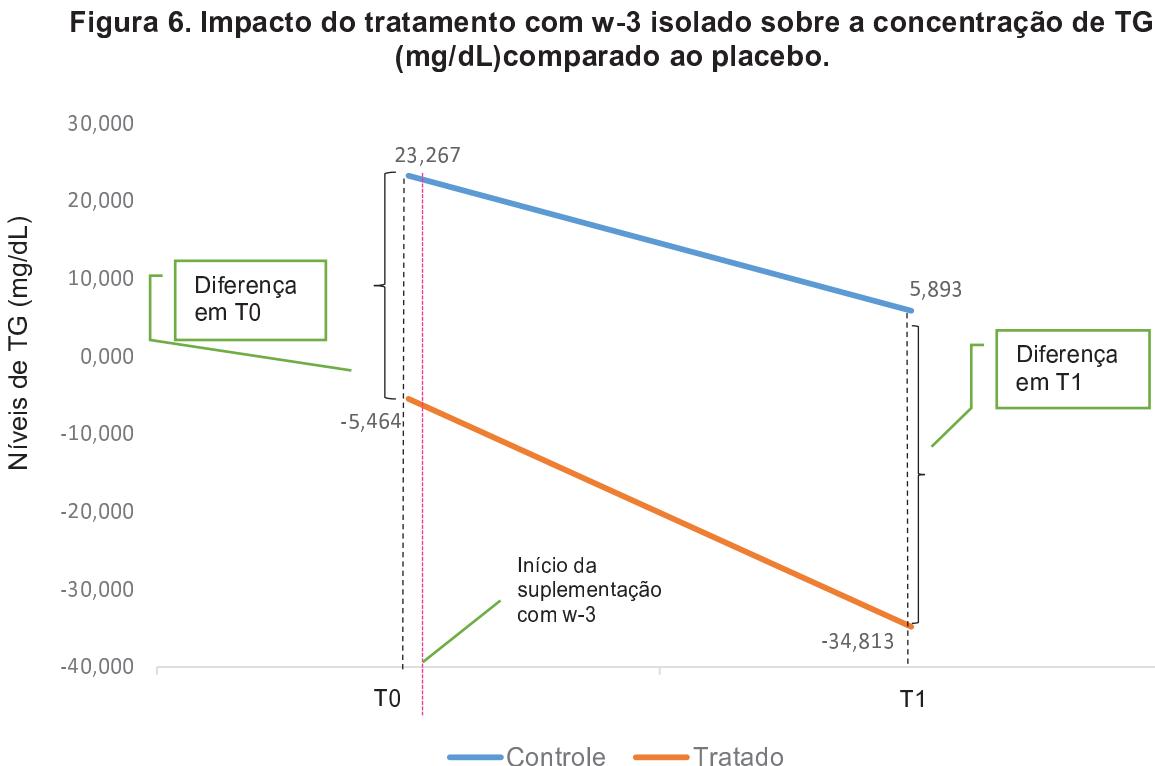
Tabela 7. Impacto do tratamento com w-3 isolado sobre as variáveis de desfechos selecionadas:concentrações de CT (mg/dL), LDL-c (mg/dL), TG (mg/dL), HDL-c (mg/dL), HDL_{GRANDE} (mg/dL), HDL_{PEQUENA} (mg/dL), LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}. Coeficientes estimados do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada.São Paulo, 2019.

Tratamento	CT (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	HDL _{GRANDE} (mg/dL)	HDL _{PEQUENA} (mg/dL)	LDL _{PEQUENA} (mg/dL)	LDL _{GRANDE} (mg/dL)
Antes								
Grupo Controle	174,702	132,35	23,267	35,834	12,671	4,093	-1,616	45,074
Grupo Tratado	173,812	134,321	5,893	37,029	13,189	4,860	-3,101	44,503
Diff (pré)	-0,89	1,971	-17,374	1,195	0,518	0,767	-1,485	-0,57
Depois								
Grupo Controle	162,757	118,503	-5,464	43,128	15,898	4,922	-1,796	45,824
Grupo Tratado	152,535	115,956	-34,813	41,288	16,405	4,397	-3,309	42,417
Diff (pós)	-10,222	-2,547	-29,349*	-1,84	0,508	-0,526	-1,513	-3,407
Diff-in-Diff	-9,331	-4,518	-11,975	-3,035	-0,011	-1,293	-0,028	-2,837
R²	0,13	0,11	0,21	0,38	0,35	0,17	0,15	0,08
Variáveis de controle								
Kcal	0,005	0,003	-0,008	0,003*	0,001**	0,001*	-0,001	0,000
IMC	-0,324	-0,425	3,099 *	-0,504*	-0,371*	-0,026	0,166	0,026
Afis	1,139	0,204	1,781	0,826**	0,65*	0,041	-0,073	-0,809
Idade	0,047	0,031	-1,118*	0,195*	0,075**	0,071*	-0,127*	0,055
Sfem	-10,03**	-4,277	25,942*	-10,062*	-4,54*	-1,434*	5,413*	0,431
Brancos	-3,939	-1,19	-12,825	-0,158	0,726	-0,379	-1,596	0,644
Fumante	-1,928	-7,62	19,912**	1,024	-1,496**	1,413*	-1,115	4,808*
Fundcompl_medincomp	-5,623	-12,13	14,933	3,902**	1,836	-1,035	0,847	-8,57*
Medcomp_supincomp	15,226**	11,181	15,618	0,714	-0,999	0,494	0,206	6,256**
Supcomp_pos	7,123	2,367	14,379	2,66	-0,582	1,218*	-3,2**	3,615
G_Ades	25,79	11,183	98,728*	-2,679	2,132	-2,38	14,474*	7,759

Fonte: Dados do projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

Legenda: *p<0,05; **p<0,10.

A **Figura 6** mostra o efeito da trajetória da suplementação de w-3 isolado sobre o coeficiente da concentração de TG nos períodos T0 e T1, comparando com o grupo placebo.



Fonte: Adaptado de Villa (2012).

Dentre as variáveis de controle que tiveram efeitos estatisticamente significantes sobre o TG foram: IMC, idade, sexo, tabagismo e grau de adesão. Assim, maior o peso, ser do sexo feminino e ser fumante foram responsáveis pelo aumento da sua concentração. Já a idade e o grau de adesão deram resultados inesperados, pois conforme o indivíduo envelhece seus níveis reduzem e quanto maior a adesão ao tratamento, maiores foram os valores encontrados (**Tabela 7**).

O colesterol da HDL pode proteger contra as doenças arteriais coronarianas e quando seus níveis estão aumentados, reduzem a aterosclerose por múltiplos mecanismos fisiopatológicos como evidenciado por estudos epidemiológicos, patológicos e experimentais (FARMER; LIAO, 2011; RAGBIR; FARMER,

2010). Apesar dessas constatações, no presente estudo não foram identificados efeitos positivos da suplementação com w-3 isolado sobre a lipoproteína, uma vez que foi observado redução de seu concentração em 3,035 mg/dL (**Tabela 7**).

Verificando a ação das variáveis de controle, o aumento do IMC, apresentar menos idade, ser do sexo feminino aumentaram os riscos cardiovasculares, por meio de efeito negativo sobre o HDL-c. A prática de exercícios físicos e ter ensino fundamental completo foram fatores favoráveis de proteção. No entanto, o aumento da densidade energética do consumo alimentar promoveu aumento do HDL-c, algo inesperado, pois níveis mais altos de densidade energética, possivelmente devido a maior concentração de gordura saturada e de açúcares em sua composição, deveriam reduzir a concentração de HDL-c conforme o estudo de Mahelle et al (2016). No entanto, no presente estudo foi observado efeito contrário ao esperado, justificando a necessidade de mais estudos relacionados aos aspectos qualitativos da dieta e não somente a análise das calorias.

Verhoye; Langlois (2009) afirmam que o monitoramento de subfrações de lipoproteínas pode fornecer informação adicional sobre o risco cardiovascular, o que induziu neste trabalho também a avaliação dos tamanhos da HDL e LDL.

Sobre a HDL_{GRANDE} não foram encontrados efeitos positivos da suplementação de w-3, uma vez que sua concentração diminuiu em 0,011mg/dL (**Tabela 7**). As características protetoras do HDL diferem entre as subpopulações, sendo as maiores as que mais reduzem os riscos (JOSHI et al., 2016). Então se espera que seus níveis aumentem no sentido de conferir maior proteção ao desenvolvimento das DCV. Assim, o IMC, ser mulher e ser fumante influenciaram de maneira negativa, ao passo que a densidade energética, a prática de atividade física e o aumento da idade conferiram benefícios sobre o tamanho da lipoproteína.

Em relação à HDL_{PEQUENA}, por estar mais relacionado com risco cardiovascular, o w-3 diminuiu em 1,293mg/dL (26,6% dos níveis no momento basal), sem significância estatística. Entre as variáveis que influenciaram negativamente seus níveis, estiveram o alto consumo energético, a idade, ser do sexo masculino, ser tabagista e ter mais escolaridade (ensino superior completo e pós-graduação) (**Tabela 7**).

A LDL-c sempre estiveram associada com maior risco de DCV. Austin et al. (1988), distinguiram as subpopulações dessa lipoproteína e verificaram que a elevação dos níveis daquelas com menor tamanho e densidade maior ($\text{LDL}_{\text{PEQUENA}}$) aumentava ainda mais os riscos. No presente estudo, foram identificados efeitos positivos da suplementação de w-3 isolado para $\text{LDL}_{\text{PEQUENA}} (-0,028 \text{mg/dL})$ e para $\text{LDL}_{\text{GRANDE}} (-2,837 \text{ mg/dL})$ porém sem significância estatística (**Tabela 7**).

No que tange à $\text{LDL}_{\text{PEQUENA}}$, o envelhecimento e ter ensino superior completo/pós-graduação influenciaram positivamente sobre a redução de sua concentração plasmática e ser do sexo feminino e apresentar maior adesão ao tratamento contribuíram negativamente, havendo a necessidade de se estudar mais a respeito para compreender melhor esses efeitos (**Tabela 7**).

Analizando a influência sobre o $\text{LDL}_{\text{GRANDE}}$ das variáveis de confusão (**Tabela 7**), ser fumante interferiu de forma negativa, aumentando os níveis dessa lipoproteína. No entanto, ter fundamental completo mostrou ser mais cardioprotetor em relação aos outros níveis de escolaridade pelo fato dos últimos terem aumentado a concentração de $\text{LDL}_{\text{GRANDE}}$.

6.4.2 Efetividade do tratamento com ômega-3 associado às estatinas

As estatinas são potentes inibidores da HMG-CoA redutase capazes de reduzir a biossíntese de colesterol e, consequentemente diminuir os níveis séricos de LDL-c. Em combinação com os ácidos graxos EPA e DHA podem ainda ser efetivos na melhora de muitos parâmetros lipídicos, em valores que superam os da estatina isolada devido ao seu mecanismo de ação complementar (BAYS et al., 2008). Na presente pesquisa, foram estudados também os efeitos da combinação da suplementação com óleo de peixe e estatinas sobre o perfil lipídico clássico (CT, LDL-c, TG e HDL-c) e tamanho das lipoproteínas ($\text{HDL}_{\text{GRANDE}}$, $\text{HDL}_{\text{PEQUENA}}$, $\text{LDL}_{\text{PEQUENA}}$ e $\text{LDL}_{\text{GRANDE}}$). Os resultados estão apresentados na **Tabela 8**(os resultados completos encontram-se no APÊNDICE D).

À semelhança do constatado no experimento com suplementação de w-3 isolado, também em relação ao uso combinado com estatina as variáveis de confusão não apresentaram um padrão homogêneo de influência sobre os níveis das variáveis de desfechos estudadas. Essas influências são comentadas na análise dos efeitos do tratamento combinado a seguir.

O uso combinado de w-3 com estatinas promoveu aumento de CT em 7,817mg/dL(4%)e de LDL-cem 7,383mg/dL (4,5%)(**Tabela 8**). Apesar de não ser estatisticamente significante, essa elevação também foi apontada nos estudos de Chan et al. (2002) e de Lu; Windsor; Harris (1999) pelo w-3 ter favorecido maior conversão de VLDL em lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e, esta por sua vez, em LDL-c.

A falta de relevância estatística do efeito líquido do tratamento sobre o CT quanto para o LDL-c pode estar relacionada ao papel de outras variáveis como a densidade energética que apresentou impacto negativo, com aumento dos níveis dessas duas variáveis e pelo efeito oposto identificado em relação ao sexo feminino e à escolaridade (fundamental completo).

Associar o w-3 às estatinas parece conferir efeito potencializado, pela ação complementar deste ácido graxo na redução da concentração de TG (BAYS et al., 2008; NAMBI; BALLANTYNE, 2006). Todavia, na presente pesquisa, não foi possível observar efeitos positivos da suplementação associada às estatinas, pois verificou-se aumento da concentração desse indicador em comparação ao uso isolado da estatina em 21,210mg/dL, embora não significativo ($p=0,32$). Ao avaliar as variáveis de confusão neste modelo, a densidade energética elevou os níveis, em contrapartida, apresentar fundamental completo mostrou ter efeito positivo, reduzindo o risco cardiovascular (**Tabela 8**).

A suplementação com w-3 combinada ao uso de estatinas também não modificou a concentração de HDL-c, visto que a redução de 1,288mg/dL não foi significativa, não corroborando os resultados encontrados na literatura (BAYS et al., 2008; NAMBI; BALLANTYNE, 2006). Adicionalmente, ser do sexo feminino não significou níveis mais favoráveis dessa lipoproteína, ao passo que em relação ao hábito tabagista o oposto foi observado, contrariando o esperado e as evidências relatadas na literatura (GYTS, 2003).

Tabela 8. Impacto do tratamento com w-3+estatinas sobre as variáveis de desfechos selecionadas: concentrações de CT (mg/dL), LDL-c (mg/dL), TG (mg/dL), HDL-c (mg/dL), HDL_{GRANDE} (mg/dL), HDL_{PEQUENA} (mg/dL), LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}. Coeficientes estimados do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Tratamento	CT (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	HDL _{GRANDE} (mg/dL)	HDL _{PEQUENA} (mg/dL)	LDL _{PEQUENA} (mg/dL)	LDL _{GRANDE} (mg/dL)
Antes								
Controle	210,383	175,79	57,277	47,613	15,427	10,336	-9,608	77,616
Tratado	196,63	164,522	26,435	49,414	15,804	11,452	-19,104	71,911
Diff (pré)	-13,753	-11,268	-30,842	1,801	0,377	1,116	-9,497*	-5,705
Depois								
Controle	212,055	174,348	36,812	51,871	17,537	11,169	-11,61	78,223
Tratado	206,119	170,463	27,18	52,444	19,683	10,075	-15,746	76,345
Diff (pós)	-5,937	-3,885	-9,632	0,573	2,145	-1,095**	-4,136	-1,878
Diff-in-Diff	7,817	7,383	21,21	-1,228	1,769	-2,211**	5,36	3,827
R²	0,36	0,33	0,32	0,30	0,37	0,15	0,32	0,33
Variáveis de controle								
Kcal	0,032*	0,02*	0,061*	-0,001	-0,001	0	0,01*	0,004
IMC	-0,637	-0,833	0,895	0,142	0,057	0,022	0,145	-0,383
Afis	1,111	-0,586	8,957	-0,385	0,647	-0,349	-0,263	-1,478
Idade	0,531	0,354	-0,312	-0,116	-0,138	0,017	0,205	0,132
Sfem	-29,682*	-25,982*	35,672	-8,526*	-5,703*	0,762	-4,905	-9,132*
Brancos	-18,528	-8,201	-37,072	-2,085	-2,462	0,406	-5,149	2,038
Fumante	15,048	19,137	-55,608	5,457**	5,707*	-2,498	4,687	9,949
Fundcompl_medincomp	-43,355*	-35,468*	-74,793*	4,469	2,929	0,292	-9,017*	-13,519*
Medcomp_supincomp	15,888	6,779	10,77	3,762	0,259	1,092	0,243	1,282
Supcomp_pos	-22,481	-26,345	-28,159	5,197	3,033	0,643	-6,843	-15,956*
G_Ades	-59,998*	-49,051*	-51,393	-0,654	2,736	-4,179*	-1,473	-13,588**

Fonte: Dados do projeto CARDIONUTRI (2012/2013).

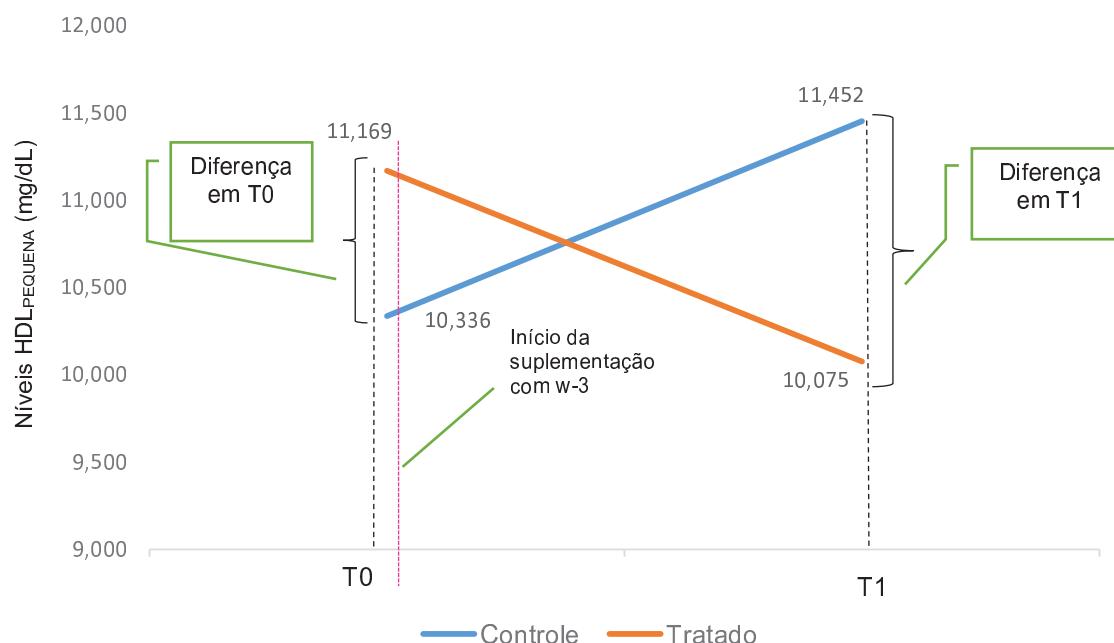
Legenda: *p<0,05; **p<0,1.

Analisando os tamanhos da HDL, o uso combinado de w-3 com estatina, não gerou impacto estatisticamente significante, em relação à HDL_{GRANDE}, apesar de apresentar o sinal esperado. Examinando-se o papel das variáveis sociodemográficas e de estilo de vida, verifica-se que apenas ser do sexo feminino e o hábito tabagista apresentaram influência estatisticamente significante, mas mesmo aqui o efeito foi oposto ao esperado.

O caso da HDL_{PEQUENA}, o uso combinado mostrou efeitos benéficos, (estatisticamente significantes) sobre seus níveis, conferindo efeito cardioprotetor (redução de 19,3% dos níveis da HDL_{PEQUENA}), sendo que dentre as variáveis de confusão, apenas o grau de adesão mostrou efeito estatisticamente significante e cardioprotetor. Observar que neste caso, a diferença entre o grupo tratado e controle após o experimento também apresentou efeito cardioprotetor estatisticamente significante, enquanto antes do experimento a diferença entre os dois grupos ainda que não estatisticamente significante indicava um nível pior do grupo tratamento.

A **Figura 7** mostra a trajetória da suplementação de w-3 entre os que tomavam estatinas sobre a concentração de HDL_{PEQUENA}.

Figura 7. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre as concentrações de HDL_{PEQUENA} (mg/dL) comparado aos que tomavam estatinas (controle).



Fonte: Adaptado de Villa (2012).

Em se tratando dos tamanhos da LDL, a associação de w-3 às estatinas não conferiu efeito benéfico sobre LDL_{PEQUENA} e nem sobre a LDL_{GRANDE}. Houve pequena variação nas suas concentrações que não adquiriram significância estatística LDL_{PEQUENA}em 5,360mg/dL e LDL_{GRANDE}em 3,827mg/dL(**Tabela8**).

Especificamente em relação à LDL_{PEQUENA}, como esperado, a densidade energética do consumo alimentar promoveu maior risco e a escolaridade (ensino médio incompleto) mostrou-se cardioprotetora para o desenvolvimento de DCV. Vale ainda notar que antes do início do experimento, o grupo tratamento apresentava nível desse indicador bastante elevado, existindo diferença estatisticamente significante a favor do grupo controle ($p<0,006$).

Para a LDL_{GRANDE}, variáveis sociodemográficas (sexo feminino e escolaridade) e a adesão ao tratamento mostraram ser estatisticamente significantes para a redução do risco cardiovascular, minimizando o efeito líquido do tratamento combinado.

Estes resultados levantam a questão sobre a efetividade do uso da suplementação com w-3 condicionada às características sociodemográficas, de estilo de vida e a própria adesão ao tratamento dos indivíduos, sugerindo a necessidade de novos estudos que investiguem esses aspectos para além dos efeitos puramente químicos de tal substância.

6.5 Análise decusto-efetividade do tratamento com ômega-3 e ômega-3 associado às estatinas

O tratamento com as cápsulas de w-3 não apresentou a efetividade isolada comodemonstrada em vários estudos com ensaios clínicos (GALAN et al., 2010; BROER et al., 2006; RAITT et al., 2005; NIELSEN et al., 2001), a única exceção foi o efeito captado sobre HDL_{PEQUENA}, do tratamento combinando w-3 e estatinas. O tratamento durante dois meses gerou uma redução de 2,211 mg/dLo equivalente a 19,31% do nível dessa lipoproteína a um custo esperado dos dois meses de R\$ 241,68, ou seja a melhora de 1 mg/dL de HDL_{PEQUENA} custa em média R\$109,31, ao passo que a razão custo efetividade do tratamento com estatina por dois meses é

R\$ 2,37 para cada mg/dL de redução de HDL_{PEQUENA} (R\$19,98/8,43⁷), mostrando que, mesmo no caso de efetividade do tratamento combinado em relação a HDL_{PEQUENA}o tratamento tradicional com estatina é o custo efetivo.

Como já mencionado, neste estudo foi investigada a efetividade de tratamento com w-3 considerando variáveis sociodemográficas e de estilo de vida. Sob esse enfoque, evidencia-se que as características individuais podem ter forte influência sobre o resultado de uma intervenção(OSTER, 2019), aqui o efeito do w-3.

Além disso, o custo teórico e o custo esperado do tratamento alternativo com w-3 é ainda muito superior ao custo do tratamento tradicional com estatinas, de modo que neste estudo não foi possível constatar, de modo geral, eficiência dos tratamentos com w-3 isolado e nem associado às estatinas em comparação ao tratamento tradicional com estatinas.

⁷O valor da efetividade da estatina foi encontrado no estudo de Xu et al. (2014) a partir da média ponderada dos valores de redução em mg/dL dos indivíduos que tomaram atorvastatina 10mg e 20mg no período de 8 semanas de tratamento.

A análise econômica em saúde é um tópico que suscita debates no sentido de melhor definir a utilização e alocação de recursos para toda a sociedade. Ainda mais com o crescimento dos gastos em saúde, especialmente, relacionados às DCV, cujos dados estatísticos mostram a principal causa de morte no mundo, deve ter papel fundamental nas discussões para definição de políticas públicas. Assim, estudos como os de custo-efetividade, são realizados como base para melhor entender os custos de tecnologias já aplicadas ou de outras novas possibilidades combinada aos seus benefícios clínicos, auxiliando na tomada de decisão.

Dessa forma, o presente estudo avaliou o custo-efetividade do tratamento com cápsulas de w-3 isoladas ou associadas às estatinas na redução de fatores de risco cardiovascular.

Ao participar de um ensaio clínico, os indivíduos podem ser estimulados a mudarem seu estilo de vida, mesmo sem nenhuma orientação, especialmente em relação aos hábitos alimentares e à prática de exercícios físicos. Stomberg et al. (2016), avaliando o custo-efetividade das estatinas, sinalizaram esses dois fatores como uma importante limitação sobre os benefícios encontrados em seu estudo. Assim, a fim de analisar a efetividade da suplementação com w-3 isolada ou combinada às estatinas sobre indicadores de risco cardiovascular (perfil lipídico clássico e tamanho das lipoproteínas) extraídos do projeto CARDIONUTRI, foram incluídas as variáveis de controle: sexo, idade, escolaridade, raça, hábito tabagista, estado nutricional (IMC), densidade energética do consumo alimentar (Kcal), prática de atividade física e grau de adesão nos modelos estatísticos.

Todas as variáveis selecionadas, com exceção da raça, mostraram-se estatisticamente significante em pelo menos um dos modelos estimados, mostrando a sua influência sobre os lipídeos plasmáticos. O sexo feminino, por exemplo, mostrou-se fator protetor de risco para DCV, reduzindo CT, LDL-c, HDL_{PEQUENA}, LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}. Entretanto, no que diz respeito às concentrações de TG, HDL-c e HDL_{GRANDE}, a mulher não apresentou diferencial favorável em relação aos homens, nos dois grupos estudados. Ao analisar a idade média das mulheres participantes ($53,0 \pm 9,3$ anos), pode-se inferir que esses resultados se relacionam ao período da menopausa em que parte das mulheres se encontrava durante o ensaio.

clínico. Nesta fase, é normal apresentar menores concentrações de HDL-c e maiores de TG (CÍFKOVÁ; KRAJCOVIECHOVÁ, 2015).

Assim como o sexo, a idade também foi um fator fisiológico que exerceu influência sobre os níveis de lipídeos plasmáticos, reduzindo TG e LDL_{PEQUENA} e aumentado HDL-c e HDL_{GRANDE}, especialmente no grupo que recebeu w-3 apenas. Análises feitas com os filhos dos participantes do Estudo de Framingham (1991-1995) demonstrou que o envelhecimento está associado ao aumento gradual de CT e de LDL-c em homens e mulheres entre 20 e 60 anos (CHEN et al., 2018). Em relação à concentração de HDL-c, nos homens, seus níveis diminuem com o passar dos anos e quando idosos, permanecem estáveis podendo até apresentar leve aumento (WALTER, 2009). Entretanto, nas mulheres, seus níveis são mais estáveis na fase adulta e reduzem conforme vão envelhecendo, especialmente quando atingem a menopausa. Apesar da suposição da maioria das mulheres estarem neste período, a idade contribuiu favoravelmente para a redução dos riscos cardiovasculares.

Na revisão narrativa feita por Liu; Li (2015) ficou evidenciado possíveis mecanismos relacionados com as alterações dos lipídeos plasmáticos durante o envelhecimento. Dentre eles, foram propostas as alterações fisiológicas do endotélio hepático, aumento da lipemia pós-prandial, maior resistência à insulina, menor produção do hormônio de crescimento e dos androgênios (no caso dos homens) e maior atividade do receptor ativador do proliferador de peroxissoma α (PPAR α) que está diretamente relacionado com menor oxidação lipídica. No entanto, os autores ressaltam que alguns mecanismos ainda não foram totalmente elucidados, necessitando mais pesquisas relacionadas ao tema.

Estima-se que mais de 30% das mortes por doenças cardiovasculares seja atribuída ao uso do tabaco, especialmente na forma de cigarro, segundo o *Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group* (GYTS, 2003). Esse efeito pode ser percebido somente no grupo que consumiu w-3 ou placebo, em que foram encontradas maiores concentrações de TG, HDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE} e redução de HDL_{GRANDE}, não evidenciado naqueles que tomavam estatinas.

No que tange às DCV, é importante destacar que o tabagismo deve ser evitado, porque é um fator de risco independente para aterosclerose e outras

doenças cardiovasculares, embora ainda seu papel fisiopatológico não esteja totalmente compreendido (PAPPANI, DAMASCENO, 2016). Sabe-se ainda que, o fumo está associado ao aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL-c, em detrimento da redução no HDL-c (KAJIKAWA et al., 2009). Assim, faz-se necessário o controle do tabagismo como uma das medidas que, do ponto de vista da saúde coletiva, provocaria maior impacto na redução das taxas de morbimortalidade das doenças cardiovasculares (WHO, 2014a).

Ao associar a escolaridade dos indivíduos aos fatores de risco cardiovascular, espera-se compreender quanto o conhecimento pode ser protetor ou não ao desenvolvimento das DCV. Quispe et al. (2016) mostraram que as pessoas com mais educação apresentavam hábitos de vida saudáveis, tais como: praticavam exercícios físicos durante a semana, consumiam frutas e verduras, ingeriam menos sal e bebidas alcoólicas e a maioria eram não-fumantes. Os resultados aqui encontrados mostraram que apresentar pelo menos o fundamental completo comparado àqueles analfabetos ou com ensino fundamental incompleto, foi importante na redução dos indicadores do risco cardiovascular como CT, LDL-c, LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}, especialmente no grupo daqueles que tomavam estatinas e, aumento de HDL-c no grupo tratado com w-3 apenas, resultados esses estatisticamente significantes. Apenas um dos modelos mostrou que ter ensino superior completo/pós-graduação ser favorável para a redução do risco, pela diminuição da LDL_{PEQUENA}. No entanto, em outros modelos, apresentar ensino médio completo e superior completo não refletiu a importância da educação como fator protetor, em relação às concentrações de CT, HDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}.

A escolaridade está diretamente relacionada com renda e se pode pressupor que aqueles com superior completo/pós-graduação tenham mais acesso à compra de alimentos e bebidas que, não necessariamente sejam saudáveis, podendo afetar de alguma forma nas dosagens dos lipídeos plasmáticos. Observando em conjunto com o estado nutricional, tanto o grupo w-3 quanto o grupo w-3+estatinas eram obesos (54,1% e 36,8%, respectivamente) e maioria com circunferência de risco muito elevado para as DCV, deduzindo-se hábitos não favoráveis para redução do risco cardiovascular.

As alterações mais comuns no perfil lipídico dos obesos são aumento da concentração de TG e redução de HDL-c (FRANSSEN et al., 2011; WANG; PENG, 2011). Nos obesos, os maiores níveis de TG acontecem, porque a sua quebra está prejudicada (lipólise), pela menor síntese da enzima responsável por essa função – lipase lipoprotéica (LPL). Assim, maiores níveis de TG associado à baixa lipólise, estimulam a atividade da CETP que transfere o colesterol da HDL por TG incorporados às lipoproteínas ricas em apoproteína B (VLDL, IDL e LDL), modificando as características dessa lipoproteína. Assim, elas são hidrolisadas no fígado em partículas menores de HDL, alterando a sua conformação normal e interferindo na sua atividade habitual de transporte reverso de colesterol (SUBRAMANIAN; CHAIT, 2012).

Dados da pesquisa *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mostraram que 37% dos obesos, apresentavam baixo conteúdo de HDL-c (SMITH, 2007). No presente estudo, foi possível observar que o aumento do IMC, influenciou negativamente o TG, HDL-c e HDL_{GRANDE} no grupo w-3 ou placebo, estatisticamente significantes, confirmando essa importante relação.

Shu; Lu; Li (2018) ao estudarem a relação entre os diferentes padrões de dietas com dislipidemia e hipertensão, verificaram uma associação positiva daquelas com alta densidade energética, especialmente, ricas em carnes gordurosas e bebidas açucaradas com alterações dos lipídeos plasmáticos, estatisticamente significante ($p<0,01$). Mahalle et al. (2016), analisando a associação dos fatores da dieta com a severidade de doenças coronarianas, também encontraram importante relação entre a qualidade da alimentação com o desenvolvimento da doença. A baixa ingestão de proteínas e de alimentos ricos em fibras, vitaminas e minerais como frutas e verduras e a alta ingestão de carboidratos e gorduras estão associados com maior probabilidade de apresentar as doenças cardiovasculares mais severas.

Essa variável foi avaliada pelo valor calórico da dieta e mostrou associação positiva com CT, TG, LDL-c e LDL_{PEQUENA} no grupo que tomava estatina e com HDL_{PEQUENA} no grupo com w-3 ou placebo. No entanto, o aumento das calorias também favoreceu o aumento de HDL-c e de HDL_{GRANDE}. É importante destacar que, as informações do consumo alimentar foram coletadas a partir do instrumento Recordatório de 24 horas (R24h), que tem uma limitação principal que é a sua

dependência da memória do entrevistado para identificação e quantificação do tamanho das porções alimentares das refeições realizadas no dia anterior, determinantes críticos da qualidade da informação (FISBERG; MARCHIORI; COLLUCI, 2007). Entretanto, essa ferramenta mostra-se superior quanto comparada a outros métodos como os Questionários de Frequência Alimentar, cujos intervalos de tempo podem exigir ainda mais a memória do participante.

A prática de atividade física regular pode melhorar o perfil lipídico clássico, inclusive aumentar a concentração de HDL-c. Por participar do transporte reverso de colesterol, essas lipoproteínas são consideradas antiaterogênicas e a elevação de 1% de seus níveis reduz em 3% as taxas de mortalidade cardiovascular (BEZERRA et al., 2013). Assim, praticar exercícios pode ser um hábito de baixo custo e protetor contra o desenvolvimento de DCV.

Em 2011, a WHO publicou as recomendações globais sobre a prática de atividade física para a saúde em adultos com idades entre 18 e 64 anos adotadas como referência por vários países, entre eles Brasil e Estados Unidos. Nesta, consta que a recomendação de realização de, no mínimo, 150 minutos ou mais de atividade aeróbica de intensidade moderada por semana ou 75 minutos de atividade aeróbica vigorosa por semana ou ainda a combinação equivalente das duas. Uma das questões apresentadas é que, aderindo a essas recomendações, espera-se menor prevalência de baixos níveis de HDL (WHO, 2011).

Zwald et al. (2017), comparando os resultados do perfil lipídico clássico de participantes da NHANES 2011-2014 nos Estados Unidos com as recomendações da OMS, verificaram que a prevalência de baixa concentração da lipoproteína foi显著mente mais alta entre os adultos que não estavam seguindo as recomendações (21%) do que entre aqueles que praticavam atividade física conforme o recomendado (17,7%).

Ao contrário do que foi apresentado anteriormente, a meta-análise, que avaliou os efeitos de diferentes intervenções com exercícios físicos sobre os níveis de HDL-c, não encontrou relação entre os exercícios aeróbico, resistido ou combinado com aumento significativo de HDL-c (FRAGA et al., 2017). Mesmo assim, no ensaio clínico que embasa o presente estudo, pôde-se perceber que os indivíduos dos grupos w-3 e placebo com maiores escores para a prática de atividade física, tiveram

resultados positivos, estatisticamente significantes, em relação à lipoproteína, mostrando aumento dos valores de HDL-c e de HDL_{GRANDE}.

Espera-se que quanto maior for o grau de adesão, maior seja o benefício do tratamento. Porém, esses resultados somente foram encontrados no grupo que tomou w-3 associado às estatinas, observando-se redução de CT, LDL-c, HDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}, enquanto que nos grupos w-3 e placebo, a maior aderência ao tratamento associou-se a maiores concentrações de TG e LDL_{PEQUENA}.

Não foi encontrada relação entre raça e a concentração dos lipídeos plasmáticos, estatisticamente significantes, mesmo que Goff et al. (2006) em seu estudo MESA, tenham mostrado que os negros têm maior probabilidade de desenvolver dislipidemias do que os brancos.

Analizando as probabilidades de sucesso dos tratamentos em relação às estatinas, as encontradas para o w-3 foram maiores. No entanto, observando os dados da literatura (SPOSITO et al., 2007; LAW; WALD; RUDNICKA, 2003), os inibidores da HMG-CoA redutase apresentam maior percentual de sucesso, uma vez que, além de melhorarem os lipídeos plasmáticos, são importantes na prevenção de outros eventos promotores das DCV, tais como: ocorrência de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral. Estes dois últimos desfechos não foram observados no CARDIONUTRI, uma vez que, o objetivo do estudo foi avaliar o impacto sobre o perfil lipídico e sobre o tamanho das lipoproteínas num intervalo de tempo reduzido (8 semanas).

Na revisão sistemática acerca da efetividade das estatinas sobre o perfil lipídico (APÊNDICE A), os inibidores da HMG-CoA redutase apresentaram redução de CT em 22%, LDL-c em 30,9% e de TG em 4,7%, porém foram encontrados artigos em que esses valores chegaram até 53,8% para CT, 83,1% para LDL-c e 46% para TG, contrastando com 71,62% para CT, 63,51% para LDL-c e 66,25% para TG no CARDIONUTRI. Ao associar o w-3 às estatinas, as probabilidades foram inferiores para todas as variáveis, exceto HDL_{GRANDE} e HDL_{PEQUENA}, quando comparadas ao tratamento com w-3 isolado, mostrando que uso do suplemento isoladamente parece promover mais benefícios, a não ser para as subfrações de HDL.

O método utilizado para avaliação da efetividade dos tratamentos com a suplementação de w-3 e w-3 associado às estatinas foi o de Diferenças em Diferenças, indicado para avaliação de políticas públicas, quando se quer investigar as observações naturais em diferentes momentos do tempo (WOLDRIDGE, 2010). Assim, pessoas que não faziam uso de medicação foram separadas entre aquelas que receberam aleatoriamente w-3 e as que receberam o placebo (controle). Da mesma forma, foi feita uma distribuição entre os que tomavam estatinas, obtendo-se um grupo que passou a tomar w-3 junto com estatina e outro grupo que continuou tomando a medicação. Quando se analisou sob essa óptica, foi possível entender os efeitos daqueles que foram expostos ou não à suplementação com w-3.

Analizando os efeitos do óleo de peixe (w-3) isoladamente sobre o perfil lipídico clássico no período de 8 semanas (estudo CARDIONUTRI), houve redução nos valores de CT (9,331mg/dL), LDL-c (4,518mg/dL) e de TG (11,975mg/dL) sem contudo significância estatística. Balk et al. (2004) fizeram uma revisão sistemática de 19 artigos e verificaram que a administração de óleo de peixe apresentou efeito significante sobre as concentrações de TG, com diminuição entre 10% e 33% de seus níveis não observando efeitos significativos sobre o CT e LDL-c.

McKenney; Sica (2007) constataram que a magnitude da redução de TG é dependente do nível basal desse lipídeo no plasma. Os autores mostraram que o tratamento com EPA e DHA promoveu redução de 27% nos pacientes que apresentavam TG inicial por volta de 250mg/dL e 45% naqueles com o basal de 900mg/dL. Valedestacar que o maior valor encontrado para TG no momento basaldos indivíduos do CARDIONUTRI foi de 636mg/dL, isto é, valores elevados e mesmo assim, não foram encontrados efeitos significantes sobre este lipídeo plasmático.

O w-3 pode diminuir os níveis de TG pela redução na síntese da apoproteína CIII (Apo CIII) presente na VLDL e HDL. Assim, a LPL não reconhece essas lipoproteínas e acaba não conseguindo hidrolisar os TG incorporados às lipoproteínas. Além disso, o w-3 pode inibir a síntese e a secreção hepática de VLDL pela redução da atividade da diacilglicerolaciltransferase, enzima envolvida na síntese hepática de TG. Esta redução pode ocorrer também pela redução da expressão do fator de transcrição do gene hepático (SREBP-1), o qual é a chave no

controle da lipogênese. Há ainda estudos mostrando que o w-3 aumenta a atividade do PPAR- α e, esta por sua vez, aumenta a oxidação de lipídeos, conjuntamente com outros receptores nucleares e fatores de transcrição, como, por exemplo, *hepatocyte nuclear fator-4 α* (HNF), *liver X receptor* (LXR) e *nuclear fator-kappa B* (NF kappa B) (ADKINS; KELLEY, 2010; LOTTENBERG, 2009).

Na mesma revisão sistemática citada anteriormente, Balk et al. (2004) verificaram pequeno aumento de HDL-c, porém em 6 dos 19 artigos foram estatisticamente significantes nos pacientes que tomaram altas doses de ômega-3 (acima de 3g/dia). Nielsen et al. (2001) também reportaram aumento dessa lipoproteína em pacientes que tinham tido infarto do miocárdio após 6 semanas (+8%), 6 meses (+14%) e 12 meses (+19%) de tratamento. Os resultados da presente pesquisa, contudo, não corroboraram os achados na literatura, embora seja importante destacar que o presente estudo foi de prevenção primária, enquanto o de Nielsen et al. (2001) foi de prevenção secundária.

O monitoramento de subfrações de lipoproteínas pode fornecer estimativa adicional do risco cardiovascular (VERHOYE; LANGLOIS, 2009). Como já mencionado anteriormente, existem evidências de que as partículas pequenas e densas de LDL sejam mais aterogênicas, uma vez que são pequenas o suficiente para penetrar na parede das artérias, além de terem alta afinidade pelos proteoglicanos das paredes dos próprios vasos, favorecendo assim, com que fiquem mais tempo no espaço subendotelial, aumentando as chances de maior oxidação e inflamação na região (HIRAYAMA; MIIDA, 2012). El Harchaoui et al. (2009) mostraram que partículas pequenas de HDL também estão associadas a diversos componentes da síndrome metabólica e aumentado risco de doença arterial.

Visando contemplar o efeito do w-3 isolado sobre as subfrações de lipoproteína, foram estudados os tamanhos das lipoproteínas. As concentrações de HDL_{PEQUENA} e de LDL_{PEQUENA} diminuíram em 1,293mg/dL e 0,028mg/dL, respectivamente, entre aqueles que consumiram w-3, mas sem significância estatística comparada ao placebo.

É sabido que as estatinas constituem a primeira opção no controle das dislipidemias e na redução dos riscos cardiovasculares (FALUDI, 2017). Vários estudos evidenciaram que a combinação de w-3 com as estatinas pode exercer

efeitos potencializados sobre o perfil lipídico, conforme meta-análise publicada por Choi; Chae (2018). Tendo em vista de que alguns participantes do CARDIONUTRI já faziam uso de estatinas, foi possível avaliar o efeito do w-3 nos indivíduos que já faziam uso desse medicamento.

Neste caso, foi constatado que a suplementação com 1,8g aumentou os níveis de CT e de LDL-c, porém sem significância estatística. Esse aumento é possível, pela maior conversão de VLDL em IDL e, esta por sua vez em LDL-c. Sanders et al. (2006); Maki et al. (2005) mostraram que o consumo de DHA é o principal ácido graxo responsável por essa elevação. Na meta-análise publicada por Jacobson et al. (2012) de 22 ensaios clínicos randomizados, placebo-controlado mostrou que o EPA e o DHA foram responsáveis pela redução do TG, entretanto, o DHA foi responsável por aumentar显著mente HDL-c e LDL-c, o que não aconteceu com a ingestão do EPA. No CARDIONUTRI, foram administrados ambos ácidos graxos numa mesma cápsula não sendo possível identificar os diferentes efeitos entre eles. Em relação ao tamanho das lipoproteínas, a combinação de ambos mostrou aumento da HDL_{GRANDE}, LDL_{PEQUENA} e LDL_{GRANDE}.

A suplementação de w-3 foi efetiva sobre a redução de HDL_{PEQUENA} em 2,211mg/dL entre os indivíduos que já tomavam estatinas, levantando a dúvida acerca de seus potenciais efeitos sobre os lipídeos plasmáticos e, consequente redução do risco cardiovascular. De fato, ao analisar o efeito de variáveis relacionadas ao estilo de vida, demográficas e socioeconômicas, verificaram-se impactos estatisticamente significantes que puderam ter reduzido o efeito benéfico do uso do w-3 encontrado na literatura.

Por outro lado, em uma revisão sistemática recente (MAKI et al., 2017), realizada com 14 ensaios clínicos, mostrou que o tratamento com 1g/dia de w-3 é provável, porém modesto na prevenção secundária de doenças cardiovasculares (estatisticamente significante), podendo ser consumido por apresentar baixo risco de eventos adversos. Entretanto, sinaliza a necessidade dos ensaios clínicos utilizarem outros biomarcadores para mensurar os efeitos da suplementação. Achados semelhantes também foram encontrados na meta-análise elaborada com 18 ensaios clínicos e 16 estudos prospectivos de coorte (ALEXANDER et al., 2017). Nesta, os autores encontraram redução dos riscos cardiovasculares em 6% e 18% nos

ensaios clínicos e nos estudos de coorte (estatisticamente significante), respectivamente. Em outra meta-análise também foi verificado efeitos benéficos em relação ao uso do w-3 (HOOPER et al., 2017).

Na revisão sistemática elaborada por Rangel-Huerta; Gil (2018), contemplando 28 estudos elegíveis, verificou-se que o uso do w-3 pode melhorar os fatores de risco para as DCV, entretanto, não mostrou efeitos benéficos para o manejo dessas doenças, assim como suas complicações.

Na meta-análise publicada mais recentemente a partir de 10 ensaios clínicos com 77.917 indivíduos (AUNG et al., 2018), foi demonstrado que os ácidos graxos w-3 não tiveram associação significativa com as doenças cardiovasculares fatais ou não fatais ou com qualquer outro evento vascular, não podendo dar suporte às recomendações atuais para o uso desse suplemento entre os indivíduos com história de doença coronariana.

No ensaio clínico REDUCE-IT, avaliando os efeitos da suplementação com w-3, mas na forma de ácido etil eicosapentaenóico (mais estável e purificado que o EPA) em indivíduos tratados com estatinas, os riscos de eventos isquêmicos, incluindo morte cardiovascular, foram significativamente mais baixos entre aqueles que receberam 4g do w-3 comparado ao placebo (BHATT et al., 2019).

Em decorrência das controvérsias existentes, os ensaios clínicos utilizados na revisão sistemática (RANGEL-HUERTA; GIL, 2018; MAKI et al. 2017) e nas meta-análises (AUNG et al., 2018; ALEXANDER et al., 2017) e no ensaio clínico REDUCE-IT foram examinados segundo os itens presentes na lista de verificação CONSORT⁸. Basicamente, a principal diferença existente entre eles que poderiam repercutir nos resultados condizia com as análises estatísticas utilizadas para comparar os grupos estudados aos seus desfechos. Dessa forma, o método estatístico de cada um dos ensaios clínicos citadosfoi investigado e compilado no **Quadro 1**.

⁸CONSORT (acrônimo, em língua inglesa, de *Consolidation the Standards of Reporting Trials*). Composta por uma lista com 22 itens que devem ser verificados nas avaliações dos ensaios e por um diagrama para documentar o fluxo de participantes no estudo (NOBRE et al. 2010).

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos. São Paulo, 2019.

Estudo/Autor(es)	Análises estatísticas	Conclusões
Estudo DART/ BURR et al. (1989)	Teste log-rank ⁹	Uma ingestão moderada de peixe (2 ou 3 porções por semana) pode reduzir a mortalidade em homens com infarto agudo do miocárdio recorrente
SACKS et al. (1995)	Regressão logística com covariadas: idade e perfil lipídico clássico (CT, LDL-c, TG e HDL-c)	Óleo de peixe é mais efetivo nos indivíduos que moram no ártico do que os que vivem nos países industrializados e que se mostrou benéfico para aqueles que já tinham tido alguma doença coronariana (prevenção secundária)
SINGH et al. (1997)	Teste t-Student e z-escore	Óleo de peixe foi efetivo na redução das DCV. Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, a intervenção deve acontecer mais rápido possível
LENG (1998)	Teste t-Student para as variáveis contínuas	O ácido eicosapentaenoico reduziu a pressão arterial, porém conferiu pouco efeito sobre as concentrações de lipídeos plasmáticos
GISSI (1999)	Análise de variância (ANOVA)	A suplementação com w-3 levou a benefícios clínicos estatisticamente significantes. O mesmo não foi observado com a suplementação com vitamina E
Estudo CART/ JOHANSEN et al. (1999)	Teste Mantel-Haenszel para as variáveis categóricas e teste Mann-Whitney U para as contínuas	Não sustentou a hipótese de que a suplementação com ômega-3 por 2 semanas antes da angioplastia reduzisse a incidência de reestenose após 6 meses
Von SCHACKY et al. (1999)	Análise de variância (ANOVA)	Os ácidos graxos w-3 atenuam modestamente o desenvolvimento da aterosclerose em humanos

⁹O teste de log-rank é um teste não paramétrico utilizado na comparação de curvas de sobrevida entre dois ou mais grupos (FERREIRA; PATINO, 2016).

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos. São Paulo, 2019.(continuação)

Estudo/Autor(es)	Análises estatísticas	Conclusões
NILSEN et al. (2001)	Análise de variância (ANOVA)	Não foi encontrado benefício clínico quando o w-3 é administrado em altas doses em pacientes que acabaram de apresentar infarto agudo do miocárdio
Estudo GISSI/ MARCHIOLI et al. (2001)	Análise de variância (ANOVA)	Não foram encontradas evidências de que o estado da doença, hábitos ou intervenções alterassem os benefícios no consumo de w-3 entre sobreviventes de infarto agudo do miocárdio recente
BURR et al. (2003)	Análise de variação (ANOVA) – <i>four-way analysis</i>	As orientações nutricionais promoveram o aumento do consumo de peixe e as cápsulas de w-3 aparentemente não produziram qualquer alteração nas variáveis, sendo que o óleo de peixe pode até conferir efeitos adversos que ainda não está claro
LEAF et al. (2005)	Modelo de regressão de Cox ¹⁰ com covariadas (variáveis do período basal em conformidade), além do teste log-rank e teste de Wilcoxon ¹¹	Embora não tenha dado significância, o estudo fornece evidências que a ingestão regular de w-3 (óleo de peixe) pode reduzir as arritmias ventriculares potencialmente fatais
Estudo GISSI/ MACCHIA et al. (2005)	Modelo de regressão de Cox (ajustado para os efeitos relevantes de confusão nos indicadores de prognóstico)	O w-3 conferiu benefícios sobre a redução de morte súbita em pacientes com disfunção sistólica ventricular e sugere que mais estudos sejam feitos nesta população
RAITT et al. (2005)	Análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey	A suplementação com óleo de peixe não mostrou benefícios, podendo aumentar os riscos de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular em pacientes com DCV. Seu uso rotineiro deve ser evitado

¹⁰Na regressão de Cox, o conceito de riscos proporcionais é importante. Isso significa que o risco relativo de um evento (β no modelo de regressão) é constante ao longo do tempo. Se não tivermos riscos proporcionais, então o coeficiente de regressão β deve ser modelado ao longo do tempo e referido como um coeficiente variável no tempo. Para estudos clínicos e de coorte de longo prazo, pode ser importante verificar se as taxas de risco do grupo de tratamento variam com o tempo (LANFRANCHI; VIOLA; NASCIMENTO, 2011).

¹¹É um método não paramétrico para comparação de duas amostras pareadas. A princípio são calculados os valores numéricos da diferença entre cada par (CONTADOR; SENNE, 2016).

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos. São Paulo, 2019.(continuação)

Estudo/Autor(es)	Análises estatísticas	Conclusões
Estudo SOFA / BROWER et al. (2006)	Teste log-rank e modelo de regressão de Cox (ajustado ou não pelas covariadas)	Os achados não evidenciam forte efeito protetor do w-3 (óleo de peixe) contra arritmia ventricular em pacientes com DCV
Estudo JELIS/ YOKOYAMA et al. (2007)	Análise de variância (ANOVA)	Doses diárias de 1,8g de EPA parece promissor na prevenção de eventos cardíacos na população japonesa
Estudo GISSI-HF/ TAVAZZI et al. (2008)	Análise de variância (ANOVA)	O w-3 é eficaz e seguro na população com insuficiência cardíaca que estão em tratamento clínico nos hospitais da Itália
Estudo OMEGA/ RAUCH et al. (2010)	Teste de Wilcoxon	Os resultados do estudo OMEGA demonstram uma baixa taxa de DCV, mortalidade total e eventos adversos cerebrovasculares e cardiovasculares maiores dentro de um ano de acompanhamento após orientação do tratamento e prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio. Esses resultados também aconteceram pela suplementação com ácidos graxos ômega-3. Entretanto, precisam mais estudos randomizados
Estudo JELIS (subanálise) ISHIKAWA et al. (2010)	Modelo de regressão de Cox (ajustado idade, gênero, tabagismo, história de DCV, diabetes e hipertensão)	A administração de EPA reduziu os riscos para a incidência de riscos coronarianos
Estudo DOIT/ EINVIK et al. (2010)	Teste t-Student ou Mann Whitney U quando apropriado	Os homens idosos com alto risco para DCV foram acompanhados e apresentaram uma tendência menor de mortalidade por todas as causas no grupo que recebeu w-3 comparado ao placebo. Recomenda-se seu uso como prevenção secundária após o infarto

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos. São Paulo, 2019.(continuação)

Estudo/Autor(es)	Análises estatísticas	Conclusões
Estudo SU.FOL.OM3/ GALAN et al. (2010)	Modelo de regressão de Cox (ajustado para idade e sexo)	Os resultados não suportaram a hipótese de que w-3 associado a vitaminas do complexo B previna doenças cardiovasculares em indivíduos com história pregressa de isquemia cardíaca
Estudo Alpha Omega/ KROMHOUT; GELEIJNSE (2010) ERIK;	Modelo de regressão de Cox (ajustado para idade, sexo, números de infartos, ingestão de peixes, EPA e DHA e uso de margarina)	Baixas doses de w-3 não reduziu significativamente os desfechos cardiovasculares em pacientes que já tiveram infarto agudo do miocárdio
Estudo ORIGIN/ BOSCH et al. (2012)	Modelo de regressão de Cox (ajustado para o estado metabólico basal dos participantes em relação glicemia)	A suplementação com w-3 não reduziu a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos com diabetes
KIRKHUS et al. (2012)	Teste t-Student	Aumentou o teor plasmático de w-3 e melhorou a relação de EPA:AA, mas não foram observados efeitos significativos sobre o perfil lipídico, marcadores de inflamação e estresse oxidativo
PHANG et al. (2012)	Análise de variância (ANOVA) e teste t-Student	O EPA e DHA reduzem a agregação plaquetária em homens e mulheres diferentemente. Os óleos ricos em EPA inibem a atividade de micropartículas pró-coagulantes em paralelo com a agregação plaquetária de maneira específica por gênero que são causadores de trombose
NILSSON et al. (2012)	Análise de variância (ANOVA), teste de Tukey e correlação de Pearson	Tomar w-3 (óleo de peixe) por 5 semanas melhorou a função cognitiva e os fatores de risco cardiometabólicos em idosos saudáveis de meia idade.
SZABO DE EDELENYI et al. (2012)	Modelos lineares ajustados para características do período basal (critério para DCV, sexo, nível de educação e idade), variáveis clínicas (PA, número de medicamentos anti-hipertensivos e IMC) e variáveis biológicas (homocisteína plasmática e concentração de colesterol)	O presente estudo não pôde suportar qualquer efeito da suplementação com vitamina B ou ácidos graxos w-3 na redução da PA em pacientes com história de DCV

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos. São Paulo, 2019.(continuação)

Estudo/Autor(es)	Análises estatísticas	Conclusões
KIRKEGAARD et al. (2012)	Teste t-Student e regressão linear multivariada	A suplementação com w-3 não conferiu benefícios sobre a QT de pacientes em hemodiálise comparado ao placebo, mas em subgrupos o w-3 apontou um possível encurtamento da QT
AN et al. (2012)	Teste Mann Whitney U e teste de Wilcoxon	A suplementação com w-3 pode ter um benefício clínico na prevenção de calcificação vascular e DCV pela ativação da vitamina D, aumentando os níveis de fetuína-A e modificando o conteúdo de ácidos graxos da membrana do enterócito em pacientes que fazem diálise
Estudo Risk & Prev/ RONCAGLIONI et al. (2013)	Análise de variância para o perfil lipídico, pressão arterial, glicemia e hemoglobina glicada e modelo de regressão de Cox ajustado para nível de risco e condição coexistente (idade e sexo)	Não houve benefício significativo da suplementação de w-3 na redução de morte por DCV
Estudo FOWARD/ MACCHIA et al. (2013)	Modelo de regressão de Cox (não citou a inclusão de variáveis de confusão)	A suplementação com 1g de PUFA (w-3) por 1 ano não reduziu a fibrilação atrial
SINGHAL et al. (2013)	Teste t-Student ou qui-quadrado e regressão linear múltipla com as variáveis de confusão (idade, sexo, temperatura da sala, temperatura da pele e concentração de LDL-c e TG em jejum)	A suplementação com w-3 conferiu benefícios no endotélio e nos fatores de risco para as DCV em população jovem e saudável. O maior consumo de DHA promoveu redução da pressão arterial e concentração de TG. Porém, esses resultados não aconteceram apenas com o w-3 da alimentação

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos. São Paulo, 2019.(continuação)

Estudo/Autor(es)	Análises estatísticas	Conclusões
RAATZ et al. (2013)	Modelo de regressão ajustado para tempo, tratamento por interação no tempo, sequência alimentar e período de tempo em cada resultado	Foi possível observar o efeito do consumo de várias porções de salmão do Atlântico em homens e mulheres. O DHA aumentou em todos os níveis de tratamento, enquanto os efeitos do EPA mostraram-se dose-dependente. As porções de salmão duas vezes na semana (180g a 270g) modificou as proporção de w-3 e w-6 associado com a diminuição do risco DCV
BELLO et al. (2013)	ANCOVA foi usada para comparar os grupos com relação às mudanças nas variáveis clínicas ajustadas para os valores no período basal	O w-3 não melhorou a função endotelial, atividade da doença e nem os marcadores inflamatórios em indivíduos com lúpus eritematoso. Houve evidência de que w-3 aumentou o colesterol LDL, mas não a relação LDL/HDL.
BOZCALI et al. (2013)	Regressão linear entre os níveis de malondialdeído e vasodilatação dependente do endotélio e vasodilatação independente do endotélio	O w-3 é tratamento promissor em pacientes com Síndrome Cardíaca X
Estudo AREDS2/ BONDS et al. (2014)	Modelo de regressão de Cox (ajustado para ingestão de DHA no período basal, história de DCV, hipertensão e elevados níveis de CT e medicação para DCV)	A suplementação com w-3 não reduziu o risco de DCV em pacientes com degeneração macular
ERKKILÄ et al. (2014)	Modelos lineares ajustados para idade e sexo	Os resultados sugerem que consumo de óleo de peixe 4x/semana tem efeito benéfico sobre o tamanho das partículas de HDL que pode estar envolvida pelo seu efeito anti-inflamatório
SHAIKH et al. (2014)	Teste t-Student	A relação EPA:DHA parecer ideal para corrigir a deficiência nutricional de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa da família w-3, com efeitos concomitantes ao perfil lipídico e nos índices inflamatórios

Quadro 1. Análises estatísticas utilizadas nos ensaios clínicos. São Paulo, 2019.(continuação)

Estudo/Autor(es)	Análises estatísticas	Conclusões
ALSALEH et al. (2014)	Análise de variância (ANOVA)	A ingestão de EPA e DHA poderia ajudar na proteção dos portadores do alelo de risco em especial redução da pressão arterial
LAAKE et al. (2015)	Teste Mann-Whitney U para as variáveis contínuas e qui-quadrado para as categóricas	Os níveis de fractilina reduziram no período de 3 anos e foram mais baixos entre os fumantes em homens idosos de alto risco. Entretanto, a intervenção com a dieta do Mediterrâneo e a suplementação com w-3 não afetou os níveis séricos de fractilina e seus níveis não foram relacionados como preditivo para eventos de DCV ou mortalidade
GHOLAMHOSSEINI et al. (2015)	Teste t-Student (paramétricas) and Wilcoxon e Mann-Whitney U (não paramétricas)	A suplementação com w-3 em pacientes com DCV diminuiu os níveis de IGF1 e IGFBP3. Os mecanismos podem ser pelo seu efeito anti-inflamatório e expressão do gene de w-3
Estudo REDUCE-IT BHATT et al. (2019)	Modelo de regressão de Cox com covariadas (categoria de risco cardiovascular, região geográfica e uso de ezetimiba)	A suplementação com w-3 (ácido etil eicosapentaenóico) reduziu significativamente os riscos de eventos isquêmicos em pacientes que faziam uso de estatinas

Avaliando as análises estatísticas (**Quadro 1**), os ensaios mais antigos adotaram testes de diferenças de médias (ANOVA, testes t-Student, de Wilcoxon ou Mann-Whitney U). Os publicados mais recentemente adotaram o modelo de regressão de Cox, uma análise mais robusta, passando a evidenciar resultados menos favoráveis quanto à suplementação com w-3. Destaca-se, todavia, que os trabalhos publicados incluindo variáveis de confusão nem sempre consideraram fatores que pudessem influenciar o perfil lipídico e tamanho das lipoproteínas como realizado nesta pesquisa.

Oster (2019) afirma que não é comum os pesquisadores incluírem covariadas nos modelos de regressão e sugere que isso seja feito para minimizar possíveis vieses. Baseado nos resultados aqui apresentados foi demonstrado que incluir variáveis relativas às condições sociodemográficas como idade, sexo e escolaridade, questões clínicas como estado nutricional, além daquelas relacionadas aos hábitos de vida como uso de cigarro, prática de exercícios físicos e densidade energética do consumo alimentar, é de fundamental importância para avaliar o verdadeiro impacto da suplementação, visto que todas elas influenciaram as concentrações dos lipídeos plasmáticos, dependendo da variável de desfecho considerada.

A I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular publicada em 2013 relaciona as diferenças encontradas nos estudos mais recentes comparados aos publicados no passado com o perfil da população, especialmente porque fazem uso mais frequente de medicamentos sabidamente protetores, existe mais controle dos fatores de risco tradicionais e também há maior número de procedimentos de revascularização. Em razão da existência de controvérsias e resultados conflitantes nos ensaios clínicos em relação à suplementação com w-3 fica em aberto a questão relativa aos seus reais benefícios adicionais para os pacientes (SIMÃO et al., 2013).

No presente estudo, o tratamento com ômega-3 isolado apresentou baixa efetividade sobre as variáveis de desfecho, mostrando mudanças significativas na subpopulação de HDL_{PEQUENA}. Mora et al. (2007) afirmaram que analisar o tamanho das lipoproteínas são importantes para avaliar o risco, porém devem ser interpretadas concomitantemente ao perfil lipídico para predizer as chances de desenvolver as DCV. Além disso, existem poucas evidências atuais mostrando que

a investigação acerca do tamanho das lipoproteínas na clínica écusto-efetiva (FALUDI et al., 2017).

O custo do tratamento com as cápsulas de ômega-3 associado às estatinas foi de R\$ 241,68 e seu custo-efetividade de R\$ 109,31 por mg/dL de redução de HLD_{PEQUENA} em 2 meses de tratamento, valor superior ao do tratamento com estatinas isoladas que foi de R\$ 2,37 para cada mg/dL de redução de HDL_{PEQUENA} para o mesmo período, mostrando que o tratamento com estatinas continua sendo o tratamento mais custo-efetivo.

Pelos resultados não terem evidenciado efeitos significativos sobre os parâmetros lipídicos, o tratamento com ômega-3 não foi custo-efetivo para redução do risco cardiovascular em intervenção primária quando comparado à estatina. Ao passo que Schmier; Rachmen; Halpern (2006) que, mesmo constatando variedade nos protocolos de suplementação, o w-3 melhorou as condições de saúde a baixo custo e consideraram uma medida custo-efetiva na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.

Em razão da existência de controvérsias pelos resultados conflitantes nos ensaios clínicos em relação à suplementação com w-3 questiona-se quanto aos seus benefícios adicionais diante de como o paciente é tratado nos dias atuais (SIMÃO et al., 2013).

A AHA/ACC confirma a importância do consumo de ômega-3 para redução dos riscos de DCV, mas por meio de peixes, recomendando pelo menos 2 vezes por semana (KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2002). Os guias europeus também endossam a ingestão de peixes, quando se parte de uma dieta isocalórica, para prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares (OOMEN et al., 2000). Outros estudos reforçam os benefícios do consumo de peixes sobre a morbidade e mortalidade (MENTE et al, 2009; WHELTON et al., 2004; YZEBE; LIEVRE, 2004; BURR et al., 2003).

Entretanto, algumas pesquisas mais recentes não têm encontrado essa relação. No estudo de coorte de Rhee et al. (2017) em que 39.876 mulheres com mais de 45 anos sem história prévia de doenças cardiovasculares foram acompanhadas por 21 anos, não foi possível encontrar vantagens relacionadas à

ingestão de peixes e DCV em mulheres. Vale destacar que foram consideradas como covariadas idade, IMC, tabagismo, ingestão de álcool, prática de atividade física, uso de contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, consumo de polivitamínicos, ingestão calórica total, histórico familiar de infarto do miocárdio e história de hipertensão, colesterol total elevado e diabetes no período basal.

De Goede et al. (2010), no estudo de coorte com 22.654 homens e mulheres alemães, com idade entre 20 e 65 anos, concluíram que o baixo consumo de peixe pode conferir efeitos positivos na saúde cardiovascular, porém não encontraram proteção contra infarto agudo do miocárdio a partir de modelos ajustados com covariadas.

No estudo de coorte já citado com 41.578 homens e mulheres japoneses na faixa etária de 40 a 59 anos sem risco para doenças cardiovasculares, também utilizando modelo ajustado, mostrou que o consumo modesto de peixe (uma vez por semana ou 23g/dia) apresentou baixo efeito na prevenção de DCV e, que, para conferir efeito benéfico, o consumo deveria ultrapassar 8 vezes na semana ou 180g/dia (ISO et al. 2006).

Como foram identificadas poucas vantagens acerca da suplementação com w-3, vale destacar a importância da alimentação saudável na redução do risco cardiovascular. Apesar de controvérsias acerca do consumo de peixes, sua introdução na dieta reduz o consumo de carnes vermelhas que são ricas em gorduras saturadas, cujos efeitos deletérios de caráter metabólico (HAAG; DIPPENAAR, 2005) e cardiovascular (TANASESCU et al., 2004) estão comprovados por aumentar o colesterol plasmático (NICOLOSI et al., 1990) e por sua ação pró-inflamatória (de LIMA-SALGADO et al., 2011). A meta-análise realizada por Hooper et al. (2015) com 59 mil indivíduos, confirmou a redução dos riscos de eventos cardiovasculares em 17% quando se substitui parcialmente os ácidos graxos saturados pelos poli-insaturados por mais de 2 anos.

8. CONCLUSÕES

O custo dos tratamentos utilizando a suplementação com w-3 é mais elevado do que o custo daqueles realizados com estatina. De modo que o w-3 só poderia ser uma alternativa custo-efetiva caso demonstrasse uma efetividade bastante expressiva, o que não foi possível comprovar ao se utilizar um método econométrico robusto que comparou a efetividade dos diferentes tratamentos (w-3 x placebo ou w-3+estatina x estatina) considerando a influência de variáveis sociodemográficas, bem como hábito tabagista, condições do estado nutricional, densidade energética do consumo alimentar, prática de atividade física e grau de adesão.

A estimativa do modelo de diferenças em diferenças possibilitou verificar que essas variáveis influenciam os níveis dos indicadores selecionados do risco cardiovascular, cada uma com sua especificidade.

Cabe mencionar que para apenas uma variável de desfecho o uso combinado do w-3 com estatina mostrou efeito estatisticamente significante, mas mesmo este foi de pequena expressão. Esse tratamento reduziu o tamanho da HDL pequena em 19,31% (2,211mg/dL), insuficiente para tornar esse tratamento uma alternativa dominante, ou mesmo uma alternativa cujo benefício extra apresentasse um custo incremental razoável. Neste caso, o w-3 associado às estatinas apresentou Razão Custo-efetividade de R\$ 109,31 por mg/dL de redução de HDL_{PEQUENA} em 2 meses de tratamento, mostrando não ser custo-efetivo quando comparado ao tratamento com as estatinas isoladas cuja Razão Custo-efetividade foi de R\$ 2,37 mg/dL para diminuição da mesma lipoproteína no mesmo período.

É importante salientar que o estudo realizado possui algumas limitações. Entre elas, o tamanho das amostras dos grupos estudados. Outra limitação pode estar associada ao período curto dos tratamentos aplicados (8 semanas). É importante ainda registrar que o planejamento do ensaio clínico não contemplou uma avaliação econômica, exigindo para tanto a busca de informações na literatura.

Em resumo não foi possível comprovar as hipóteses originalmente propostas no estudo, a suplementação com 1,8g/dia com óleo de peixe em ensaio clínico de intervenção primária mostrou não ser custo-efetiva e os achados permitem inferir que a investigação dos efeitos do w-3 sobre fatores de risco cardiovascular deve considerar outros aspectos além de sua ação direta, dadas as transformações da

vida moderna relacionadas às condições sociodemográficas e de estilo de vida, efeitos que podem ser captados por meio de métodos econométricos avançados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEGUNDE, Dale O. et al. The burden and costs of chronic disease in low-income and middle-income countries. **The Lancet**. v. 370, n. 9603, p. 1929-1938, dec. 2007.

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Custos da obesidade no Brasil e no mundo**. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/noticia/custos-de-doencas-ligadas-a-obesidade-para-o-sus>. Acesso em: 26 set 2016.

ADKINS, Yuriko.; KELLEY, Darshan S. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 21, n. 9, p. 781-792, sept. 2010.

AHA. American Heart Association. **What is cardiovascular disease**. Disponível em: <http://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease>. Acesso em: 11 dez 2018.

ALEXANDER, Dominick D. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. **Mayo Clinic Proceedings**. v. 92, n. 1, p. 15-29, jan. 2017.

ALSALEH, Assel et al. Interaction between CKS gene variant and fish oil intake influences blood pressure in healthy adults. **The Journal of Nutrition**. v. 144, n. 3, p. 267-272, mar. 2014.

AN, Won Suk et al. Omega-3 fatty acid supplementation increases 1,25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients. **Nutrition Research**. v. 32, n. 7, p. 495-502, jul. 2012.

ASZTALOS, Ivor B. et al. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular disease risk factors: a randomized clinical trial. **Metabolism Clinical Experimental**. v. 65, p. 1636-1645, nov. 2016.

AUNG, Theingi et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. **JAMA Cardiology**. v. 3, n. 3, p. 224-234, mar. 2018.

AUSTIN, Melissa A. et al. Low density lipoprotein subclasses patterns and risk of myocardial infarction. **Journal of the American Medical Association**. v. 260, n. 13, p. 1917-1921, oct. 1988.

AZAMBUJA, Maria Inês Ruinet et al. Impacto Econômico dos Casos de Doenças Cardiovasculares Grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 91, n. 3, p. 163-171, mar. 2008.

BALK, Ethan et al. Effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors and intermediate markers of cardiovascular disease. **Evidence Reports Technology Assessment**. n. 93, p. 1-6, mar. 2004.

BANG, Hans Olaf; DYERBERG, Jorn; HJORNE, N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. **Acta Medica Scandinavian**, v. 200, n. 1-2, p. 69-73, 1976.

BARBOSA, Kiriakie Barra Ferreira; MONTEIRO, Josefina Bressan Resende. Avaliação do consumo alimentar e sua associação com o desenvolvimento de doenças crônico degenerativas. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica.** v. 21, n. 2, p. 125-30, 2006.

BAYS, Harold E. et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very triglyceride levels (from the multi-center, placebo-controlled, randomized, double-blind, 12-week study with an open-label extension [MARINE] trial. **The American Journal of Cardiology.** v. 108, n. 5, p.682-690, sep. 2011.

BEAGLEHOLE, Robert et al. Prevention of chronic diseases: a call to action. **The Lancet.** v. 370, n. 9605, p. 2151-2157, dec-jan. 2007.

BELLO, Kayode J. et al. Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Reumatology International.** v. 33, n. 11, p. 2789-2796, nov. 2013.

BERRINGTON DE GONZALEZ, Amy et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. **The New England Journal of Medicine.** v. 363, n. 23, p. 2211-2219, dec. 2010.

BEZERRA, Allan et al. Efeito do exercício físico aeróbico e de força no perfil lipídico de seus praticantes: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde.** v. 18, n. 4, p. 399-411, dec. 2013.

BHATT, Deepak et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. **The New England Journal of Medicine.** v. 380, n. 1, p. 11-22, jan. 2019.

BONDS, Denise Eaton et al. Effect of long-chain ω-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. **JAMA Internal Medicine.** v. 5, p. 763-771, may. 2014.

BONFIM, Mariana R. et al. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. **Medicina (Ribeirão Preto).** v. 46, n. 1, p. 47-55, jan. 2013.

BOSCH, Jackie et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. **The New England Journal of Medicine.** v. 367, p. 309-318, jul. 2012.

BOSOMWORTH, N.John. Statin therapy as primary prevention in exercising adults: best evidence for avoiding myalgia. **Journal of the American Board of Family Medicine.** v. 29, n. 6, p. 727-740, nov-dec. 2016.

BOTTORFF, Michael B. Statin safety and drug interactions: clinical implications. **The American Journal of Cardiology.** v. 97, (suppl), p. 27C-31C, apr. 2006.

BOZCALI, Evin et al. ω-3 fatty acid treatment in cardiac syndrome X: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. **Coronary Artery Disease.** v. 24, n. 4, p. 328-333, jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Acesso à Informação Epidemiológicas e Morbidade.** Disponível em: datuss.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade. Acesso em 25 maio 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2017:** vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 130p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no país.** Disponível em: www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais. Acesso em: 25 abr 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância de doenças e agravos não transmissíveis e promoção da saúde. **Vigitel Brasil 2014: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 152p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia Alimentar para a população brasileira.** 2ed. Brasília, Ministério da Saúde. 2014a. 156p.

BRASIL. Prefeitura Municipal de São Bernardo do Campo. Secretaria de Saúde. Coordenação do Departamento de Apoio a Gestão Central Municipal de Regulação. **Diretrizes para o Manejo clínico de passos com doenças gastrointestinais.** São Bernardo do Campo, 2014b. 19p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).** Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Portaria SAS/MS no. 200 de 25/02/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 145p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008a. 103p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia Alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008b. 210p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis – DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro – situação e desafios atuais /** Brasil: Ministério da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. 80p.

BROWER, Ingeborg A. et al. Effect of fish oil on ventricular tachycarrhythmia and death in patients with implantable cardiovascular defibrillators the study on omega-3 fatty acids and ventricular arrhythmia (SOFA) randomized trial. **Journal of the American Medical Association.** v. 295, n. 22, p. 2613-2619, jun. 2006.

BURR, Michael L. et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition.** v. 57, n. 2, p. 193-200, feb. 2003.

BURR, Michael L. et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intake on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). **The Lancet.** v. 2, n. 8666, p. 757-761, sep. 1989.

CAMPO, Vanessa Leiria; CARVALHO, Ivone. Estatinas hipolipidêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova.** v. 30, n. 2, p. 425-430, mar-abr. 2007.

CARR, Darcy B. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the Metabolic Syndrome. **Diabetes.** v. 53, n. 8, p. 2087-2094, aug. 2004.

CASTELLI, William P. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. **Journal of the American Medical Association.** v. 256, n. 20, p. 2635-2338, nov. 1986.

CHAN, Dick C. et al. Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. **European Journal of Clinical Investigation.** v. 32, n. 6, p. 429-436, jun. 2002.

CHEN, Chun-Yen et al. Dyslipidemia management for elderly people with metabolic syndrome: a mini-review. **International Journal Gerontology.** v. 12, n. 1, p. 7-11, mar. 2018.

CHOI, Hey; CHAE, Seung. Comparison of efficacy and safety of combination therapy with statins and omega-3 fatty acids versus statin monotherapy in patients with dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore).** v. 97, n. 50, p. 1-7, dec. 2018.

CÍFKOVÁ, Renata; KRAJCOVIECHOVÁ, Alena. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. **Current Cardiology Reports.** v. 17, n. 52, p. 1-10, jul. 2015.

COELHO, Christianne de Faria; BURINI, Roberto Carlos. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não-transmissíveis e da incapacidade funcional. **Revista de Nutrição.** v. 22, n. 6, p. 937-946, nov-dez. 2009.

CONTADOR, José Luiz; SENNE, Edson Luiz França. Testes não-paramétricos para pequenas amostras de variáveis não categorizadas: um estudo [on line]. **Gestão & Produção.** v. 23, n. 3, jul/set. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-530X2016000300588&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 18 fev 2019.

CORREIA, Beatriz Rolim; CAVALCANTE, Elder; SANTOS, Emerson dos. A prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes universitários. **Revista Brasileira de Clínica Médica.** v. 8, s/n, p.25-29, jan. 2010.

DAVIDSON, Michael H. et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatin 40mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Clinical Therapeutics.** v. 29, n. 7, p. 1354-1367, jul. 2007.

DAVIDSON, Michael H.; TOTH, Peter P. Comparative effects of lipid-lowering therapies. **Progress in Cardiovascular Disease.** v. 47, n. 7, p. 73-104, sep-oct. 2004.

DE GOEDE, Janette et al. Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. **The Journal of Nutrition.** v. 140, n. 5, p. 1023-1028, may. 2010.

De LIMA-SALGADO, Thais Martins et al. Molecular mechanisms by which saturated fatty acids modulate TNF- α expression in mouse macrophage lineage. **Cell Biochemistry and Biophysics.** v. 59, n. 2, p. 89-97, mar. 2011.

DE SOÀREZ, Patricia Coelho de; NOVAES, Hillegonda Maria Dutilh. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública.** v. 33, n. 4:e00040717, p. 1-5, mar. 2017.

DESPRES, Jean-Pierre; LEMIEUX, Isabelle; PRUD'HOMME, Denis. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. **The British Medical Journal.** v. 322, n. 7288, p. 716-720, mar. 2001.

DIN, Jehangik N.; NEWBY, David E.; FLAPAN, Andrew D. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: fishing for a natural treatment. **The Bristish Medical Journal.** v. 328, n. 7430, p. 30-35, jan. 2004.

DRUMMOND, Michael F. et al. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.** 3rd ed. New York: Oxford University Press. 2005. p. 379.

DUARTE, Elisabeth Carmen; BARRETO, Sandhi Maria. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. **Epidemiologia e Serviços de Saúde.** v. 21, n. 4, p. 529-532, dez. 2012.

DYERBERG, Jorn; BANG, Hans Olaf; HJORNE, N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. **American Journal Clinical Nutrition.** v. 28, n. 9, p. 958-966, sep. 1975.

EINVIK, Gunnar et al. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. **The European Journal of Cardiovasculas Prevention&Rehabilitation.** v. 17, p. 588-592 , oct. 2010.

EL HARCHAOURI, Karim. et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. **Annals of Internal Medicine.** v. 150, n. 2, p. 84-93, jan. 2009.

ENDO, Akira. A historical perspective on the discovery of statins. **Proceedings of the Japan Academy, Series B. Physical and Biological Sciences.** v. 86, n. 5, p. 484-493, may. 2010.

- ENDRES, Matthias. Statins: potential new indications in inflammatory conditions. **Atherosclerosis Supplements**. v. 7, n. 3, p. 31-35, apr. 2006.
- ERKKILÄ, Arja T. et al. Effect of fatty and lean fish intake on lipoprotein subclasses in subjects with coronary heart disease: a controlled trial. **Journal of Clinical Lipidology**. v. 8, n. 1, p. 126-133, jan-feb, 2014.
- FALUDI, André Arpad et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 109, 2Supl.1, p. 1-76, ago. 2017.
- FARMER, John A.; LIAO, Joshua. Envolving concepts of the role of high-density lipoprotein in protection from atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports**. v. 13, n. 2, p. 107-114, apr. 2011.
- FERREIRA, Juliana Carvalho; PATINO, Cecília Maria. O que é análise de sobrevida e quando devo utilizá-la? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 42, n. 1, p. 77-77, jan/feb. 2016.
- FERREIRA-DA-SILVA, André Luiz et al. Diretriz para análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 28, n. 7, p. 1223-1238, jul. 2012.
- FISBERG, Regina Mara; MARCHIORI, Dirce Maria Lobo; COLUCCI, Ana Carolina Almada Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 53, n. 5, p. 615-624, jun. 2007.
- FISHER, Stacy D. et al. Effect of smoking on lipid and thrombogenic factors two months after acute myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**. v. 86, n. 8, p. 813-818, aug. 2000.
- FLORINDO, Alex Antonio; LATORRE, Maria do Rosário Dias de Oliveira. Validação e reprodutibilidade do Questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 9, n. 3, p. 121-128, maio-jun. 2003.
- FRAGA, Amanda Silva et al. Efeito do exercício sobre os níveis de HDL-c: uma revisão sistemática de metanálises. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 23, n. 6, p. 488-494, nov-dez. 2017.
- FRANSSEN, Remco et al. Obesity and dyslipidemia. **Medical Clinics of North America**. v. 95, n. 5, p. 893-902, sep. 2011.
- FROST; SULLIVAN. **Assessment of the global omega-3 ingredients [on line]**. Market, 2012. Disponível em: <http://www.frost.com/sublib/display-report.do?id=NFD4-01-00-00-00>. Acesso em 9 jan 2019.
- FUCHS, Flavio Danni et al. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 63, n. 6, p. 473-479, dez. 1995.

GALAN, Pilar et al. SU.FOLOM3. Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega-3 fatty acids on cardiovascular disease: a randomized placebo controlled trial. **British Medical Journal.** v. 341, n. c6273, nov. 2010.

GARG, Manohar et al. Means of delivering recommended levels of long chain n-3 polynsaturated fatty acids in humans diets. **Journal of Food Science.** v. 71, n. 5, p. R66-R71, jun. 2006.

GBD. Gobal Burden of Disease Study. Global, regional and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet.** v. 390, n. 10100, p. 1211-1259, sep. 2017.

GHOLAMHOSSEINI, Sanaz et al. ω -3 fatty acids differentially modulated serum level of IGF1 and IGFBP3 in men with CVD: a randomized, double-blind placebo-controlled study. **Nutrition.** v. 31, n. 3, p. 480-484, mar. 2015.

GIBBERT, Gianne Maria; DIAS, Luiz Carlos; ROCHA Jr., Weimar Freire da. Assimetria de informações no mercado de saúde suplementar e seus impactos na formulação de estratégias: um estudo de caso. **Informe Gepec.** v. 12, n. 2, jul/dez, p. 1-11, 2007.

GINTER, Emil; SIMKO, Vlado. Statins: the drugs for the 21st century? **BratislavaMedical Journal/Bratislavské Lekarske Listy.** v. 110., n. 10, p. 664-666, 2009.

GISSI. Gruppo Italiano per lo Studio dela Sopravvivenza nell'Infarto miocárdio. Dietary Supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. **The Lancet.** v. 354, n. 9177, p. 447-455, 1999. Erratum in: **The Lancet.** v. 357, n. 9256, p. 642, feb. 2001; **The Lancet.** v. 369, n. 9556, p. 106, jan. 2007.

GO, Alan S. et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update – a report from the American Heart Association. **Circulation.** v. 129, n. 3, p.e28-e292, jan. 2014.

GO, Alan S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update – a report from the American Heart Association. **Circulation.** v. 127, n. 1, p. e6-e245, jan. 2013.

GOFF, David C.Jr et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. **Circulation.** v. 113, n. 5, p. 647-656, feb. 2006.

GUIMARÃES, Helio Penna et al. Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular? **Revista da SOCERJ.** v. 16, n. 4, p. 239-243, out-nov-dez. 2003.

GYTS. Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group. Differences in worldwide tobacco use by gender: findings from the global youth tobacco survey. **Journal of School Health.** v. 73, p. 207-215, aug. 2003.

HAAG, Marianne; DIPPENAAR, Nola G. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. **Medicine Science Monitor.** v. 11, n. 12, p. RA359-RA367, dec. 2005.

HARRIS, William S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case of ômega-3 index as a new risk factor. **Pharmacological Research.** v. 5, p. 217-223, mar. 2007.

HEYMANN, Roberto Ezequiel et al. Consenso Brasileiro do tratamento de fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia.** v. 50, n. 1, p. 56-66, jan-fev. 2010.

HIRAYAMA, Satoshi; MIIDA, Takashi. Small dense LDL: an emerging risk factor for cardiovascular disease. **Clinica Chimica Acta.** v. 414, p. 215-224, dec. 2012.

HOOPER, Lee et al. **Set of systematic reviews of RTCs on the heart effects of World Health Organization (WHO).** 2017. Disponível em: http://www.inffo.net/System/files/WHO%20NUGAS_RTCs_report%20abridged%20Au%202017.pdf. Acesso em: 02 fev 2019.

HOOPER, Lee et al. Reducing in saturated fat intake for cardiovascular disease. **Cochrane Database Systematic Reviews.** v. 10, n. 6, p. 1-111, jun. 2015.

HORN, Linda Van et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. **Journal of the American Dietetic Association.** v. 108, n. 2, p. 287-331, feb. 2008.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação.** Rio de Janeiro, 2014. 181p.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil: Brasil e Grandes Regiões.** Rio de Janeiro, 2010.474p.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil: Brasil e Grandes Regiões.** Rio de Janeiro, 2004.474p.

ISHIKAWA, Juichi et al. Preventive effects of eicosapentaenoic acid on coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. **Circulation Journal.** v. 74, n. 7, p. 1451-1457, jul. 2010.

ISO, Hiroyasu et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. **Circulation.** v. 113, n. 2, p. 195-202, jan. 2006.

JACOBSON, Terry A. et al. Effects of eicosapentaenoic acid docosahexaenoic acid n low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. **Journal of Clinical Lipidology.** v. 6, n. 1, p. 5-18, jan-feb, 2012.

JARDIM, Paulo César B. da Veiga et al. Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 88, n. 4, p. 452-457, abr. 2007.

JOHANSEN, Odd et al. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. **Journal of the American College of Cardiology.** v. 33, p. 1619-1626, may. 1999.

JOSEPH, Philip et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1 – the epidemiology and risk factors. **Circulation Research.** v. 121, n. 6, p. 677-694, sep. 2017.

JOSHI, Parag H. et al. Association of high-density lipoprotein subclasses and incident coronary heart disease: the Jackson Heart and Framingham offspring cohort studies. **European Journal Preventive Cardiology.** v. 23, n. 1, p. 41-49, jul. 2016.

KAJIKAWA, Satoshi et al. Highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat/high-sucrose diet-fed mice. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.** v. 80, n. 4, p. 229-238, apr. 2009.

KASTELEIN, John J.P. et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the Epanova for Lowering Very high triglycerides (EVOLVE) trial. **Journal of Clinical Lipidology.** v. 8, n. 1, p. 94-106, jan-feb. 2014.

KIRKHUS, Bente et al. Effects of similar intakes of marine n-3 fatty acids from enriched food products and fish oil on cardiovascular risk markers in healthy human subjects. **British Journal of Nutrition.** v. 107, n. 9, p. 1339-1349, sep. 2012.

KIRKEGAARD, Ellen et al. Marine n-3 fatty acids, atrial fibrillation and QT interval in haemodialysis patients. **British Journal of Nutrition.** v. 107, n. 6, p. 903-909, mar. 2012.

KRIS-ETHERTON, Penny M.; HARRIS, William; APPEL, Lawrence J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. **Circulation.** v. 106, n. 21, p. 2747-2757, nov. 2002.

KROMHOUT, Daan; GILTAY; Erik J.; GELEIJNSE, Johanna M. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. **The New England of Journal of Medicine.** v. 363, n. 21, p. 2015-1026, nov. 2010.

LAAKE, Kristian et al. Effects on serum fractalkine by diet and omega-3 fatty acid intervention: relation to clinical outcome. **Mediators of Inflammation.** jan. 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/373070/>. Acesso em: 01 fev 2019.

LANFRANCHI, Livia Maria M.M.; VIOLA, Gabriella Ribeiro; NASCIMENTO, Luiz Fernando C. Uso da regressão de Cox para estimar fatores associados a óbito neonatal em UTI privada. **Revista Paulista de Pediatria.** v. 29, n. 2, p. 224-230, jun. 2011.

LAURENTI, Ruy; BUCHALLA, Cassia Maria; CARATIN, Carla Vanessa de Sousa. Doença isquêmica do coração, internação, tempo de permanência e gastos. Brasil,

1993 a 1997. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 74, n. 6, p. 483-487, mar. 2000.

LAW, Malcolm R. et al. Value of low dose combination treatment blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. **The Bristish of Medicine Journal.** v. 326, n. 7404, p. 1427-1435, jun. 2003.

LAW, Malcolm R.; WALD, Nicholas J.; RUDNICKA, Alicja R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. **The Bristish of Medicine Journal.** v. 326, n. 7404, p.1423-1426, jun. 2003.

LEAF, Alexander et al. Fatty acids antiaarythmia trial investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. **Circulation.** v. 112, n. 18, p. 2762-2768, nov. 2005

LEE, I-Min et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable disease worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **The Lancet.** v. 380, n. 9838, p. 219-229, jul. 2012.

LEEDER, Stephen; RAYMOND, Susan; GREENBERG, Henry. **A race against time – The challenge of Cardiovascular diseases in developing economies.** Earth Institute, Columbia University, 2004. 54p. Disponível em: http://earth.columbia.edu/news/2004/images/raceagainsttime_FINAL_051104.pdf. Acesso em 08 set 2018.

LENG, Gillian C. et al. Randomized controlled trial of gamma-linoleic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral arterial disease. **Clinical Nutrition.** v. 17, n.6, p. 265-271, dec. 1998.

LENTSCK, Maicon Henrique; MATHIAS, Thais Aidar de Freitas. Internações por doenças cardiovasculares e a cobertura da estratégia saúde da família. **Revista Latino-Americana de Enfermagem.** v. 23, n. 4, p. 611-619, jul-ago, 2015.

LIAO, James. Clinical implications for statin pleiotropy. **Current Opinion in Lipidology.** v. 16, n. 6, p.624-629, dec. 2005.

LIMM, Stephen S. et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. **The Lancet.** v. 370, n. 9605, p. 2054-2062, dec. 2007.

LINARELLI, Maria Conceição Barbosa; POTT Jr, Henrique. Estatinas: uma revisão sobre aspectos vasculares. **Revista de Ciências Médicas.** v. 17, n. 1, p. 44-51, jan-fev. 2008.

LIU, Hui-Hui; LI, Jian-Jun. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. **Ageing Research Reviews.** v. 19, n., p. 43-52, jan. 2015.

LOMBARDO, Yolanda B.; CHICCO, Adriana G. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and human – a review. **Journal of Nutritional Biochemistry.** v. 17, n.1, p. 1-13, jan. 2006.

LOTTERBERG, Ana Maria Pita. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e de doenças cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.** v. 53, n. 5, p. 595-607, jun. 2009.

LOTUFO, Paulo Andrade. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. **Revista de Medicina.** v. 87, n. 4, p. 232-237, out-dez. 2008.

LU, Guoping; WINDSOR, Sheryl L.; HARRIS, William S. Omega-3 fatty acids alter lipoprotein subfraction distribution and the in vitro conversion of very low density lipoprotein to low density. **The Journal of Nutritional Biochemistry.** v. 10, n. 3, p.151-158, mar. 1999.

MACHADO, Flávia Mori Sarti; SIMÕES, Arlete Naresse. Análise custo-efetividade e índices de qualidade da refeição aplicados à Estratégias Global da OMS. **Revista de Saúde Pública.** v. 42, n. 1, p. 64-72, jun. 2008.

MACMAHON, Stephen et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. **The Lancet.** v. 335, n. 8692, p. 765-774, mar. 1990.

MACCHIA, Alejandro et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Since Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. **Journal of the American College of Cardiology.** v. 61, n. 4, p. 463-468, jan. 2013.

MACCHIA, Alejandro et al. GISSI – Prevenzione Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polysaturated fatty acids. **European Journal Heart Failure.** v. 7, n. 5, p. 904-909, aug. 2005.

MAHALLE, Namita et al. Association of dietary factors with severity of coronary artery disease. **Clinical Nutrition ESPEN.** v. 15, n. , p. 75-79, oct. 2016.

MAKI, Kevin C. et al. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: an update meta-analysis and review of research gaps. **Journal of Clinical Lipidology.** v. 11, p. 1152-1160, sep. 2017.

MAKI, Kevin C. et al. Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol. **The Journal of the American College Nutrition.** v. 24, n. 3, p. 189-199, jan, 2005.

MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 107, n. 3, supl. 3, set. 2016.

MARCHIOLI, Roberto et al. Efficacy of n-3 polysaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI – Prevenzione trial. **Lipids.** v. 36 (Suppl.), p. S119-S126, 2001.

MARQUES, Francisco Betel. Fármacos inibidores da redutase da HMGCoA. **Revista Portuguesa de Clínica Geral.** v. 17, n. 1, p. 142-148, jan. 2001.

MARREIRO, Dilina do Nascimento. Obesidade: bases bioquímicas e moleculares. In: COMINETTI, Cristiane; COZZOLINO Silvia Maria Franciscato. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença.** Barueri: Manole, 2013. cap 42. p. 912-927.

McKENNEY, James M.; SICA, Domenic. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. **American Journal Health-System Pharmacy.** v. 64, n. 6, p. 595-605, mar. 2007.

MENDES, Marcelo José Fernandes de Lima et al. Associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.** v. 6, suppl 1, p. 549-554, maio. 2006.

MENTE, Andrew et al. A systematic reviews of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. **Archives of Internal Medicine.** v. 169, n. 7, p. 659-669, 2009.

MEYER, Barbara J. et al. Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids in statin-treated hyperlipidaemic subjects. **Lipids.** v. 42, n. 2, p. 109-115, mar. 2007.

MICALLEF, Michelle A.; GARG, Manohar L. Beyond blood lipids: phytosterols, statins and omega-3 polynsaturated fatty acid therapy for hyperlipidemia. **TheJournal of Nutrition Biochemistry.** v. 20, p. 927-939, dec. 2009.

MORA, Samira et al. LDL particle subclasses, LDL particle size and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Atherosclerosis.** v. 192, n. 1, p. 211-217, may, 2007.

MORI, Trevor A. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: epidemiology and effects on cardiometabolic risk factors. **Food &Function.** v. 5, n. 9, p. 2004-2019, sep. 2014.

MOZAFFARIN, Dariush et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2016 update – a report from the American Heart Association. **Circulation.** v. 133, n. 4, p. 447-454, jan. 2016.

NAMBI, Vijay; BALLANTYNE, Christie M. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. **The American Journalof Cardiology.** v. 98, n. 4(suppl.1), p. 34i-38i, aug. 2006.

NCEP. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Journal of the American Medical Association.** v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Lehninger – Princípios da Bioquímica.** Lipídeos. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2002. cap. 11, p. 280-300.

NICOLOSI, Robert J. et al. Effect of dietary fat saturation and cholesterol on LDL composition and metabolism. In vivo studies of receptor and nonreceptor mediated catabolism of LDL in cebus monkeys. **Atherosclerosis.** V. 10, n.1, p. 119-128, jan-feb. 1990.

NILSEN, Dennis W.T. et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. **American Journal of Clinical Nutrition.** v. 74, n. 1, p. 50-56, jul. 2001.

NILSSON, Anne et al. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. **Nutrition Journal.** v. 11, n. 99, p. 1-9, nov. 2012.

NISHIJIMA, Marislei; BIASOTO Jr., Geraldo; LAGROTERIA, Eleni. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade em mercado regulador. **Economia e Sociedade.** v. 23, n.1 (50), p.155-186, apr. 2014.

NITA, Marcelo Eidi et al. Modelos de decisão clínica: da árvore de decisão ao modelo de Markov. In: NITA, Marcelo Eidi et al. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.** Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 18, p. 269-281.

NOBRE, Moacyr Roberto Cuce et al. Avaliação Crítica da Evidência Clínica. In: NITA, Marcelo Eidi et al. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.** Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 11, p.160-180.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Cardiovascular disease**[on line]. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en. Acesso em 25 abr 2016.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Relatório Mundial da Saúde. **Financiamento dos Sistemas de Saúde: o caminho para a cobertura universal.** 2010. 117p.

Oomen, Claudia M. et al. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and the Netherlands. **American Journal of Epidemiology.** V. 151, n. 10, p. 999-1006, may. 2000.

OPAS/OMS. **Doenças cardiovasculares**
2018https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839. Acesso em 05 set 2018.

OSTER, Emily. Behavioral feedback: do individual choices influence scientific results? **NBER,** 2019 [on line]. Disponível em: <https://www.brown.edu/research/projects/oster/sites/brown.edu.research.projects.oster/files/uploads/OsterSelectionFeb2018.pdf>. Acesso em 09 fev 2019.

PAPPIANI, Caroline; DAMASCENO, Nagila Raquel Teixeira. Impacto da suplementação com ácidos graxos ômega-3 nas subfrações da lipoproteína de alta densidade de indivíduos tabagistas. **Revista de Nutrição.** v. 29, n. 4, p. 507-518, jul/ago. 2016.

PARK, Yongsoon; HARRIS, William S. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicrons triglyceride clearance. **Journal of Lipid Research.** v. 44, p. 455-463, jan. 2003.

PEDERSEN, Bente Klarlund; SALTIN, Bengt. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic disease. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.** v. 25, suppl. 3, p. 1-72, 2015.

PHANG, Melinda et al. Acute supplementation with eicosapentaenoic acid reduces platelet microparticle activity in healthy subjects. **Journal of Nutritional Biochemistry.** v. 23, n. 9, p. 1128-1133, sep. 2012.

PHILIPS, Bob et al. **Oxford Centre of Evidence-based Medicine** – Levels of evidence (march 2009). Centre for Evidence based Medicine [on line]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acesso em 19 set 2016.

PIMENTA, Henderson Barbosa; CALDEIRA, Antônio Prates. Fatores de risco cardiovascular do Escore de Framingham entre hipertensos assistidos por equipes de Saúde da Família. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 19, n. 6, jun. 2014.

POIRIER, Paul et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation.** v. 123, n.1, p. 1683-1701, mar. 2011.

PRADELLI, Lorenzo et al. Cost-effectiveness of omega-3 fatty acid supplements in parenteral nutrition therapy in hospitals: a discrete event simulation model. **Clinical Nutrition.** v. 33, n. 5, p. 785-792, oct. 2014.

PREIS, Sarah R. et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. **Obesity.** v. 18, n. 11, p. 2191-2198, nov. 2010.

PU, Jia et al. Dyslipidemia in special ethnic populations. **Cardiology Clinics.** v. 33, n. 2, p. 325-333, may. 2015.

QUISPE, Renato et al. The relationship between socioeconomic status and CV risk factors: the CRONICAS Cohort Study of Peruvian Adults. **Global Heart.** v. 11, n. 1, p. 121-130, mar. 2016.

RAATZ, Susan K. et al. Dose-dependent consumption of farmed atlantic salmon (*Salmo salar*) increases plasma phospholipid n-3 fatty acids differentially. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.** v. 113, n. 2, p. 282-287, feb. 2013.

RAGBIR, Shawn; FARMER, John A. Dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports.** v. 12, n. 5, p. 343-348, sep. 2010.

RAITT, Merritt H. et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association.** v. 293, n. 23, p. 2884-2891, jun. 2005.

RANGEL-HUERTA, Oscar R.; GIL, Angel. Omega-3 fatty acids in cardiovascular disease risk factors: na updated systematic review of randomised clinical trials. **Clinical Nutrition.** v. 3, n. 1, p. 72-77, feb. 2018.

RASCATI, Karen L. **Introdução à Farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p.

RAUCH, Bernhard et al. A randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarctio. **Circulation.** v. 122, n.21, p. 2152-2159, nov. 2010.

RHEE, Jinnie J. et al. Fish consumption, omega-3 fatty acids, and risk of cardiovascular disease. **American Journal of Preventive Medicine.** v. 52, n. 1, p. 10-19, jan. 2017.

RIBEIRO, Rodrigo Antonini et al. Efetividade de estatinas em dose alta, moderada e baixa na prevenção de eventos vasculares no SUS. **Arq Bras Cardiol [on line].** 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abc/2014nahead/pt_0066-782X-abc-20140173.pdf. Acesso em: 13 jul 2018.

RONCAGLIONI, Maria Carla et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. **The New England Journal of Medicine.** v. 368, n. 19, p. 1800-1808, may. 2013.

ROCHA, Ricardo Mourilhe. Epidemiologia das doenças cardiovasculares e fatores de risco. In: ROCHA, Ricardo Morilhe; MARTINS, Wolney de Andrade. **Manual de prevenção cardiovascular.** Rio de Janeiro: SOCERJ – Sociedade de Cardiologia do Rio de Janeiro, 2017. cap. 1, p. 10-15.

SACKS, Frank M. et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology.** v. 25, n. 7, p. 1492-1498, jun. 1995.

SALES, Regiane Lopes; PELUZIO, Maria do Carmo Gouveia; COSTA, Neuza Maria Brunoro. Lipoproteínas: uma revisão do seu metabolismo e envolvimento com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. **Nutrire:revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição.** v. 25, n. único, p. 71-86, jun. 2003.

SALVATO; Marcio Antonio; FERREIRA, Pedro Cavalcanti Gomes Ferreira; DUARTE, Angelo José Mont'Alverne. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. **Estudos Econômicos.** v. 40, n. 4, p. 753-791, out/dez. 2010.

SANDERS, Thomas A. B. et al. Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22:6 n-3) and docosapentaenoic acid (22:5 n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. **British Journal of Nutrition.** v. 95, n. 3, p. 525-531, mar. 2006.

SANTOS, Raul Dias et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 100, 1Supl.3, p. 1-40, jan. 2013.

SARTI, Flavia Mori; CYRILLO, Denise Cavallini. A farmacoeconomia do ponto de vista do profissional da economia. In: NITA, Marcelo Eidi et al. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.** Porto Alegre: Artmed, 2010. cap. 16, p. 237-247.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 95, n. 1 supl. 1, p. 1-5, mar. 2010.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 89, n.3, p. 1-79, set. 2007.

SCHMIER, Jordana K.; RACHMAN, Nancy J.; HALPERN, Michael T. The cost-effectiveness of ômega-3 supplements for prevention of secondary coronary. **American Journal Managed Care.** v. 15, n. 4, p. 43-50, apr. 2006.

SHAIKH, Nisar A. et al. Efficacy of a unique omega-3 formulation on the correction of nutritional deficiency and its effects on cardiovascular disease risk factors in a randomized controlled VASCAZEN® REVEAL trial. **Molecular and Cellular Biochemistry.** v. 396, n. 1-2, p. 9-22, sep. 2014.

SHU, Li; LU, Xiayu; LI, Xintong. Relationship of different dietary patterns with dyslipidemia and hypertension among middle-aged and elderly residents in Bengbu City in 2014-2015. **Journal of Hygiene Research.** v. 47, n. 4, p. 554-561, jul. 2018.

SILVA, Emilia Alves da. **Orientações metodológicas para estudos de Avaliação Econômica de medicamentos.** INFRAMED, 1998. 44p. [on line]. Disponível em:http://www.ispor.org/PEguidelines/Source/Orien_Metodologicas_EAEM.pdf. Acesso em: 18 set 2016.

SIMÃO, Antonio Felipe et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 101, 6 supl. 2, p. 1-63, dez. 2013.

SINGH, Ram B. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the indian experiment infarct survival – 4. **Cardiovasculas Drugs Therapy.** v. 11, p. 485-491, jul. 1997.

SINGHAL, Atul et al. Docosahexaenoic acid supplementation, vascular function and risk factors for cardiovascular disease: a randomized controlled trial in young adults. **Journal of the American Heart Association.** v. 2, n. 4, p. 1-11, jul. 2013.

SIQUEIRA, Alessandra de Sá Earp; SIQUEIRA-FILHO, Aristarco Gonçalves de; LAND, Marcelo Gonçalves Poirot. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 109, n. 1, p. 39-46, jul. 2017.

SMITH, Sidney C. Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. **The American Jorunalof Medicine.** v. 120, 3 Suppl 1, p. S3-S11, mar. 2007.

SPECTOR, Reynold; SNAPINN, Steven M. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. **Pharmacology.** v. 87, n. 1-2, p. 63-69, feb. 2011.

SPOSITO, Andrei C. et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 88, Supl I, p. 1-19, abr. 2007.

STOMBERG, Christopher et al. A cost-effectiveness analysis of over-the-counter statins. **TheAmerican Journal Managed Care.** v. 22, n. 5, p. e294-e303, may. 2016.

STONE, Neil J. et al. ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on the Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 63, n. 25 Pt B, p. 3024-3025, jul. 2014.

SUBRAMANIAN, Savitha; CHAIT, Alan. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. **Biochemical and Biophysical Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids**. v. 1821, n. 5, p. 819-825, may. 2012.

SZABO DE EDELENYI, Fabien et al. Effect of B-vitamins and n-3 PUFA supplementation for 5 years on blood pressure in patients with CVD. **British Journal of Nutrition**. v. 107, n. 6, p. 921-927, mar. 2012.

TANASESCU, Mihaela et al. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 79, n. 6, p. 999-1005, jun. 2004.

TAVAZZI, Luigi et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**. v. 372, n. 9645, p. 1223-1230, oct. 2008.

TAYLOR, Fiona et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. n. 1, p. 1-127, jan. 2013.

TAYLOR, Vicky M. et al. Heart disease prevention among Chinese immigrants. **Journal of Community Health**. v. 32, n. 5, p. 299-310, oct. 2007.

UCAR, Memduh; MJÖRNDAL, Tom; DAHLQUIST, Rune. HMG reductase inhibitors and myotoxicity. **Drug Safety**. v. 22, n. 6, p. 441-457, jun. 2000.

VALADEZ, Joseph; BAMBERGER, Michael. Monitoring and evaluating social programs in developing countries: a handbook for policymakers, managers, and researchers. **The World Bank**. Washington. DC. 1994, 408p.

VERHOYE, Eline; LANGLOIS, Michel R. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. v. 47, n. 2, p. 128-137, dec. 2009.

VILLA, Juan M. **Diff: simplifying the causal influence analysis with difference-in-differences**. Brooks World Poverty Institute. The University of Manchester. 2012. [on line]. Disponível em: <http://mpra.ub.uni-muenchen.de/43943/>. Acesso em: 16 jan 2019.

von SCHACKY, Clemens et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of Internal Medicine**. v. 130, p. 554-562, apr. 1999.

VUCENIK, Ivana; STAINS, Joseph P. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1271, n. 1, p. 37-43, oct. 2012.

WALTER, Michael. Interrelationships among HDL mechanism aging, and atherosclerosis. **Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. v. 29, p. 1244-1250, aug. 2009.

WANG, Hao; PENG, Dao-Quan. News insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. **Lipids in Health and Disease**. v. 10, n. 176, p. 1-10, oct. 2011.

WANG, Chenchen et al. n-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary – and secondary – prevention studies: a systematic review. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 84, n. 1, p. 5-17, jun. 2006.

WATTERS, Corilee A. et al. A cost analysis of EPA and DHA in fish, supplements, and foods. **Journal of Nutrition & Food Science**. v.2, n. 8, p. 1-5, aug. 2012.

WEBER, Peter; RAEDERSTORFF, Daniel. Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polynsaturated fatty acids – a review. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease**. v. 10, n. 1, p. 28-37, feb. 2000.

WHELTON, Seamus Paul et al. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. **American Journal of Cardiology**. v. 93, n. 9, p. 1119-1123, may. 2004.

WHO. World Health Organization. **National health accounts** [on line database]. Disponível em: www.who.int/nha. Acesso em 30 de maio de 2015.

WHO. World Health Organization. **Global status report on noncommunicable diseases**. 2014a. 302p.

WHO. World Health Organization. **Noncommunicable, disease country profiles 2014**. Série de Relatos Técnicos, 2014b. 210p.

WHO. World Health Organization. **Global Atlas on Cardiovascular Disease, Prevention and Control**. 2011a. 156p.

WHO. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health: 18-64 years old, 2011b. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/index.html>. Acesso em: 25 jan 2019.

WHO. World Health Organization. **World health report 2005 – make every mother and child count**. [on line]. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2005/em/>. Acesso em: 12 ago 2015.

WHO. World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**: report of a WHO consultation. Série de Relatos Técnicos. 2000. 252p.

WOOLDRIDGE, Jeffrey M. O agrupamento de cortes transversais ao longo do tempo. Métodos simples de dados em painel. In: WOOLDRIDGE, Jeffrey M. **Introdução a Econometria: uma abordagem moderna**. 4ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 416-448p.

XAVIER, H.T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 101, n. 4, Supl.1, p. 1-22, out. 2013.

XU, Rui-Xia et al. Impact of short-term low-dose atorvastatin on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfraction phenotype. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.** v. 41, n. 7, p. 457-481, apr. 2014

YOKOYAMA, Mitsuhiro et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised openlabel, blinded endpoint analysis. **The Lancet.** v. 369, p. 1090 – 1098, mar-apr. 2007.

YZEBE, Delphine; LIEVRE, Michel. Fish oils in the care of coronary heart disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Fundamental & Clinical Pharmacology.** v. 18, p. 581-592, oct. 2004.

ZWALD, Marissa L. et al. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol among adults, by physical activity: United States, 2011-2014. **NCHS Data Briefs.** v. 276, p. 1-8, 2017.

APÊNDICE A – MANUSCRITO SUBMETIDO À REVISTA DA SOCESP

REVISTA/ SUPLEMENTO DA SOCESP Tarefas 0

Revista da SOCESP Submissões

Submissões

Português (Brasil) Ver o Site CRM_EPM Ajuda

Nova Submissão

Minhas Submissões Designadas

81 Cinthia Roman Monteiro, Denise Cavallini Cyrillo, Nagila Raquel T... O uso das estatinas para redução do risco cardiovascular: uma revisão...

0 Submissões

Ver Submissão

0 Discussões abertas

1 de 1 submissões

Platform &
workflow by
OJS / PKP

Tipo de artigo: Revisão sistemática**O uso das estatinas para redução do risco cardiovascular: uma revisão sistemática**

Cinthia Roman Monteiro¹; Denise Cavallini Cyrillo²; Nagila Raquel Teixeira Damasceno³

¹Aluna do Programa de Pós-Graduação do Programa Interunidades em Nutrição Humana

Aplicada da Universidade de São Paulo (PRONUT/USP)

²Docente do Programa de Pós-Graduação do Programa Interunidades em Nutrição Humana

Aplicada da Universidade de São Paulo (PRONUT/USP)

³Docente do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de

São Paulo (FSP/USP)

Trabalho desenvolvido pela Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade (FEA/USP), Faculdade de Saúde Pública (FSP/USP) e Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP)

Correspondência:

Cinthia Roman Monteiro. Av. Prof. Luciano Gualberto, 908. Cidade Universitária. Prédio FEA 1, Sala 101C, CEP 05508-900, São Paulo, SP. Tel.: 11 3091-6057 e 11 99983-3775. E-mail: cinthiarmm@gmail.com

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) aparecem em primeiro lugar entre as causas de mortalidade no mundo, representando 46,2% do total de mortes, valores muito próximos aos encontrados no Brasil e a dislipidemia constitui o principal fator de risco para o dessas

doenças. Entre os tratamentos medicamentosos utilizados para o controle do risco estão as estatinas, como primeira opção na prevenção primária e secundária. Assim, foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de compreender a eficácia das estatinas sobre o perfil lipídico clássico. A busca de ensaios clínicos duplo-cego randomizados foi feita nas principais bases de dados Medline-PubMed, Scielo-LILACS e Cochrane no período de 2011 a 2016. A revisão identificou 49 artigos elegíveis, compreendendo uma amostra com 47.386 indivíduos com idade superior a 18 anos. O efeito predominante das estatinas foi sobre os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) com redução média de 30,9%, sendo a atorvastatina e a rosuvastatina as mais eficazes. Os dados dessa revisão sistemática permitiram reconhecer a eficácia das estatinas sobre o perfil lipídico clássico e, consequentemente seus efeitos na redução do risco cardiovascular. Sua indicação se faz necessária aos pacientes com alguma DCV ou com alto risco para desenvolvê-la, mesmo com níveis de colesterol normais, uma vez que diminui eventos cardiovasculares quando associada à prevenção primária e secundária.

Descritores: inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutase, doenças cardiovasculares e dislipidemias

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) appear to be among the leading causes of death in the world, accounting for 46.2% of all deaths, values very close to those found in Brazil, and dyslipidemia is the main risk factor for these diseases. Among the drug treatments used to control risk are statins, as the first option in primary and secondary prevention. Thus, a systematic review was performed with the objective of understanding the efficacy of statins on the classical lipid profile. The search for randomized double-blind clinical trials was conducted in the main Medline-PubMed, Scielo-LILACS and Cochrane databases from 2011 to 2016. The review identified 49 eligible articles, comprising a sample of 47,386 individuals

aged over 18 years. The predominant effect of statins was on low-density lipoprotein (LDL-c) levels with a mean reduction of 30.9%, with atorvastatin and rosuvastatin being the most effective. The data from this systematic review allowed us to recognize the efficacy of statins on the classical lipid profile and, consequently, its effects on the reduction of cardiovascular risk. Its indication is necessary for patients with some CVD or at high risk for developing it, even with normal cholesterol levels, since it decreases cardiovascular events when associated with primary and secondary prevention.

Keywords: cardiovascular disease, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, dyslipidemias

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) aparecem em primeiro lugar entre as causas de mortalidade no mundo, representando 46,2% do total de mortes valores muito próximos dos encontrados no Brasil¹. Das 17 milhões de mortes prematuras (pessoas com menos de 70 anos) por doenças crônicas não transmissíveis, 37% são causadas por esse grupo de doenças². Elas impactam diretamente os gastos com a saúde de diversos países, representandoo equivalente a 10% do gasto total³.

Embora os lipídeos sejam moléculas fundamentais para o metabolismo corporal, seu excesso pode prejudicar a saúde cardiovascular⁴.

Para entender essa relação é importante conhecer seu metabolismo. Devido a sua natureza hidrofóbica, são transportados no plasma pelas lipoproteínas. Elas são divididas conforme sua densidade em cinco classes: quilomícrons, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL)⁵. Quando essas lipoproteínas estão em concentrações anormais no sangue – denominado por dislipidemia – constituem o principal fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, condição prévia para o

surgimento das DCV, que ocorre principalmente pelo aumento de LDL-c. Estas se depositam na parede das artérias e acabam formando as placas ateroscleróticas nos vasos de médio e grande calibre que acabam impedindo o fluxo sanguíneo. Dependendo do local, pode levar ao infarto ou angina quando acometem artérias coronárias e acidente vascular encefálico quando atingem as carótidas, por exemplo. As baixas concentrações de HDL-c, também estão relacionadas com o desenvolvimento da doença, pois é a lipoproteína responsável pelo transporte reverso do colesterol, conferindo efeito de proteção do leito vascular contra a aterogênese⁶.

Os pacientes com dislipidemia devem se submeter ao tratamento farmacológico adequado e as estatinas são os mais utilizados na atualidade, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de DCV. Devido a diversidade de opções terapêuticas e a variabilidade de evidências científicas que analisem a eficácia do medicamento, foi feita uma revisão sistemática. Algumas delas foram publicadas recentemente, mas nenhuma elaborada a partir de ensaios clínicos exclusivamente e consultados pelas três principais bases de dados. Por se tratar de um tipo de estudo de evidência nível I para a tomada de decisões, é bastante válido para a realização de avaliações econômicas de inovações em saúde, especialmente entre aquelas que utilizem como base de comparação intervenções consagradas⁷.

Material e métodos

A revisão foi baseada nos critérios de busca e seleção recomendados por Liberati et al. (2009)⁸ por meio do trabalho PRISMA statement. Os descritores utilizados foram “hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors” [Pharmacological action] OR “hydroxymethylglutaryl-CoA” AND “reductase” AND inhibitors OR “statins” AND “dyslipidemias” AND clinical trial AND “publication dates 5 years” [PDat] AND “humans”.

As bases de dados consultadas Medline-PubMed, Scielo-LILACS e Cochrane entre maio e outubro de 2016. Mesmo existindo várias bases primárias de busca, a informação científica verdadeiramente importante se encontra centralizada em algumas delas. Bernardo (2010)⁹ afirma que a busca deve-se iniciar pelas bases Medline-PubMed e complementada pelas Scielo-LILACS, podendo ainda ser pesquisada na base de ensaios clínicos como a Cochrane.

Da base Medline-PubMed, foram encontrados 507 artigos pelo examinador 1 e 505 artigos pelo examinador 2. Foi feita uma comparação entre as buscas de ambos examinadores e a diferença encontrada entre eles foi dois artigos publicados em abril e julho de 2011 que entraram na lista do primeiro examinador e acabou não sendo contemplado na do segundo examinador pelo fato de ter sido feita a busca um mês depois. Como eram artigos que ainda tinham sido publicados nos últimos 5 anos, dentro dos critérios de inclusão, ficou definida que a seleção partaria dos 507 artigos no total. Na base de dados Scielo-LILACS, foram obtidos 11 artigos pelos dois examinadores e na Cochrane 86 artigos para ambos examinadores.

Dos 604 artigos no total, foram excluídos após a análise dos títulos e resumos 491 trabalhos (**Figura 1**). Dos 113 elegíveis, foram eliminados mais 64 artigos, pois não apresentou os desfechos na forma de valores numéricos do perfil lipídico, os participantes já tomavam estatinas previamente ao estudo e alguns associaram a intervenção com estatinas às orientações nutricionais, às dietas hipolipídicas e hipocalóricas, além de mudança no estilo de vida.

Em resumo, os critérios de exclusão adotados foram indivíduos que estavam sob tratamento de hemodiálise e portadores do vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV), estudos que não faziam parte de ensaios clínicos e que foram realizados em crianças ou animais e aqueles que não apresentaram desfechos sobre o perfil lipídico clássico. Não fizeram parte também os artigos publicados nas línguas alemã, chinesa e russa, os que faziam

comparações entre as estatinas sem comparar ao placebo, pacientes que já utilizavam estatinas antes da intervenção em estudo e pacientes com alterações psiquiátricas. Por fim, foram desconsiderados também os artigos que fizeram a intervenção com estatinas associada à mudança no padrão alimentar e de estilo de vida e artigos repetidos.

Na última etapa, os artigos foram lidos na íntegra, resultando em 49 elegíveis das bases PubMed e Cochrane. As variáveis de interesse coletadas foram: autores, ano, país de publicação, número de indivíduos, características da amostra, intervenção (tipo de estatina e dosagem), tempo de tratamento e parâmetro de efetividade (efeitos sobre o perfil lipídico clássico).

Todos os valores extraídos sobre o perfil lipídico foram padronizados para variação percentual da média ponderada ($\Delta\%$) de colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c e triglicérides, constituindo, assim, os desfechos (%).

Resultados e Discussão

Os achados foram sumarizados na **Tabela 1**, sendo compilados os desfechos apresentados em variação percentual de redução ou de aumento em relação às dosagens de CT, LDL-c, HDL-c e TG.

Foram avaliados 49 ensaios clínicos duplo-cego randomizados, compreendendo 47.386 pacientes com variabilidade no tamanho das amostras de 8 como no estudo de Joy et al. (2014)¹⁰ e outros com tamanho amostral mais amplo como o de Bulbulia et al. (2011)¹¹ que estudaram 20.536 e no Yokote et al. (2011)¹² 20.279 indivíduos. Essa diferença de tamanho de amostra evidencia a necessidade de análise em conjunto das evidências existentes para tomada de decisões, visto que, resultados isolados com tamanhos amostrais reduzidos podem apresentar vieses (BERTUSSO et al., 2015)¹³.

Quando analisado o tempo de acompanhamento dos pacientes, houve uma grande variação entre eles, sendo o tempo mínimo de tratamento apresentado foi de 2 semanas^{14,15} e o máximo 5,3 anos¹¹. O efeito farmacológico das estatinas começa após duas semanas de uso, estabilizando-se a partir da quarta semana. Esta variação de tempo necessário para gerar efeito explica o porquê de se fazer estudos com apenas 2 semanas de tratamento.

Foram selecionados artigos desenvolvidos em diversos países, sendo Japão (10) e Estados Unidos (8) com maior número de publicação, seguido por Grã-Bretanha/Inglaterra (4), Canadá (3), Coreia do Sul (3), Dinamarca (3), Grécia (3), Alemanha (2), China (2), Índia (2) e o restante com apenas um publicação: Brasil, Espanha, Irã, Itália, Malásia, México, Polônia, Suécia, Taiwan e Ucrânia.

Dentre os trabalhos selecionados, a maioria (77,5%) foi realizada com apenas um tipo de estatina e a mais estudada foi a atorvastatina estando presente em 53,1% dos estudos nas dosagens entre 5 e 80 mg/dia. Certamente, por causa de seu grande espectro de uso na prática clínica¹⁶.

A faixa etária da amostra também apresentou ampla variação. Alguns analisaram a partir dos 18 anos como Egede et al. (2011)¹⁷ e Yan et al. (2011)¹⁸ e outros com idade superior aos 80 anos, como o de Stender et al. (2013)¹⁹ que tiveram pacientes com até 89 anos incluídos no ensaio clínico. De forma geral, a maioria dos estudos apresentou média de idade entre 50 e 60 anos. Entretanto, os estudos não demonstram diferenças significativas de efetividade das estatinas nas diferentes faixas etárias²⁰.

Dentre os ensaios analisados, pôde-se observar que as estatinas mostraram-se eficientes na redução de CT (22,0%) e LDL-c (30,9%), com destaque para os artigos publicados por Ott et al. (2012)²¹ e Holowatz; Kenney (2011)²² (**Tabela 1**) em que o percentual de redução de CT foi de 53,8% e 47,4% e de LDL-c 73,8% e 83,1%, respectivamente. O primeiro avaliando os efeitos da rosuvastatina (10mg/d) e o segundo da

atorvastatina (10mg/d). É importante destacar que, em ambos, os pacientes eram hipercolesterolêmicos e, por isso, o percentual de redução foi mais elevado. Os efeitos das dosagens de estatinas sobre os níveis de CT e LDL-c apontaram relação inversamente proporcional em qualquer uma delas. Todos os resultados mostraram eficácia, entretanto, a rosuvastatina e a atorvastatina foram mais eficazes²³.

A redução de LDL-c pelas estatinas permanece sendo a terapia mais validada por estudos clínicos para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. Isso porque a depleção intracelular de colesterol estimula a liberação de fatores transcripcionais e, consequentemente, acaba estimulando a síntese e a expressão na membrana celular de receptores para a captação do colesterol circulante. Assim, a ação do fármaco pode potencialmente influenciar todo o conjunto das lipoproteínas circulantes como a LDL-c, por exemplo. Além disso, ao inibirem a HMG-CoA redutase, as estatinas reduzem a formação de mevalonato e de radicais isoprenil, atenuando na ativação de proteínas fundamentais à resposta inflamatória e a biodisponibilidade de óxido nítrico. Com base nestas evidências, o uso de estatina é indicado para terapias de prevenção primária e secundária como primeira opção⁵.

Em relação aos níveis de TG e HDL-c foram verificados redução de TG em 4,7% e aumento de HDL-c em 2,8%, sendo o estudo de Tyrohomirov et al. (2015)²⁴ o que apresentou maior redução de TG (46%) e o Riccioni et al. (2011)²⁵ maior aumento do HDL-c (19,7%) (**Tabela 1**).

As estatinas reduzem os níveis de TG mediante o aumento da expressão dos receptores de LDL-c e, consequentemente, pela remoção de lipoproteínas ricas em triglicérides do plasma. Quanto à elevação de HDL-c, os inibidores da HMG-CoA redutase podem elevar os níveis por um conjunto de efeitos que inclui o estímulo à síntese de apoproteína AI (Apo AI), inibição da síntese da CETP e do substrato para a troca de triglicérides por colesterol éster das lipoproteínas VLDL e LDL⁵.

Dentre todos os estudos avaliados, 19 deles não apresentaram efeitos significativos sobre HDL-c ou aumento de seus níveis como esperado. Os autores referem como limitações de seus estudos o tamanho da amostra²⁶ ou explicam os resultados pelo fato das enzimas envolvidas no metabolismo e na remodelagem da HDL-c, como a lipase lipoprotéica, a lipase hepática e a proteína de transferência de fosfolipídeos funcionarem anormalmente prejudicando a formação dessa lipoproteína. Ainda, acredita-se que a inibição da HMG-CoA redutase pelas estatinas diminui a produção de colesterol hepático, levando à redução de HDL-c. E, por fim, os autores afirmam também que as diferenças étnicas possam ter sido fator importante para se chegar a esses resultados²⁷.

Em resumo, o efeito predominante das estatinas é verificado sobre os níveis de LDL-c, entretanto podem ser vistos também resultados benéficos sobre o TG e o HDL-c. A eficácia na redução do LDL-c variou entre as estatinas e a redução de LDL-c ficou entre 12,4% e 83,1%, de CT ficou entre 10,7% e 53,8%, de TG entre 3,6% e 46% e aumento de HDL-c entre 0,4% e 19,7%. Embora o *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP) publicado em 2001²⁸ tenha publicado que as estatinas possam reduzir os níveis de LDL-c e TG entre 18% e 55% e 7% e 30%, respectivamente e aumentar HDL-c entre 5% e 15%.

Os dados dessa revisão sistemática permitiram reconhecer a eficácia das estatinas sobre o perfil lipídico clássico e, consequentemente seus efeitos na redução do risco cardiovascular. Sua indicação se faz necessária aos pacientes com alguma DCV ou com alto risco para desenvolvê-la, mesmo com níveis de colesterol normais, uma vez que diminui eventos cardiovásculares quando associada à prevenção primária e secundária²⁹.

Considerações Finais

As dislipidemias é um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade por DCV e as estatinas mostraram-se eficazes na redução da biossíntese do colesterol, por possuir ação que a impede a conversão da enzima HMG-CoA, fazendo com que reduza os riscos cardiovasculares.

Entretanto, as ações terapêuticas não devem ser direcionadas apenas a redução dos níveis de colesterol, mas devem ser reforçadas as modificações no estilo de vida, tais como melhora da qualidade da alimentação, cessação do tabagismo, redução no consumo de bebidas alcoólicas e estímulo à prática de atividade física.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

As autoras agradecem o suporte financeiro concedido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Brasil. Ministério da Saúde. **Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no país.**[on line] Disponível em URL: <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>. Acesso em 25 abr 2016.
- 2.OPAS/OMS. Organização pan-americana de saúde/organização mundial da saúde. **Doenças cardiovasculares** 2018. [on line].Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839. Acesso em 05 set 2018.

3.WHO. World Health Organization. **Global Atlas on Cardiovascular Disease, Prevention and Control.** 2011. 156p.

4.Sales RL, Peluzio, MdoCG, Costa, NMB. Lipoproteínas: uma revisão do seu metabolismo e envolvimento com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. **Nutrire:Rev Soc Bras Alim Nutr.** 2003; (25): 71-86, 2003.

5.Xavier, HT, Izar, MCO; Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol.** 2013, (101): 1-22.

6.Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco, HT, Afiune Neto A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol.** 2017; (109): 1-76.

7.Philips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Hayness B. et al. **Oxford Centre of Evidence-based Medicine – Levels of evidence (march 2009).** Centre for Evidence based Medicine. [on line]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acesso em 19 set 2016.

8.Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analysis of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **J Clin Epidemiol.** 2009; (10): 1-34.

9.Bernardo WM. Introdução à Revisão Sistemática. In: NitaME. Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK, Campino, ACC, Sarti FM. et al. **Avaliação de Tecnologias em Saúde:**

evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010.
p.131-46.

10.Joy TR, Monied A, Zou GY, Hegele RA, McDonald CG, Mahon JL. N-of-1 (Single-Patient) trials for statin-related myalgia. **Ann Inter Med.** 2014; (16): 301-310.

11.Bulbulia R(Heart Protection Study Collaborative Group).Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 year in 20.536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. **Lancet.**2011; (378): 2013-2020.

12.Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. **Expert Rev Cardiovasc Ther.**2011; (9): 555-562.

13.Bertusso FD, Guidoni CM, Obrell-Neto PR, Baldoni AdeO. Efetividade e segurança das estatinas. **JAPHAC.** 2015; (2): 18-30.

14.Chen F, Maridakis V, O'Neill EA, Hubbard BK, Strack A, Beals C. et al. The effects of simvastatin treatment on plasma lipid-related biomarkers in men with dyslipidemia. **Biomarkers.** 2011; (16): 321-333.

15.Nagashima H, Endo M. Pitavastatin prevents postprandial endothelial dysfunction via reduction of the serum triglyceride level in obese male subject. **Heart Vessels.** 2011; (26): 428-434.

16.Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipidêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova.**2007; (30): 425-430.

17.Egede R, Jensen LO, Hansen HS, Antonsen L, Junker A, Thavssen P. Effect of intensive lipid-lowering treatment compared to moderate lipide-lowering treatment with rosuvastatin on endothelial function in high risk patients. **Int J Cardiol.** 2012; (158): 376-379.

- 18.Yan HM, Zhao J, Ma DZ, Wang H, Wang J, Wang ZH. et al. The effect of pitavastatin calcium on endotelial dysfunction induced by hypercholesterolemia. **Expert Opinion Pharmacother.**2011; (12): 1463-1471.
- 19.Stender S, Budinski D, Gosho M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. **Eur J Prev Cardiol.**2013; (20): 40-53.
- 20.Walker DB, Jacobson TA. Initiating statins in the elderly: the evolving challange. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.** 2008; (15): 182-187.
- 21.Ott C, Schneider MP, Schlaich MP, Schmieder RE. Rosuvastatin improves pulse wave reflection by restoring endotelial function. **Microvasc Res.**2012; (84): 60-64.
- 22.Holowatz LA, Kenney WL. Acute localized administration of tetrahydrobiopterin and chronic systemic atorvastatin treatment restore cutaneous microvascular function in hypercholesterolaemic humans. **J Physiol.**2011; (1): 4787-4797.
- 23.Adams SP, Tsang M, Wright JM. Atorvastatin for lowering lipids. Cochrane **Database of Syst Rev.** 2015; (3): 1-463.
- 24.Tyrhomyrov AA, Nedzyetsky VS, Bardachenko NI, Grinenko TV, Kurvata OV. Statin treatment decrease serum angiotatin levels in patientes with ischemic heart disease. **Life Sci.** 2015; (134): 22-29.
- 25.Riccioni G, Cipollone F, Santovutto D, Scotti L,D'Orazio N, Mezzetti A. et al. Effect of 2-year treatment with low-dose rosuvastatin on intima-media thickness in hypercholesterolemic subjects with asymptomatic carotid artery disease. **Expert Opin Pharmacother.**2011; (12): 2599-2604.

- 26.Goyal A, Singh S, Tandon N, Gupta N, Guota YK. Effect of atorvastatin on pancreatic beta-cellfunction and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients: a randomized pilot study. **Can J Diabetes.** 2014; (38): 466-472.
- 27.Chang YH, Lin KC, Chang DM, Hsieh CH, Lee YJ. Paradoxical negative HDL cholesterol response to atorvastatin and simvastatin treatment in Chinese type 2 diabetic patientes. **Rev Diabet Stud.** 2013; (10): 213-222.
- 28.NCEP. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detetion, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA.** 2001; (285): 2486-2497.
- 29.Spector R, Snapinn SM. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. **Pharmacology.**2011; (87): 63-69.
- 30.Komukai K, Kubo T, Kitabata H, Matsuo Y, Ozaki Y, Takarada S. et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography. **J Am Call Cardiol.** 2014; (64): 2207-2217.
- 31.Xu RX, Guo YL, Li XL, Li S, Li JJ. Impact of short terms low-dose atorvastatin on low-density lipoprotein and high density lipoprotein subfraction phenotype. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**2014; (41): 475-481.
- 32.Kadoglou NP, Sailer N, Fotiadis G, Kapelouzou A, Liapis CD. The impactof type 2 diabetes and atorvastatin treatment on sérum levels of mmp-7 and mmp-8. **Expl Clin Endocrinol Diabetes.**2014; (122): 44-49.
- 33.Puurunen J, Piltonen T, Puukka K, Ruokonen A, Savolainen MJ, Bloigu R. et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, plavebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab.** 2013; (98): 4798-4807.

- 34.Tehranis S, Mobarrez F, Lins PE, Adamson U, Wallén HN, Jörneskog G. Impaired endothelium –dependent skin microvascular function during high-dose atorvastatin treatment in patients with type 1 diabetes. **Diab Vasc Dis Res.** 2013; (10): 483-488.
- 35.Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T. et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT – CAD study. **J Cardiol.**2013; (62): 87-94.
- 36.Lee JA, Sunwoo S, Kim YS, Oh HJ, Kang HC, Park KC. et al. Achieving recommended low density lipoprotein cholesterol goals and the factors associated with target achievement of hypercholesterolemia patients with rosuvastatin in primary care. **Curr Med Res Opin.**2013; (29): 751-760.
- 37.Kim JH, Lee MR, Shin JA, Lee SS, Lee JM, You SJ. et al. Effects of pravastatin on serum adiponectin levels in female patients with type 2 diabetes mellitus. **Atherosclerosis.** 2013; (227): 355-359.
- 38.Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Stafylas PC, Kanavos K, Tziolas IM. et al. Low-dose atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension and hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **J Hum Hypertens.**2012; (26): 577-584, 2012.
- 39.Talavera JO, Martinez G, Cervantes JL, Marin JA, Rodriguez-Briones I, Gonzalez JG. et al. A double-blind, double-dummy, randomized, placebo-controlled trials to evaluate the effect of statin therapy on triglyceride levels in Mexican hypertriglyceridemia patients. **Curr Med Res Opin.**2013; (29): 379-386.

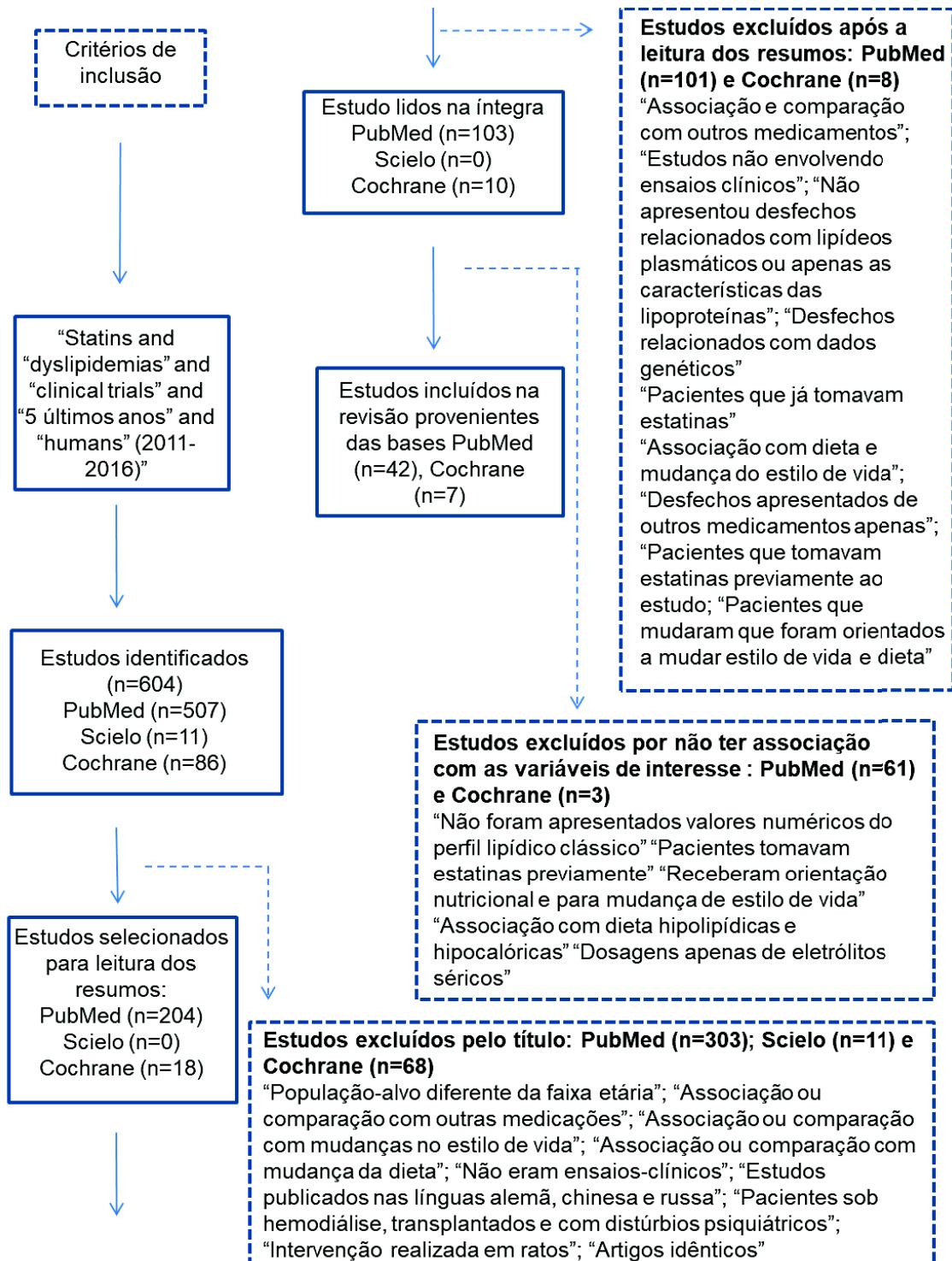
- 40.McGowan CL, Murai H, Millar PJ, Notarius CF, Morris BL, Flora JS. Simvastatin reduces sympathetic outflow and augments endothelium-independent dilation in non-hyperlipidaemic primary hypertension. **Heart.** 2013; (99): 240-246.
- 41.Krysiak R, Okopien B. Monocyte-suppressing effects of simvastatin in patients with isolated hypertriglyceridemia. **Eur J Inter Med.** 2013; (24): 255-259.
- 42.Lysgaard C, Nielsen MS, Christensen JH, Lundbye-Christensen S, Riahi S, Schmidt EB. No effect of high-dose atorvastatin on leukotriene B4 formation from neutrophils in patients treated with coronary by-pass surgery: a randomized placebo-controlled double-blind trials with a cross over design. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.** 2012; (87): 185-188.
- 43.Lario FC, Miname MH, Tsutsui JM, Santos RD, Kowatsch I, Sbano JC. et al. Atorvastatin treatment improves myocardial and peripheral blood flow in familial hypercholesterolemia subjects without evidence of coronary atherosclerosis. **Echocardiography.** 2013; (30): 64-71.
- 44.Wald DS, Morris, JK, Wald NJ. Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over. **PLoS ONE.** 2012; (7): e41297.
- 45.Nakagomi A, Seino Y, Kohashi K, Kosugi M, Endoh Y, Husama Y. et al. Effects of statins therapy on the production of monocyte pro-inflammatory cytokines, cardiac function, and long-term prognosis in chronic heart failure patients with dyslipidemia. **Circ J.** 2012; (76): 2130-2138.
- 46.Bereal-Williams C, Machado RF, McGowan V, Chi A, Hunter, CJ, Kato, GJ. et al. Atorvastatin reduces serum cholesterol and triglycerides with limited improvement in vascular function in adults with sickle cell anemia. **Haematologica.** 2012; (97): 1768-1770.
- 47.KotaniK. Yamada T, Miyamoto M, Ishibashi S, Taniguchi N, Gugliucci A. Influence of atorvastatin on serum amyloid A-low density lipoprotein complex in hypercholesterolemic patients. **Pharmacol Rep.** 2012; (64): 212-216.

- 48.Okada K, Ueda Y, Takayama T, Honve J, Komatsu S, Yamaguchi O. et al. Influence of achieve low-density lipoprotein cholesterol level with atorvastatin therapy on stabilization of coronary plaques: sub-analys of the TWINS study. **Circ J.**2012; (76): 1197-1202.
- 49.Ong LM, Punithavathi N, Lena YL, Mahanim O, Leeka S. Long-term efficacy and safaty of a generic atorvastatin in usuak clinical care setting. **Med J Malaysia.** 2011; (66): 214-219.
- 50.Kanaki AI, Sarafidis PA, Gergianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE. et al. Effect of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. **Am J Hypertens.** 2013; (26): 608-616.
- 51.Oliver S, Jones J, Leonard D, Crabbe A, Delkhah Y, Nesbitt S. Improving adherence with amlodipine/atorvastatin therapy: IMPACT study. **J Clin Hypertens (Greenwich).**2011; (13): 598-604.
- 52.Kennedy SP, Barnas GP, Schmidt MJ, Glisczinski MS, Paniagua AC. Efficacy and tolerability of once-weekly rosuvastatin in patients with previous statin intolerance. **J Clin Lipidol.**2011; (5): 308-315.
- 53.Inoue T, Ikeda H, Nakamura T, Abe S, Taguchi I, Kikuchi M. et al. Potential benefit of statin therapy for dyslipidemia with chronic kidney disease: fluvastatin renal evaluation trial (FRET). **Inter Med.** 2011; (50): 1273-1278.
- 54.Holowatz LA, Santhanam L, Webb A, Berkowitz DE, Kenney WL. Oral atorvastatin therapy restores cutaneous microvascular function by decreasing arginase activity in hipercholesterolaemic humans. **J Physiol.** 2011; (15): 2093-2013.
- 55.Forteza A, Romano JG, Campo-Bustillo, Campo N, Haussen DC, Gutierrez J. et al. High-dose atorvastatin enhances impaired cerebral vascular vasomotor reactivity. **J Stroke Cerebrovasc.** 2012; (21): 487-492.

- 56.Parizadeh SM, Azarpazhooh MR, Moohebati M, Ghavour-Mobarhan M, Tavallaie S, Rashepar AA. et al. Simvastatin therapy reduces prooxidant-antioxidant balance: results of a placebo-controlled cross-over trial. **Lipids.**2011; (46): 333-340.
- 57.Hernández C, Francisco G, Ciudin A, Chacón P, Montoro B, Llaverias G. et al. Effect of atorvastatin on lipoprotein (a) and interleukin-10: a randomidez placebo-controlled trial. **Diabetes Metab.** 2011; (37): 124-130.
- 58.Tremblay, A.J. Atorvastatin increases intestinal expression. Of NPC1L1 in hyperlipidemic men. **J Lipid Res.** 2011; (52): 558-565.
- 59.Morimoto T, Katanasaka Y, Sunagawa Y, Hirani S, Miyasaki Y, Funamoto M. et al. Effects of statins on left ventricular diastolic function in patients with dyslipidemia and diastolic dysfunction (Stat-LVDF Study). **Biol Pharm Bull.**2015; (38): 1404-1409.
- 60.Lee Y, Cho HJ, Kim HY, Jeon HK, Shin JH, Kang SM. et al Effect of intensive versus mild lipid lowering by statins in patients with ischemic congestive heart failure: Korean Pitavastatin Heart Failure (SAPHIRE) study. **Korean J Intern Med.**2014; (29): 754-763.
- 61.Anagnostis P, Selalmatzidou D, Polyzos SA, Panagiotou A, Slavakis A, Panagiotidou A. et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomised open-label study. **Int J Clin Pract.** 2011; (65): 679-683.
- 62.Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwara K, Biro S, Yamamoto K. et al. Effects of pitavastatin and atorvastatin on HDL cholesterol and glucose metabolism in patients with dyslipidemia and glucose intolerance: the PRAT study. **J Atheroscler Thromb.**2013; (20): 368-379.

- 63.Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patientes: a randomized controlled trial. **Adv Ther.**2011; (28): 8110823.
- 64.Pareek A, Chandurkar N, Thulaseedharan NK, Legha R, Agarwal M, Mathue SL. et al. Efficacy and safety of fixed dose combination of atorvastatin and hydroxychlroquine: a randomized, double-blind comparison with atorvastatin alone among Indian patients with dyslipidemia. **Curr Med Res Opin.**2015; (31): 2105-2117.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos, segundo as recomendações PRISMA statement.



Fonte: Adaptado de LIBERATI et al. (2009).

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autor/ano	Local publicação / Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)
1. Tyrhomyrov et al. (2015)	Ucrânia / Pubmed	26 pacientes (20 mulheres e 6 homens) idade entre 45-76 anos ($58,7 \pm 1,64$) anos	40mg/dia de simvastatina e acompanhamento por 8 semanas	CT: -30,8 LDL-c: -42,2 HDL-c: +5,1 TG: -46
2. Komukai et al. (2014)	Japão / Pubmed	48 pacientes com médias de idade: grupo 20mg = 63 anos e grupo 5mg = 69 anos	20mg/d (n=26) ou 5mg/d (n=22) de atorvastatina por 12 meses	20mg/d CT: -26,3 LDL-c: -45,7 HDL-c: +4,7 TG: -11,9 5mg/d CT: -18,5 LDL-c: -33,3 HDL-c: +2,4 TG: -7,2
3. Goyal et al. (2014)	Índia / Pubmed	22 pacientes com atorvastatina ($51,1 \pm 11,7$) anos	10mg/d de atorvastatina por 12 semanas	CT: -27,1 LDL-c: -37,9 HDL-c: -6,6 TG: -12,2
4. Xu et al. (2014)	China / Pubmed	37 pacientes com aterosclerose e receberam atorvastatina: grupo 1 (10mg/d) ou grupo 2 (20mg/d)	10mg/d (n=17) ou 20mg/d (n=20) de atorvastatinas acompanhados por 8 semanas	10mg/d CT: -31,7 LDL-c: -35,6 HDL-c: -1,8 TG: -40,8 20mg/d CT: -31,1 LDL-c: -40,9 HDL-c: -2,0 TG: -34,0
5. Joy et al. (2014)	Canadá / Pubmed	8 pacientes sendo 88% mulheres com idade média 66 ± 8 anos	Acompanhados por 3 semanas; atorvastatina 10mg/d (n=2); rosuvastatina 5mg/d (n=2); rosuvastatina 10mg/d (n=2); rosuvastatina 20mg/d (n=1); pravastatina 10mg/d (n= 1)	LDL-c: - 52,0
6. Kadoglow et al. (2014)	Alemanha / Pubmed	85 pacientes com DM2 e hipercolesterolemia e idade média 42 anos	20mg/d de atorvastatina por 3 meses	CT: -28,8 LDL-c: - 39,7 HDL-c: +2,2 TG: -14,2
7. Chang et al. (2013)	Taiwan / Pubmed	1.080 pacientes com DM2 e LDL>130 e CT >200, receberam atorvastatina ($60,9 \pm 10,9$ anos) ou simvastatina ($61,1 \pm 10,9$ anos)	10mg/d de atorvastatina (n=754) e 20mg/d (n=326) de simvastatina por 12 meses	Atorvastatina CT: -28,2 LDL-c: -37,4 HDL-c: -5,8 TG: -15,0 Simvastatina CT: -22,0 LDL-c: -34,4 HDL-c: -1,8 TG: +2,7

Fonte: Dados compilados pelos autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática. (*continuação*)

Referência	Local publicação / Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)
8. Puurunen et al. (2013)	EUA / Pubmed	15 mulheres caucasianas com ovários policísticos, idade entre 29-50 anos e com IMC 19,9-53,8Kg/m ²	20mg/d de atorvastatina por 6 meses	CT: -30,8 LDL-c: -45,4 HDL-c: -1,3 TG: -25,0
9. Tehranis et al. (2013)	Grã-Bretanha / Pubmed	20 pacientes, sendo 10 mulheres e 10 homens (30-70 anos) com LDL-c >2,5mmol/L e CT > 4,5mmol/L	80mg/d de atorvastatina por 2 meses	CT: -37,2 LDL-c: -55,5 HDL-c: Não houve mudança significativa TG: -36,1
10. Kurogi et al. (2013)	Japão / Pubmed	71 pacientes com idade entre 20-85 anos com DCV. Média de idade pitavastatina (68,4±9,1 anos) e atorvastatina (68,9±10,2 anos)	2-4mg/d de pitavastatina (n=32) e 10-20mg/d (n=39) de atorvastatina por 30 meses	Pitavastatina CT: -14,9 LDL-c: -28,7 HDL-c: +11,1 TG: -12,8 Atorvastatina CT: -12,5 LDL-c: -25,0 HDL-c: +8,1 TG: -15,8
11. Lee et al. (2013)	Coreia do Sul / Pubmed	1851 pacientes com hipercolesterolemia (35,7%; n=661 de homens e 64,3%; n=1190 de mulheres) com média 56±9,9 anos	10mg/d de rosuvastatina por 6 meses	Homens CT: -27,0 LDL-c: -36,1 HDL-c: +2,3 TG: -25,5 Mulheres CT: -25,6 LDL-c: -37,9 HDL-c: +0,4 TG: -16,7
12. Kim et al. (2013)	Coreia do Sul / Pubmed	53 pacientes mulheres que receberam pravastatina (20mg) ou pravastatina (40mg) com idade entre 30-70 anos. As mulheres tinham DM2 e hipercolesterolemia com diagnóstico no máximo até 10 anos e com IMC entre 20-30Kg/m ²	20mg/d (n=28) ou 40mg/d (n=25) de pravastatina por 16 semanas	20mg/d CT: -19,0 LDL-c: -25,0 HDL-c: 0,0 TG: +12,5 40mg/d CT: -21,0 LDL-c: -26,3 HDL-c: -14,3 TG: +6,3
13. Kanaki et al. (2013)	Grécia / Pubmed	25 homens e mulheres	10mg/d de atorvastatina por 26 semanas (6 meses)	CT: -28,3 LDL-c: -42,3 HDL-c: +11,2
14. Talavera et al. (2013)	México / Pubmed	223 pacientes que receberam rosuvastatina (10mg) ou rosuvastatina (20mg)	10mg/d (n=111) ou 20mg/d (n=112) de rosuvastatina por 8 semanas	10mg/d LDL-c: -35,0 TG: -26,6 20mg/d LDL-c: -44,0 TG: -32,2

Fonte: Dados compilados pelos autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática. (*continuação*)

Referência	Local publicação / Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)	
15. McGowan et al. (2013)	Canadá / Pubmed	14 pacientes não hipercolesterolêmicos, mas hipertensos, sendo n=10 homens e n=4 mulheres com média de idade (58±12 anos)	80mg/d de simvastatina por 4 semanas	CT: -33,3 LDL-c: -48,4 HDL-c: +8,3 TG: -27,3	
16. Krysiak; Okopien, (2013)	Polônia / Pubmed	22 pacientes entre 20-70 anos com hipertrigliceridemia	40mg/d de simvastatina por 12 semanas	CT: -19,0 LDL-c: -22,0 HDL-c: +5,0 TG: -18,0	
17. Lysgaard et al., (2012)	Dinamarca / Pubmed	80 pacientes	80mg/d de atorvastatina por 6 semanas	CT: -51,0 LDL-c: -60,5 HDL-c: -4,2 TG: -35,3	
18. Lario et al. (2013)	Brasil / Pubmed	16 pacientes saudáveis	40-80mg/d de atorvastatina por 12 semanas	CT: -33,0 LDL-c: -38,0 HDL-c: 0,0 TG: -29,0	
19. Wald et al.(2012)	Inglaterra / Pubmed	41 pacientes	40mg de simvastatina por 12 semanas	CT: -27,0 LDL-c: -39,0 HDL-c: +2,0 TG: -23,0	
20. Nakagomi et al. (2012)	Japão / Pubmed	146 pacientes (106 homens e 40 mulheres) com dislipidemias e idade média (65,3±11,1) anos	10mg/d de pravastatina ou 5mg/d de simvastatina por 6 meses	CT: -17,5 LDL-c: -23,0 HDL-c: +2,4 TG: -14,8	
21. Bereal-Williams et al. (2012)	EUA / Pubmed	25 pacientes (11 homens e 14 mulheres) com mediana de idade 36 anos	10mg/d (n=15) ou 20mg/d (n=10) de atorvastatina por 4 semanas	10mg/d CT: -13,0 LDL-c: -21,0 HDL-c: +2,0 TG: -17,0	20mg/d CT: -21 LDL-c: -31,0 HDL-c: -3,0 TG: -24,0

Fonte: Dados compilados pelos autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática. (*continuação*)

Autor/ano	Local publicação / Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)
22. Kotani et al. (2012)	Japão / Pubmed	26 pacientes hipercolesterolêmicos, sendo 9 homens e 17 mulheres com média de idade 63 ± 11 anos	10mg/d de atorvastatina por 12 semanas	LDL-c: -36,7 HDL-c: +1,4 TG: -14,6
23. Ott et al. (2012)	Alemanha / Pubmed	9 pacientes com hipercolesterolemia	10mg/d de rosuvastatina por 42 dias	CT: -53,8 LDL-c: -73,8 HDL-c: -8,8 TG: -19,7
24. Okada et al. (2012)	Japão / Pubmed	29 pacientes com hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares	10 mg/d de atorvastatina até 28 semanas e aumentou para 20mg/d por 80 semanas	CT: -28,7 LDL-c: -39,9 HDL-c: +17,5 TG: -9,8
25. Bulbulia et al. (2011)	Inglaterra / Pubmed	20.536 pacientes homens e mulheres entre 40-80 anos com risco de evento cardiovascular	40mg/d de simvastatina acompanhados por 5,3 anos	CT: -22,2 LDL-c: -30,3
26. Ong et al. (2011)	Malásia / Pubmed	114 pacientes com mais de 18 anos	10mg/d ou 20mg/d de atorvastatina por 12 meses	CT: -24,4 LDL-c: -33,4 HDL-c: -2,2 TG: -11,9
27. Riccioni et al. (2011)	Itália / Pubmed	45 pacientes com aterosclerose assintomática	10mg/d de rosuvastatina por 24 meses	CT: -35,7 LDL-c: -32,3 HDL-c: +19,7 TG: -10,0
28. Kanaki et al. (2012)	Grécia / Pubmed	25 pacientes com HAS e hipercolesterolemia	10mg/d de atorvastatina por 26 semanas	CT: -28,1 LDL-c: -42,3 HDL-c: +12,0 TG: -14,6

Fonte: Dados compilados pelos autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática. (*continuação*)

Referência	Local publicação / Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)	
29. Holowatz; Kenney (2011)	EUA / Pubmed	18 pacientes com idade entre 40 e 62 anos, sendo n=9 saudáveis e n=9 hipercolesterolêmicos	10mg/d de atorvastatina por 3 meses	CT: -47,4 LDL-c: -83,1 HDL-c: +6,7 TG: -5,8	
30. Oliver et al. (2011)	EUA / Pubmed	48 pacientes	Não foi definida dosagem de atorvastatina, sendo ajustada pelos valores de LDL-c segundo o <i>National Cholesterol Education Program</i> (NCEP) e acompanhados por 5 meses	CT: -44,8 HDL-c: -4,5 TG: -16,2	
31. Kennedy et al. (2011)	EUA / Pubmed	10 pacientes	5mg/d de rosuvastatina e depois de 4 semanas aumentou para 10mg/d por 8 semanas	CT: -10,7 LDL-c: -12,6 HDL-c: +2,7	
32. Inoue et al. (2011)	Japão / Pubmed	43 pacientes acima de 20 anos com média 75 ± 9 anos), divididos em 21 homens e 22 mulheres com dislipidemias e risco de DCV	10mg/d (n=7); 20mg/d (n=31) e 30mg/d (n=5) de fluvastatina definidos pelos médicos acompanhados por 3 meses	LDL-c: -9,2 HDL-c: -4,0 TG: -10,1	
33. Yan et al. (2011)	China / Pubmed	36 pacientes com hipercolesterolemia com idade entre 18 e 70 anos	1mg/d (n=18) e 2mg/d (n=18) pitavastatina por 8 semanas	1mg/d CT: -20,6 LDL-c: -29,6 HDL-c: +7,5 TG: -30,9	2mg/d CT: -27,5 LDL-c: -35,1 HDL-c: +4,7 TG: -35,6
34. Yokote et al. (2011)	Japão / Pubmed	20.279 pacientes, incluindo com hipercolesterolemia familiar (idade média $63,3 \pm 11,3$ anos), sendo 32,8% homens e 67,2% mulheres	1-4mg/d pitavastatina por 104 semanas	CT: -21,0 LDL-c: -31,3 HDL-c: +5,9 TG: -6,1	
35. Holowatz et al. (2011)	EUA / Pubmed	9 pacientes com hipercolesterolemia com idade entre 40 e 62 anos	10mg/d de atorvastatina por 3 meses	CT: -31,1 LDL-c: -44,6 HDL-c: +7,8 TG: -3,6	

Fonte: Dados compilados pelos autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática. (*continuação*)

Referência	Local publicação /Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)	
36. Chen et al. (2011)	EUA / Pubmed	29 homens com dislipidemia mista e idade entre 30-64 anos (47 ± 8) anos	40mg/d de simvastatina por 2 semanas	CT: -18,0 LDL-c: -24,0 HDL-c: não houve diferença significativa TG: -18,0	
37. Egede et al. (2011)	Dinamarca / Pubmed	87 pacientes com idade superior a 18 anos	5mg/d (n=44) e 40mg/d (n=43) de atorvastatina por 12 meses	5mg/d CT: -20,8 LDL-c: -35,5 HDL-c: +9,1 TG: 0,0	40mg/d CT: -34,0 LDL-c: -51,6 HDL-c: -0,0 TG: -0,0
38. Forteza et al. (2012)	EUA / Pubmed	36 pacientes (n=16 homens) com média 60 ± 11 anos	80mg de atorvastatina por 6 meses	CT: -25,8 LDL-c: -37,7	
39. Parizadeh et al. (2011)	Irã / Pubmed e Cochrane	49 pacientes com idade entre 20 e 88 anos ambos os sexos	40mg/d de simvastatina por 30 dias	CT: -24,9 LDL-c: -33,5 HDL-c: -1,7 TG: -13,4	
40. Nagashima et al. (2011)	Japão / Pubmed	12 pacientes obesos com SM e média de idade 44 anos (29-68 anos)	2mg/d de pitavastatina por 2 semanas	CT: -16,4 LDL-c: -19,5 HDL-c: +2,5 TG: -17,6	
41. Hernández et al. (2011)	Espanha / Pubmed	43 pacientes com hipercolesterolemia com idade 45-75 anos sem DCV	10mg/d (n=21) e 40mg/d (n=22) de atorvastatina por 3 meses	10mg CT: -28,6 LDL-c: -37,0 HDL-c: -3,6 TG: -23,4	40mg CT: -30,1 LDL-c: -40,8 HDL-c: -3,5 TG: -11,2
42. Tremblay et al. (2011)	Canadá / Pubmed	23 homens com LDL-c acima do P50	40mg/d de atorvastatina por 12 semanas	CT: -36,8 LDL-c: -50,0 HDL-c: +2,6 TG: -28,7	

Fonte: Dados compilados pelos autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática. (*continuação*)

Referência	Local publicação / Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)	
43. Morimoto et al. (2015)	Japão / Cochrane	53 pacientes, sendo rosuvastatina (65,3±9,4 anos) e pitavastatina (64,7±9,4 anos). A dose das estatinas foram definidas a partir da normalidade dos níveis de LDL-c, segundo critério <i>Japan Atherosclerosis Society</i>	1,7mg/d de rosuvastatina (n=29) e 1,4mg/d de pitavastatina (n=24) por 24 semanas	Rosuvastatina LDL-c: -27,8 TG: -16,7	Pitavastatina LDL-c: -34,9 TG: -25,6
44. Lee et al. (2014)	Coreia do Sul / Cochrane	62 pacientes (64,4±11,5 anos) que tomaram pitavastatina ou pravastatina	2mg/d de pitavastatina e depois de 4 semanas aumentou para 4mg/d (n=31) e 10mg/d pravastatina (n=31) por 52 semanas	Pitavastatina CT: -16,7 LDL-c: -30,3 HDL-c: +9,4 TG: +0,5	Pravastatina CT: -19,2 LDL-c: -12,4 HDL-c: +0,9 TG: 0,0
45. Anagnostis et al. (2011)	Grécia e Inglaterra / Cochrane	36 pacientes (54,7±11,3 anos)	10mg/d de rosuvastatina (n=31) e 20mg de atorvastatina (n=18) por 12 semanas	Rosuvastatina CT: -33,1 LDL-c: -42,1 HDL-c: -5,2 TG: -31,1	Atorvastatina CT: -36,7 LDL-c: -49,2 HDL-c: -3,2 TG: -30,2
46. Sasaki et al. (2013)	Japão / Cochrane	187 pacientes, sendo homens com idade superior a 20 anos e mulheres pós-menopausa	10mg/d de pravastatina (n=93) e 10mg/d de atorvastatina (n=94) por 12 meses	Pravastatina LDL-c: -21,5 HDL-c: +4,3 TG: -4,4	Atorvastatina LDL-c: -35,5 HDL-c: +5,8 TG: -20,2
47. Eriksson et al. (2011)	Suécia / Cochrane	351 pacientes com idade entre 18 e 75 anos e com hipercolesterolemia primária ou combinada	4mg/d de pitavastatina (n=233) e 40mg/d de simvastatina (n=118) por 12 semanas	Pitavastatina CT: -31,4 LDL-c: -44,0 HDL-c: +6,8 TG: -19,8 TG: -14,8	Sinvastatina CT: -31,2 LDL-c: -43,8 HDL-c: +4,5
48. Pareek et al. (2015)	Índia / Cochrane	328 pacientes com dislipidemias	10mg/d atorvastatina (n=167) e 10mg/d de atorvastatina com hidroxicloroquina (n=161) por 24 semanas	Atorvastatina CT: -24,4 LDL-c: -32,5	Atorvastatina + hidroxicloroquina CT: -29,3 LDL-c: -39,5

Fonte: Dados compilados pelos autores.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática. (*continuação*)

Referência	Local publicação / Base de dados	Número de indivíduos e característica da amostra	Intervenção	Desfechos (%)		
49. Stender et al. (2013)	Dinamarca / Cochrane	942 pacientes com mais 65 anos (65-89) e média 70 anos	1mg/d (n=207); 2mg/d (n=224) e 4mg/d (n=210) de pitavastatina e 10mg/d (n=103); 20mg/d (n=96) e 40mg/d (n=102) de pravastatina por 12 semanas	Pitavasta tina 1mg CT: - 22,1 HDL-c: +0,6 TG: - 13,4	Pitavasta tina 2mg CT: - 26,7 HDL-c: +2,1 TG: - 14,6	Pitavasta tina 4mg CT: - 30,8 HDL-c: +4,1 TG: - 21,5

Fonte: Dados compilados pelos autores.

APÊNDICE B – MANUSCRITO SUBMETIDO À REVISTA *THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE*



Cinthia Roman Monteiro <cinthiarmm@gmail.com>

AJMC - Acknowledgement (AJMC-2019-03-0049)

1 mensagem

The American Journal of Managed Care <onbehalfof@manuscriptcentral.com>
Responder a: info@ajmc.com
Para: cinthiarmm@gmail.com

16 de março de 2019 19:31

16-Mar-2019

Manuscript Number: AJMC-2019-03-0049.

Manuscript Title: How lifestyle changes and sociodemographic conditions interfere with scientific results?

Dear Ms. Monteiro:

Your above-referenced manuscript has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in The American Journal of Managed Care.

Please mention the above manuscript number in all future correspondence or when calling the editorial office with questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log onto Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/ajmc> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging onto <https://mc.manuscriptcentral.com/ajmc>.

Thank you for submitting your manuscript to the The American Journal of Managed Care.

Sincerely,

The American Journal of Managed Care
Editorial Office
(609) 716-7777



How lifestyle changes and sociodemographic conditions interfere with scientific results?

Cardiovascular diseases, effectiveness, omega-3 fatty acids supplementation, lifestyle and sociodemographic conditions.

Précis: Factors related to lifestyle and sociodemographic characteristics influenced the results of the clinical trial that was objective to evaluate the effectiveness of omega-3 supplementation.

Take-away points:

Based on the statistical model Differences in Differences, it was concluded that factors related to lifestyle (exercise, food consumption, BMI, and degree of adherence to the treatment) and sociodemographic characteristics (age, gender and educational level) influenced the results on the clinical trial which had objective to evaluate the effectiveness of omega-3 in reducing cardiovascular risk:

- It is not common for researchers to introduce control variables into their statistical analysis and can lead to biases in interpretation.
- For the evaluation of new health technologies based on clinical trials, it is recommended to use more robust statistical models that include control variables.

Cinthia Roman Monteiro (MSc)¹; Nagila Raquel Teixeira Damasceno (phD)²; Denise Cavallini Cyrillo (phD)³

¹Student of the Graduate Program of the Interunits Program in Applied Human Nutrition of the University of São Paulo (PRONUT/USP). E-mail: cinthiarmm@gmail.com

²Professor of the School of Public Health (FSP/USP). E-mail: nagila@usp.br

³Professor of the School of the Economy, Administration and Accounting (FEA/USP). E-mail: dccyril@usp.br

Correspondence:

Cinthia Roman Monteiro. Av. Prof. Luciano Gualberto, 908. Cidade Universitária. Building FEA 1, Sala 101C, CEP 05508-900, São Paulo, SP. Tel: +55 11 3091-6057 and +55 11 9983-3775. Email: cinthiarmm@gmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective was to evaluate how factors related to lifestyle and sociodemographic conditions influenced the results of a clinical trial that aimed to evaluate the effectiveness of omega-3 supplementation in reducing cardiovascular risk.

STUDY DESIGN: A total of 186 individuals were studied. They were divided into two groups between individuals did not take any type of medication and statin users. Randomly, a portion of them received 1g ω-3 (37% EPA and 23% DHA) capsules or placebo. The recommendation was that everyone should take 3 capsules a day, totaling 3g/day for 8 weeks.

METHODS: Data of the classical lipid profile and lipoprotein subfractions were used to evaluate the effectiveness of ω-3 alone and combined with statin. The Differences in Differences statistical method was used with the addition of the control variables of food consumption, Body Mass Index (BMI), physical activity, age, sex, race, smoking habits, educational level, and degree of adherence to the treatment.

RESULTS: All control variables were statistically significant in at least one of the statistical models, except race. Omega-3 supplementation was effective only on the reduction of HDL_{SMALL} (2,211mg/dL; p=0,069) among subjects who also took statins, raising doubts about their potential effects on plasma lipids and, subsequently, reducing cardiovascular risk.

CONCLUSIONS: This study addresses an innovative approach regarding the analysis of the results of clinical trials, showing the need to include control variables in the statistical models to measure the net impact of what is to be evaluated.

Keywords: Cardiovascular diseases, omega-3 fatty acids, lifestyle, demographic analysis.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) rank first among the causes of mortality in the world, accounting for 46.2% of total deaths – these values being very close to those found in Brazil¹. Therapies used to reduce cardiovascular risk may include and drug and drug-free treatments. Considering drug-free aspects, lifestyle changes are mandatory, acting in a supportive way in the prevention of cardiovascular events.^{2,3}

Brazilian and international CVD prevention guidelines encourage regular consumption of fish because they are rich in omega-3 (ω -3) – eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA). The benefits of these fatty acids on cardiovascular health have been described since the 1970s.⁴⁻⁶

A number of studies have been developed to better understand their physiological effects on the organism and their consumption in 2012 reached about 1.3 million mm³/year, considering the population of that time and the recommendation of 250-500 mg/day.⁷ However, in the last few years, controversies have been raised regarding the topic, which raises the question as to whether ω -3 supplementation may reduce plasma lipid levels or whether benefits can be attributed to other factors.

The objective of this study was to evaluate how factors related to lifestyle and socioeconomic and demographic conditions influenced the scientific results of a clinical trial that aimed to evaluate the effectiveness of EPA and DHA supplementation in reducing cardiovascular risk.

MATERIAL AND METHODS

This study consisted of an analytical, quasi-experimental and prospective study of the effectiveness of ω -3 supplementation in the control of risk factors for cardiovascular diseases. Efficacy data were extracted from the CARDIONUTRI clinical research database conducted by Department of Nutrition of the University of São Paulo in 2012/2013. Adults and elderly were divided into two groups: (1) individuals who did not take any type of medication and (2) individuals who were already taking statins. Randomly, a portion of them received 1g ω -3 (37% EPA and 23% DHA) capsules or placebo. The recommendation was that everyone should take 3 capsules a day, totaling 3 g/day for 8 weeks. There were four groups: (1) subjects taking ω -3 capsules; (2) subjects who took only placebo; (3) subjects who took statin and ω -3; and (4) subjects who took only statin tablets.

The study was approved by the local ethics committee, and informed consent was obtained from all patients before the study entry.

The efficacy of ω-3 alone or in combination with statins was evaluated using the biochemical data for the classical lipid profile (total cholesterol – TC, low-density lipoprotein – LDL, high-density lipoprotein – HDL-c, and triglycerides – TG) and lipoprotein subfractions (HDL_{LARGE}, HDL_{SMALL}, LDL_{SMALL} and LDL_{LARGE}) in comparison with the evolution of the control group or statin group in the same period only, by measuring the net impact of the respective treatments.

The statistical treatment was carried out using the Differences in Differences method, widely used in the evaluation of public policies. According to Wooldridge (2010)⁸, various economics studies have been carried out to analyze the so-called natural experiments and experiments with the control group. The estatistical model was estimated that, in addition to the dummy variables related to the treatments, control variables representing sociodemographic and lifestyle conditions.

The control variables were: gender, age, educational level, categorized into complete primary school and incomplete secondary school, complete secondary school and incomplete higher education, and complete higher education and graduate education, race, and smoking habits, all collected at baseline, and nutritional status, energy density of food consumption, physical activity practice, and degree of adherence to treatment at baseline and after 8 weeks.

Sixteen models were estimated considering the two interventions evaluated as presented below:

$$Y_j = \beta_0 + \delta_0.T1 + \beta_1.INT + \delta_1.T1.INT + \beta_2.Gfem + \beta_3.Age + \beta_4.Fundcompl_medincomp + \beta_5.Medcomp_supincomp + \beta_6.Supcomp_pos + \beta_7.Whites + \beta_8.Smokers + \beta_9.BMI + \beta_{10}.Kcal + \beta_{11}.Afis + \beta_{12}.G_Ades + \varepsilon$$

Where:

Y = dependent variables ($j = TC, LDL-c, HDL-c, TG; HDL_{LARGE}; HDL_{SMALL}; LDL_{SMALL}$ and LDL_{LARGE} , all in mg/dL);

INT = dummy variable representing the intervention group with ω-3 or the intervention group (ω-3 + est);

Gfem = dummy variable, being equal to 1 for female and 0 for male;

Age = age (years);

Fundcompl_medincomp = dummy variable, being equal to 1 for complete primary + incomplete secondary and 0 for illiterate and incomplete primary school;

Medcompl_supincomp = dummy variable, being equal to 1 for complete secondary + incomplete higher education and 0 for illiterate and incomplete primary school;

Supcomp_pos = dummy variable, being equal to 1 for complete higher education + graduate education and 0 for illiterate and incomplete primary school;

Whites = dummy variable equal to 1 white and 0 nonwhite;

Smokers = dummy variable equal to 1 when smoker or 0 when not smoker or former smoker;

BMI = Body mass index (kg/m^2);

Kcal = energy density of food consumption;

Afis = physical activity practice score;

G_Ades = degree of adherence to the treatment;

ϵ = the error that captures unobservable effects

The characterization of the qualitative variables were analyzed using the Chi-squared test. The distribution of the quantitative variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov adherence test ($p>0.05$). Variables with a normal distribution were analyzed Student's t-test and non-parametric were Mann-Whitney U ($p<0.05$). The statistical tests were performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0. For the calculation of Differences in Differences statistical models, the Statistics/Data Analysis (STATA) program, version 14.0 ($p<0.10$).

RESULTS

A total of 186 subjects of both sexes, aged between 30 and 74 years, were divided into four groups: a) those who took only the omega-3 capsules ($n=74$); b) those who took placebo ($n=67$); c) those who took omega-3 capsules associated with

statins (n=19); and d) those who consumed only statins (n=26). The demographic, clinical and anthropometric characteristics of the individuals at the baseline are summarized in **Tables 1 and 2**.

The analysis of the sociodemographic characteristics of the two groups to test the two interventions revealed that the patient samples were similar except for the income item ($p<0.001$) of the groups that participated in the test with ω -3 alone. When analyzing the anthropometric profile (**Tables 1 and 2**), the percentages of subjects with obesity in the four groups were superior to the normal status and malnourished. With regard to the similarity of the samples, it was verified that group ω -3 differed statistically in terms of energy density ($p=0.043$) compared to the placebo group.

The effectiveness of supplementation ω -3 alone compared to placebo (**Table 3**), reduced TC, LDL-c, HDL_{SMALL}, LDL_{SMALL} and LDL_{LARGE} but without statistical significance. The ω -3 exerts a strong influence on TG, and it was possible to identify the same results a decrease of 29.349 mg/dl, statistically significant ($p=0.002$). When the Differences in Differences Statistical Model was analyzed, this reduction became no longer statistically significant, showing that, during the course of the treatment the confounding variables may have been responsible for this success. No positive effects of HDL-c and HDL_{LARGE} supplementation were identified as their levels decreased.

In the group that consumed ω -3 combined with statins (**Table 4**), the TC, LDL-c, TG, and LDL subfractions levels increased without statistical significance. Moreover, no positive effects were found on the HDL-c concentration; in fact, the values decreased. Althroug HDL_{LARGE} levels increased it was not possible to verify its significance. In turn, for HDL_{SMALL}, supplementation provided a cardioprotective effect ($p=0.069$).

In summary, ω -3 supplementation was effective only on the reduction of HDL_{SMALL} among subjects who also took statins, raising doubts about their potential effects on reducing cardiovascular risk. This suggests that the benefits previously found in the literature may not be directly related to supplementation, but rather to other factors related to lifestyle and sociodemographic conditions. Particularly when all variables selected, except for race, are statistically significant in at least one of the estimated statistical models that show their influence on plasma lipids.

DISCUSSION

Although the study participants had been instructed not to change their lifestyle it is natural that changes in relation to eating habits and exercise could occur. Stomberg et al. (2016)⁹, when evaluating the cost-effectiveness of statins, signaled these two factors as an important limitation on the benefits found in their study. Thus, to analyze the effectiveness of ω-3 alone or in combination with statins on cardiovascular risk indicators, control variables of gender, age, educational level, race, smoking habits, nutritional status, energy density of food consumption, physical activity and degree of adherence to treatment were included in the statistical models.

Oster (2018)¹⁰ argues that it is not common for researchers to include covariates in regression models and suggests that this should be done in order to minimize possible biases. With the exception of race, all control variables were statistically significant in at least one of the estimated models. The female gender, for example, showed to be protective regarding CVD, reducing TC, LDL-c, HDL_{SSMALL}, LDL_{SSMALL} and LDL_{LLARGE}. Regarding the TG, HDL-c and HDL_{LLARGE} levels, being female did not appear to be a favorable differentiator in relation to men in the two groups studied. When analyzing the mean age of the participating women (53.0±9.3 years), it may be inferred that these results are related to the period of menopause in which part of the women were during the clinical trial. At this stage, it is normal to have lower levels of HDL-c and higher levels of TG.¹¹

Age was also a factor that exerted influence on plasma lipid levels, reducing TG and LDL_{SSMALL} and increasing HDL-c and HDL_{LLARGE} in the group that received ω-3 alone. Analyses performed with the offspring of the Framingham Heart Study participants (1991-1995) has shown that aging is associated with a gradual increase in TC and LDL-c in men and women between the ages of 20 and 60.¹² In relation to HDL-c levels, in men, their levels decrease over the years and, when reaching an elderly age, they remain stable and may even show a slight increase.¹³ In women, the levels are more stable in adulthood and decrease as they get older, especially when they reach menopause. Despite the assumption that most women are in this period, age contributed favorably to reducing cardiovascular risks.

Liu; Li (2015)¹⁴ showed possible mechanisms related to changes in plasma lipids during aging. These include physiological alterations of the hepatic endothelium, increase in postprandial lipemia, greater insulin resistance, lower production of the growth hormone and androgens (in the case of men) and increased activity of the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), which is directly related to lower lipid oxidation.

It is estimated that over 30% of deaths from cardiovascular disease are attributed to tobacco use, according to the Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group.¹⁵ This effect could be seen only in the group that consumed ω -3 or placebo, in which higher levels of TG, HDL_SMALL and LDL_LARGE and decreased levels of HDL_LARGE were found.

By associating the educational level of the individuals with cardiovascular risk, the expectation is to understand the degree to which knowledge can be a protective factor for the development of CVD. Quispe et al. (2016)¹⁶ showed that educated people had healthy lifestyle habits, such as exercising during the week, consuming fruits and vegetables, consuming less salt and alcohol, and non-smokers. The results showed that at least the complete primary education, compared to those illiterate or with incomplete primary education, was important in reducing cardiovascular risk indicators such as TC, LDL-c, LDL_SMALL and LDL_LARGE, especially in the group of those taking statins, as well as an increase in HDL-c in the most of them treated with ω -3 alone, these results being statistically significant. Only one of the models showed that having full higher education / graduate education is favorable for reducing risk by decreasing LDL_SMALL. In other models, presenting complete secondary education and complete higher education did not reflect the importance of education as a protective factor in relation to TC, HDL_SMALL and LDL_LARGE levels.

Educational level is directly related to income, and it may be assumed that those with complete higher education / graduate education have more access to the purchase of foods and beverages that are not necessarily healthy and may affect plasma lipid levels in some way.¹⁷ When observing these data alongside the nutritional status, both the ω -3 group and the ω -3 + statins group were obese, and most had a very high circumference risk for CVD, which implies the presence of non-favorable habits for reducing cardiovascular risk.

The most common changes in the lipid profile of the obese subjects are increased TG levels and reduced HDL-c.^{18,19} In obese subjects, increased TG levels are identified because their lipolysis by the lower synthesis of the enzyme responsible for this function – lipoprotein lipase. Thus, higher levels of TG associated with low lipolysis increases the activity of cholesterolester transfer protein (CETP), which replaces the cholesterol from the HDL by TG, modifying the characteristics of this lipoprotein. Therefore, they are broken down in the liver into smaller HDL particles, altering their normal conformation and interfering with their usual reverse transport activity.²⁰

Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) showed that 37% of obese subjects had low levels of HDL-c.²¹ In this study, it was possible to observe that the increase in BMI negatively influenced TG, HDL-c and HDL_{LARGE} in the ω-3 and the placebo group, which were statistically significant.

Shu; Lu; Li (2018)²² found a positive association between those with high energy density, in particular fatty meats and sugary beverages, with changes in plasma lipids, statistically significant ($p<0.01$). Mahalle et al. (2016)²³ also found an important relationship between the quality of the diet and the development of the CVD. Low intake of protein and foods high in fiber, vitamins and minerals such as fruits and vegetables and high intake of carbohydrates and fats are associated with a greater likelihood of presenting the most severe cardiovascular diseases.

This variable was evaluated by the caloric value of the diet and showed a positive association with TC, TG, LDL-c and LDL_{SMALL} in the statin group and with HDL_{SMALL} in the ω-3 or placebo group. Nevertheless, the increase in calories also favored the increase of HDL-c and HDL_{LARGE}. It should be noted that food consumption information was collected from the 24-Hour Diet Recall instrument (R24h), whose main limitation is its dependence on the interviewee's memory, comprising critical of information quality.²⁴

Exercise can improve the classic lipid profile, including raising HDL-c levels.²⁵ Zwald et al. (2017)²⁶, comparing the results of the classic lipid profile of the NHANES 2011-2014 participants with the WHO recommendations²⁷, found that the prevalence of low levels of lipoprotein was significantly higher among adults who were not following the recommendations (21%) than among those who practiced physical activity as recommended (17.7%).

Contrary to what was presented previously, the meta-analysis, which evaluated the effects of different interventions with physical exercise on HDL-c levels, found no relationship between exercise with a significant increase of HDL-c.²⁸ In this clinical study, it was possible to notice that the individuals of the ω-3 and placebo groups with higher scores for the practice of physical activity, had positive and statistically significant results in relation to the lipoprotein (increase in HDL-c and HDL_{LARGE} values).

It is expected that the greater the degree of adherence to the treatment, the greater the benefit. These results were only found in the group that took ω-3 associated with statins, as there was a reduction in TC, LDL-c, HDL_{SMALL} and LDL_{LARGE}.

No statistically significant relationship between race and plasma lipid concentration was found, although Goff et al. (2006)²⁹ – MESA study, showed that blacks are more likely to develop dyslipidemias than their *white* counterparts.

It is demonstrated that the inclusion of variables related to sociodemographic conditions such as age, gender and educational level, clinical issues such as nutritional status and those related to life habits such as smoking, physical exercise and energy density of food consumption, is crucial for the evaluation of the true impact of supplementation.

In a systematic review³⁰ conducted with 14 clinical trials, it was shown that the ω-3 treatment is likely but modest in the secondary prevention of cardiovascular disease. Similar findings were observed in another meta-analysis, developed with 18 clinical trials and 16 prospective cohort studies.³¹ The authors failed to observe a statistical significance but found a reduction in cardiovascular risk by 6% and 18% in clinical trials and in cohort studies, respectively. In another meta-analysis, beneficial effects were also observed in relation to the use of ω-3.³²

Recently published meta-analysis, including 10 clinical trials with 77,917 subjects³³, it was shown that ω-3 fatty acids had no significant association with fatal or nonfatal cardiovascular diseases, not supporting current recommendations for the use of this supplement among subjects with a history of coronary disease.

The Brazilian Guideline for Cardiovascular Prevention in 2013³⁴, lists the differences found in the most recent studies compared to those published in the past

with the population profile. Since they make more frequent use of well-known medicines and there is greater control of traditional risk factors and a greater number of revascularization procedures. Because of conflicting controversies and results in clinical trials in relation to ω-3 supplementation, the question as to their real benefits to patients remains open.

Although ω-3 supplementation in the form of capsules has demonstrated little effectiveness, regular consumption of fish rich in these fatty acids is recommended, as the nutrients from foods that are part of a healthy diet act concurrently with several other chemical compounds of the same diet, conferring even more positive health effects than isolated nutrients.³⁵

CONCLUSIONS

In recent years, the presence of controversy has raised the question regarding to omega-3 supplementation is effective in reducing cardiovascular risk. Certainly, the profile of today's population is different from those assessed in the previous decades. Thus, this study is based on an innovative econometric approach, still little used among health researchers, and showed the need to include control variables in the models to measure the net impact of interventions or new technologies, thereby avoiding biases in the results.

Specifically, on ω-3 supplementation, it is important to consider aspects of lifestyle and sociodemographic conditions, as they have influenced plasma lipid levels, and that their intake should be encouraged by means of regular consumption of fish rich in these fatty acids.

REFERENCES

- 1.Organização Mundial da Saúde. *Cardiovascular disease*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>. Published May 2017. Acessed October 10, 2018.
- 2.Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(4 Supl. 1):1-22. http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf. Published October, 2013. Acessed January 2, 2019.
- 3.Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(Supl 1):1-19.<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz-DA.pdf>. Published 2007. Acessed January 2, 2019.
- 4.Bang HO; Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*. 1976; 200(1-2):69-73.
- 5.Dyberg J; Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr*. 1975; 28(9):958-966.
- 6.Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation*. 2006; 113(2):195-202.
- 7.Frost, Sullivan. *Assessment of the global omega-3 ingredients Market 2012*. <http://www.frost.com/sublib/display-report.do?id=NFD4-01-00-00-00>. Published August 2015. Acessed January 2, 2019.
- 8.Wooldridge JM. O agrupamento de cortes transversais ao longo do tempo. Métodos simples de dados em painel. In: Wooldridge JM. *Introdução a Econometria: uma abordagem moderna*. 4rd ed. São Paulo: Cengage Learning; 2010: 416-448.
- 9.Stomberg C, Albaugh M, Shiffman S, Sood N. A cost-effectiveness analysis of over-the-counter statins. *Am J Manag Care*. 2016; 22(5): e294-e303.
- 10.Oster E. Behavioral feedback: do individual choices influence scientific results? **NBER**, 2018. <https://www.brown.edu/research/projects/oster/sites/brown.edu.research.projects.oster/files/uploads/OsterSelectionFeb2018.pdf>. Published November 2018. Acessed February 3, 2019.
- 11.Cífková R, Krajcoviechová A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17(52):1-10.
- 12.Chen CY, Lee CW, Chien SC et al. Dyslipidemia management for elderly people with metabolic syndrome: a mini-review. *Int J Gerontol*. 2018; 12(1):7-11.
- 13.Walter M. Interrelationships among HDL mechanism aging, and atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(9):1244-1250.

- 14.Liu HH, Li JJ. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2015; 19: 43-52.
- 15.Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group. Differences in worldwide tobacco use by gender: findings from the global youth tobacco survey. *J S. Health.* 2003; 73: 207-215.
- 16.Quispe RI, Benziger CP, Baxo-Alvarez JC, et al. The relationship between socioeconomic status and CV risk factors: the CRONICAS Cohort Study of Peruvian Adults. *Global Heart.* 2016; 11(1): 121-130.
- 17.Salvato MA, Ferreira PCG, Duarte AJMA. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. *Estud Econ.* 2010; 40(4):753-791.
- 18.Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am.* 2011; 95(5): 893-902.
- 19.Wang H, Peng DQ. News insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis.* 2011; 10(176):1-10.
- 20.Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochem Biophys Acta.* 2012; 1821(5): 819-825.
- 21.Smith SC Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med.* 2007; 120(3 Suppl 1):S3-S11.
- 22.Shu L, Lu X, Li X. Relationship of different dietary patterns with dyslipidemia and hypertension among middle-aged and elderly residents in Bengbu City in 2014-2015. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2018; 47(4):554-561.
- 23.Mahalle , Garg MK, Naik SS, Kulkarni MV. Association of dietary factors with severity of coronary artery disease. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2016; 15:75-79. [https://clinicalnutritionespenn.com/article/S2405-4577\(16\)30236-4/fulltext](https://clinicalnutritionespenn.com/article/S2405-4577(16)30236-4/fulltext). Acessed January 2, 2019.
- 24.Fisberg RM, Marchiori DML, Collucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 53(5): 615-624.
- 25.Bezerra AIL, Kanegusuku H, Prado WLdo, Dias RMR, Cardoso Jr CG . Efeito do exercício físico aeróbico e de força no perfil lipídico de seus praticantes: uma revisão sistemática. *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2013; 18(4):399-411.
- 26.Zwald ML, Akinbami LJ, Fakhouri TH, Fryar CD. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol among adults, by physical activity: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2017; 276:1-8.
- 27.World Health Organization. *Global Atlas on Cardiovascular Disease, Prevention and Control.* https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ Published 2011. Acessed October 10, 2018.
- 28.Frgaga AS, Ladeia AMT, Sa CKCde, Tenorio MCC . Efeito do exercício sobre os níveis de HDL-c: uma revisão sistemática de metanálises. *Rev Bras Med Esporte.* 2017; 23(6):488-494.

- 29.Goff DCJr, Bertoni AG, Kramer H, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation*. 2006; 113(5):647-656.
- 30.Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: an update meta-analysis and review of research gaps. *J Clin Lipidol*.2017;11(5):1152-1160.
- 31.Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain ômega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(1): 15-29.
- 32.Hooper L, Abdelhamid A, Ajabnoor S, et al. *Set of systematic reviews of RTCs on the heart effects of World Health Organization (WHO)*. http://www.iffo.net/system/files/WHO%20NUGAG_RCTs_report%20abridged%20Aug%202017.pdf. Published 1 Agust 2017. Acessed February, 2019.
- 33.Aung T, Halsey JH, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials envolving 77.917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(3):224-234.
- 34.Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*.2013;101(6 supl. 2):1-63. <http://www.scielo.br/pdf/abc/v101n6s2/0066-782X-abc-101-06-s2-0001.pdf>. Published December 2013. Acessed January 2019.
- 35.Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia alimentar para a população brasileira*. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf2014. Published 2014. Acessed 8 February, 2019.

Table 1. Socioeconomic, demographic, clinical and anthropometric characteristics of the Cardionutri participants, according to ω-3 intervention and placebo at baseline. São Paulo, 2019.

Variables*	w-3 (n=74)	Placebo (n=67)	p
Age (years)	49.8 (± 9.5)	52.1 (± 11.0)	0.202
Gender (%)			
Male	30 (40.5)	25 (37.3)	0.595
Female	44 (59.5)	42 (62.7)	
Educational level**			
EFI	6 (8.1)	7 (10.4)	0.669
EFC	5 (6.8)	4 (6.0)	
EMI	1 (1.4)	3 (4.5)	
EMC	23 (31.1)	19 (28.4)	
ESI	6 (8.1)	7 (10.4)	
ESC	22 (29.7)	22 (32.8)	
Graduate education	0 (0.0)	0 (0.0)	
Other	11 (14.9)	5 (7.5)	
Income			
Up to 1 MW (minimum wage)	1 (1.4)	0 (0.0)	<0.001
1-2 MWs	26 (35.1)	42 (62.7)	
5-10 MWs	27 (36.5)	14 (20.9)	
Over MWs	20 (27.0)	11 (16.4)	
Employment			
Yes	49 (66.2)	44 (65.7)	0.871
No	14 (18.9)	15 (22.4)	
Retired	11 (14.9)	8 (11.9)	
Marital status			
Single	12 (16.2)	11 (16.4)	0.432
Married	48 (64.9)	45 (67.2)	
Divorced	6 (8.1)	1 (1.5)	
Widowed	7 (9.5)	8 (11.9)	
Other	1 (1.4)	2 (3.0)	
Race (%)			
White	55 (74.3)	43 (64.2)	0.110
Black	7 (9.5)	3 (4.5)	
Brown	12 (16.2)	17 (25.4)	
East Asian	0 (0.0)	3 (4.5)	
Native American	0 (0.0)	1 (1.5)	
SBP (mmHg)**	136.73 (± 16.8)	128.0 (± 18.10)	0.975
DBP (mmHg)**	83.39 (± 10.2)	78.01 (± 8.7)	0.561
Smoking (%)			
Yes	16 (21.6)	13 (19.4)	0.765
No	37 (50.0)	31 (46.3)	
Former smoker	21 (28.4)	23 (34.3)	
Family hist. NCDs** (%)			
Yes	69 (93.2)	60 (89.6)	0.193
No	5 (6.8)	7 (10.4)	
FRS (%)**			
Low	20 (27.4)	10 (14.9)	0.199
Intermediate	21 (28.8)	24 (35.8)	
High	33 (43.8)	33 (49.3)	

Source: CARDIONUTRI project data (2012/2013).

Table 1. Socioeconomic, demographic, clinical and anthropometric characteristics of the Cardionutri participants, according to ω-3 intervention and placebo at baseline. São Paulo, 2019. (Continued)

Variables*	w-3 (n=74)	Placebo (n=67)	p
Physical activity	7.0 (± 1.5)	7.5 (± 1.3)	0.055
BMI** (Kg/m²)	30.4 (± 6.0)	31.6 (± 5.5)	0.514
Nutritional status			
Underweight	2 (2.7)	1 (1.5)	0.837
Eutrophic	8 (10.8)	9 (13.4)	
Overweight	24 (32.4)	23 (34.3)	
Obesity	40 (54.1)	34 (50.7)	
WC** (cm)	99.1 (± 11.7)	101.7 (± 13.8)	0.208
WC classification (cm) (%)			
Normal	11 (14.9)	9 (13.4)	0.064
High	4 (5.4)	13 (19.4)	
Very high	59 (79.7)	45 (67.2)	
BF** (%)	35.7 (± 12.72)	36.3 (± 11.6)	0.748
BF classification (%)			
Low	2 (2.8)	2 (3.1)	0.386
Normal	20 (27.8)	13 (20.0)	
High	50 (69.4)	50 (76.9)	
Calories (Kcal)	1751.4 (± 629.6)	1536.8 (± 564.3)	0.043

Source: CARDIONUTRI project data (2012/2013).

* Continuous variables are presented in means and standard deviations, and categorical variables, in number (n) and frequency (%). The analyses of the continuous variables were performed using Student's t-test or the Mann-Whitney test, while the Chi-squared or Fisher tests were used for the categorical variables (p<0.05).

** Educational level: EFI (incomplete primary education); EFC (complete primary school); EMI (incomplete secondary education); EMC (complete secondary education); ESI (incomplete higher education); ESC (complete higher education). SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Family hist. NCDs: family history of chronic non-communicable diseases; FRS: Framingham Risk Score; BMI: Body Mass Index; WC: waist circumference; BF: body fat.

Table 2. Demographic, clinical and anthropometric characteristics of the Cardionutri participants, according to ω-3 + statins and statin only intervention at baseline. São Paulo, 2019.

Variables*	w-3 + statins (n=19)	Statins (n=26)	p
Age (years)	59.9 (± 5.9)	59.0 (± 8.8)	0.659
Gender (%)			
Male	3 (15.8)	10 (38.5)	0.104
Female	16 (84.2)	16 (61.5)	
Educational level**			
EFI	7 (36.8)	7 (26.9)	0.529
EFC	3 (15.8)	3 (11.5)	
EMI	0 (0.0)	1 (3.8)	
EMC	5 (26.3)	4 (15.4)	
ESI	2 (10.5)	3 (11.5)	
ESC	0 (0.0)	5 (19.2)	
Graduate education	0 (0.0)	0 (0.0)	
Other	2 (10.5)	3 (11.5)	
Income			
Up to 1 MW (min. wage)	1 (5.3)	2 (7.7)	0.575
1-2 MWs	12 (63.2)	12 (46.2)	
5-10 MWs	3 (15.8)	9 (34.6)	
Over MWs	3 (15.8)	3 (11.5)	
Employment			
Yes	7 (36.8)	14 (53.8)	0.287
No	7 (36.8)	5 (19.2)	
Retired	5 (26.3)	7 (26.9)	
Marital status			
Single	3 (5.3)	4 (15.4)	0.933
Married	12 (63.2)	16 (61.5)	
Divorced	2 (10.5)	2 (7.7)	
Widowed	2 (10.5)	3 (11.5)	
Other	0 (0.0)	1 (3.8)	
Race (%)			
White	11 (57.9)	18 (69.2)	0.735
Black	2 (10.5)	2 (7.7)	
Brown	6 (31.6)	5 (19.2)	
East Asian	0 (0.0)	1 (3.8)	
Native American	0 (0.0)	0 (0.0)	
SBP (mmHg)**	145.7 (± 24.0)	136.9 (± 18.8)	0.459
DBP (mmHg)**	84.2 (± 11.9)	81.2 (± 9.4)	0.079
Smoking (%)			
Yes	1 (5.3)	2 (7.7)	0.745
No	12 (63.2)	18 (69.2)	
Former smoker	6 (31.6)	6 (23.1)	
Family hist. NCDs** (%)			
Yes	14 (73.7)	21 (80.8)	0.716
No	5 (26.3)	5 (19.2)	
FRS (%)**			
Low	1 (5.3)	4 (15.4)	0.425
Intermediate	6 (31.6)	4 (15.4)	
High	12 (63.2)	18 (69.2)	

Source: CARDIONUTRI project data (2012/2013).

Table 2. Demographic, clinical and anthropometric characteristics of the Cardionutri participants, according to ω-3 + statins and statin only intervention at baseline. São Paulo, 2019. (Continued)

Variables*	w-3 + statins (n=19)	Statins (n=26)	p
Physical activity	7.4 (± 1.2)	7.2 (± 1.2)	0.679
BMI** (Kg/m²)	28.2 (± 4.4)	29.9 (4.8)	0.738
Nutritional status			
Underweight	0 (0.0)	0 (0.0)	0.973
Eutrophic	6 (31.6)	8 (30.8)	
Overweight	6 (31.6)	7 (26.9)	
Obesity	7 (36.8)	11 (42.3)	
WC** (cm)	96.0 (± 9.9)	98.9 (± 13.2)	0.660
WC classification (cm) (%)			
Normal	3 (15.8)	4 (15.4)	0.290
High	1 (5.3)	6 (23.1)	
Very high	15 (78.9)	16 (61.5)	
BF** (%)	34.0 (± 11.6)	37.0 (± 11.1)	0.252
BF classification (%)			
Low	0 (0.0)	1 (3.8)	0.546
Normal	4 (21.1)	8 (30.8)	
High	15 (78.9)	17 (65.4)	
Calories (Kcal)	1474.5 (± 502.2)	1536.2 (576.0)	0.713

Source: CARDIONUTRI project data (2012/2013).

* Continuous variables are presented in means and standard deviations, and categorical variables, in number (n) and frequency (%). The analyses of the continuous variables were performed using Student's t-test or the Mann-Whitney test, while the Chi-squared or Fisher tests were used for the categorical variables (p<0.05).

** Educational level: EFI (incomplete primary education); EFC (complete primary school); EMI (incomplete secondary education); EMC (complete secondary education); ESI (incomplete higher education); ESC (complete higher education). SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Family hist. of NCDs: family history of chronic non-communicable diseases; FRS: Framingham Risk Score; BMI: Body Mass Index; WC: waist circumference; BF: body fat.

Table 3. Impact of treatment with ω-3 alone on selected outcome variables: TC (mg/dL), LDL-c (mg/dL), TG (mg/dL), HDL-c (mg/dL), HDL_{LARGE} (mg/dL), HDL_{SMALL} (mg/dL), LDL_{SMALL} and LDL_{LARGE} levels. São Paulo, 2019.

Control variables	TC (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	HDL _{LARGE} (mg/dL)	HDL _{SMALL} (mg/dL)	LDL _{SMALL} (mg/dL)	LDL _{LARGE} (mg/dL)
Kcal	0.005	0.003	-0.008	0.003*	0.001**	0,001*	-0.001	0,000
BMI	-0.324	-0.425	3.099*	-0.504*	-0.371*	-0,026	0.166	0,026
Afis	1.139	0.204	1.781	0.826**	0.65*	0,041	-0.073	-0,809
Age	0.047	0.031	-1.118*	0.195*	0.075**	0,071*	-0.127*	0,055
Gfem	-10.03**	-4.277	25.942*	-10.062*	-4.54*	-1,434*	5.413*	0,431
Whites	-3.939	-1.19	-12.825	-0.158	0.726	-0,379	-1.596	0,644
Smoker	-1.928	-7.62	19.912**	1.024	-1.496**	1,413*	-1.115	4,808*
Fundcompl_medincomp	-5.623	-12.13	14.933	3.902**	1.836	-1,035	0.847	-8,57*
Medcomp_supincomp	15.226**	11.181	15.618	0.714	-0.999	0,494	0.206	6,256**
Supcomp_pos	7.123	2.367	14.379	2.66	-0.582	1,218*	-3.2**	3,615
G_Adès	25.79	11.183	98.728*	2.66	2.132	-2,38	14.474*	7,759
Before								
Control	174.702	132.35	23.267	35.834	12.671	4,093	-1.616	45,074
Treated	173.812	134.321	5.893	37.029	13.189	4,860	-3.101	44,503
Diff (pre)	-0.89	1.971	-17.374	1.195	0.518	0,767	-1.485	-0,57
After								
Control	162.757	118.503	-5.464	43.128	15.898	4,922	-1796	45,824
Treated	152.535	115.956	-34.813	41.288	16.405	4,397	-3.309	42,417
Diff (post)	-10.222	-2.547	-29.349*	-1.84	0.508	-0,526	-1.513	-3,407
Diff-in-Diff	-9.331	-4.518	-11.975	-3.035	-0.011	-1,293	-0.028	-2,837
R2	0.13	0.11	0.21	0.38	0.35	0,17	0.15	0,08

Legend: *p<0.05; **p<0.1

Table 4. Impact of treatment with ω-3 plus statins on selected outcome variables: TC (mg/dL), LDL-c (mg/dL), TG (mg/dL), HDL-c (mg/dL), HDL_{LARGE} (mg/dL), HDL_{SMALL} (mg/dL), LDL_{SMALL} and LDL_{LARGE} levels. São Paulo, 2019.

Control variables	TC (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	HDL _{LARGE} (mg/dL)	HDL _{SMALL} (mg/dL)	LDL _{SMALL} (mg/dL)	LDL _{LARGE} (mg/dL)
Kcal	0.032*	0.02*	0.061*	-0.001	-0.001	0	0.01*	0.004
BMI	-0.637	-0.833	0.895	0.142	0.057	0.022	0.145	-0.383
Afis	1.111	-0.586	8.957	-0.385	0.647	-0.349	-0.263	-1.478
Age	0.531	0.354	-0.312	-0.116	-0.138	0.017	0.205	0.132
Gfem	-29.682*	-25.982*	35.672	-8.526*	-5.703*	0.762	-4.905	-9.132*
Whites	-18.528	-8.201	-37.072	-2.085	-2.462	0.406	-5.149	2.038
Smoker	15.048	19.137	-55.608	5.457**	5.707*	-2.498	4.687	9.949
Fundcompl_medincomp	-43.355*	-35.468*	-74.793*	4.469	2.929	0.292	-9.017*	-13.519*
Medcomp_supincomp	15.888	6.779	10.77	3.762	0.259	1.092	0.243	1.282
Supcomp_pos	-22.481	-26.345	-28.159	5.197	3.033	0.643	-6.843	-15.956*
G_Ades	-59.998*	-49.051*	-51.393	-0.654	2.736	-4.179*	-1.473	-13.588**
Before								
Control	210.383	175.79	57.277	47.613	15.427	10.336	-9.608	77.616
Treated	196.63	164.522	26.435	49.414	15.804	11.452	-19.104	71.911
Diff (pre)	-13.753	-11.268	-30.842	1.801	0.377	1.116	-9.497**	-5.705
After								
Control	212.055	174.348	36.812	51.871	17.537	11.169	-11.61	78.223
Treated	206.119	170.463	27.18	52.444	19.683	10.075	-15.746	76.345
Diff (post)	-5.937	-3.885	-9.632	0.573	2.145	-1.095**	-4.136	-1.878
Diff-in-Diff	7.817	7.383	21.21	-1.228	1.769	-2.211**	5.36	3.827
R ²	0.36	0.33	0.32	0.30	0.37	0.15	0.32	0.33

Legend: *p<0.05; **p<0.1.

APÊNDICE C – DETALHAMENTO DO PROJETO CARDIONUTRI

O Projeto CARDIONUTRI teve por objetivo avaliar os efeitos da suplementação com ômega-3, ômega-6 e ômega-9 em indivíduos adultos, cujas hipóteses seriam de que a suplementação com ômega-3 e ômega-9 modificaria positivamente os fatores de risco cardiovasculares clássicos (perfil lipídico, antropometria e composição corporal) e os marcadores cardiometabólicos e oxidativos emergentes (LDL eletronegativo, Lp-PLA2, PCR, NEFAs, tamanhos das partículas de LDL e de HDL), contribuindo para um perfil cardioprotetor em indivíduos saudáveis, além de que o consumo de ômega-6 teria ação neutra ou não significativa sobre os fatores de risco cardiovasculares clássicos e marcadores cardiometabólicos, bem como oxidativos emergentes.

Para isso, foi feito estudo clínico, randomizado, controlado e duplo-cego baseado em intervenção nutricional com seguimento de 2 meses, apresentando o seguinte delineamento:

- **Triagem:** identificação da população de estudo, entrega e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) e agendamento do início do estudo.
- **Momento basal (T0):** aplicação dos questionários socioeconômico, clínico, antropométrico, atividade física e consumo alimentar (ANEXO A), coleta de sangue e entrega do frasco contendo 100 cápsulas de medicamento e do livro do participante (1) (ANEXO A) para registro do consumo do medicamento ou de outras ocorrências (como cirurgias, divisão do suplemento com outras pessoas, esquecimento no consumo, sinais e sintomas adversos associados e número de cápsulas que sobraram até o dia da entrevista seguinte).
- **Momento 4 semanas (T4):** repetição de aplicação dos questionários clínico, antropométrico, atividade física, consumo alimentar e coleta de sangue. Devolução do frasco vazio ou com cápsulas restantes e do livro controle (1). Entrega de novo frasco contendo 100 cápsulas de medicamento e de livro

controle (2) para registro do consumo das cápsulas e de quaisquer outras ocorrências ligadas ao consumo ou ao estado de saúde do participante.

- **Momento 8 semanas (T8):** repetição de aplicação dos questionários clínico, antropométrico, atividade física, consumo alimentar e coleta de sangue. Devolução do frasco vazio ou com cápsulas restantes e do livro de controle (2).

Após as entrevistas, nos tempos T=0 e T=4, os participantes receberam frascos contendo 100 cápsulas de 1g de ômega-3, ômega-6 e ômega-9. Cada indivíduo foi orientado a consumir individualmente 3 cápsulas por dia: 1 cápsula no desjejum, 1 cápsula no almoço e 1 cápsula no jantar. No caso de esquecimento, eles foram orientados a tomarem a qualquer hora dentro do mesmo dia.

Também foi fornecido um diário onde o participante deveria registrar as intercorrências ocorridas durante o estudo, tais como:

1. Dividir o suplemento com outra pessoa;
2. Esquecer-se de consumir;
3. Sinais e sintomas adversos associados ao consumo;
4. Número de porções que sobraram até o dia da entrevista seguinte. Essas deverão ser trazidas na consulta seguinte e entregues no setor de Farmácia do HU, onde as cápsulas serão entregues e o excedente devolvido;
5. Formas de consumo (p. ex. puro ou adicionado a alimentos).

Em relação ao que se interessa no presente estudo, os suplementos usados no protocolo de intervenção tiveram as seguintes características:

1. Grupo w-3— Cápsulas de óleo de peixe contendo 37% de EPA e 23% de DHA.
2. Placebo— Cápsulas contendo óleo mineral

As cápsulas foram produzidas pela Indústria farmacêutica Realthy® Industries (Indaiatuba, Brasil) e os produtos finais envasados, lacrados e etiquetados de modo a garantir a não identificação das intervenções. Visando manter a randomização do estudo, optou-se pelo uso de cápsulas vermelhas aromatizadas com essência de limão. Essa estratégia teve por objetivo “mascarar” a cor e o aroma dos óleos.

Destaca-se que o uso de suplementos encapsulados foi escolhido devido à facilidade no controle e individualização da intervenção ao longo do estudo.

Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi calculado por meio do programa *Power Analysis Sample Size (NCSS Statistical Software, 2005)*. O poder estabelecido nos cálculos foi de 90% e α igual a 5%, resultando, originalmente, em uma amostra de 100 indivíduos por grupo de intervenção (w-3 e placebo).

Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos com idade entre 30 e 74 anos, com risco cardiovascular baixo, intermediário e alto segundo faixa de Escore de Risco de Framingham (ERF) que estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de atherosclerose clínica. Esse sistema de pontuação considera idade, pressão arterial sistólica, CT, HDL-c, estado de tabagismo e diabetes, conforme proposto por D'Agostino et al. (2008) para homens e por Mosca; Benjamin (2011) para mulheres.

Critérios de não inclusão

Não foram incluídos no estudo indivíduos que apresentaram evento cardiovascular prévio, portadores de doenças agudas ou crônicas graves, usuários de drogas ilícitas, alcoolistas, pessoas que fossem alérgicas e com alterações psiquiátricas não controladas, conforme avaliação clínica, e pessoas que

demonstraram restrição ao consumo de ômega-3. Também não fizeram parte do estudo: desnutridos, grávidas, lactantes ou participantes de outros protocolos de pesquisa.

Avaliação socioeconômica, demográfica e clínica

Um questionário previamente estruturado (ANEXO A) foi aplicado no período basal (T0), gerando informações relativas a: dados sócio-econômico, sexo, idade, raça, renda familiar e escolaridade. A avaliação clínica foi constituída pelas informações sobre a história clínica atual, Escore de Risco de Framingham (ERF), hábito tabagista, antecedentes para DCNT, uso de medicamentos, prática de atividade física, além de aferição da pressão arterial sistêmica através de esfigmomanômetro.

Avaliação bioquímica do metabolismo lipídico

Para as análises bioquímicas, foram coletadas amostras de sangue (20mL) após jejum de 12 horas, em tubos seco com gel de separação. Adicionou-se ao soro os seguintes inibidores de proteases: aprotinina (10 ug/ml), benzamidina (10 mM) e PMSF (5 mM) e o antioxidante BHT (100 mM). Todas as amostras foram aliquotadas de acordo com o número de análises, visando evitar sucessivas etapas de degelo e armazenadas a -80°C até o momento das análises.

Os valores de: colesterol total (CT) (mg/dL), LDL-c (mg/dL), HDL-c (mg/dL), triglicérides (mg/dL) foram utilizados para mensurar o efeito de cada tipo de tratamento. Por meio da aplicação manual de reagentes enzimáticos, foram analisadas as concentrações de CT e TG no plasma e colesterol na HDL por meio de kits comerciais Labtest® (Minas Gerais, Brasil). O conteúdo de colesterol associado à LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald (1972): $LDL-c = CT - HDLc - TG/5$. Essa fórmula foi aplicada para os indivíduos com $TG < 400\text{mg/dL}$.

Em relação aos tamanhos das lipoproteínas, foi utilizada a mesma amostra de sangue, porém foram utilizados métodos diferentes para quantificá-los. O tamanho

da partícula de HDL foi determinado através do método *Laser-Light-Scattering* padronizado por Lima e Maranhão (2004).

O tamanho da LDL foi determinado através do sistema Lipoprint. Esse sistema utiliza gel de poliacrilamida não desnaturante, linear (não gradiente), para separar e medir as frações e subfrações de lipoproteínas. O teste utiliza um corante lipofílico, que se liga ao colesterol nas partículas de lipoproteínas antes da eletroforese. Os géis, que passarem pela eletroforese, são escaneados para determinar a área relativa de cada subfração de lipoproteína, que é multiplicado pelo colesterol total da amostra, para calcular a quantidade de colesterol em cada subfração. Para realizar esse procedimento os tubos de gel são colocados dentro do rack, sendo acrescentado 25 μ L do soro ou plasma no tubo, adicionado 200 μ L da solução gel. A tampa é colocada sobre o gel e a amostra homogeneizada. Em seguida os tubos, contendo as amostras, são fotopolimerizados por trinta minutos. As lipoproteínas são, então, separadas no intervalo de 1h a 3mA. O gel é lavado e os tubos de gel, que passou pela eletroforese, é scaneado e a imagem digitalizada de modo a identificar cada subfração.

Avaliação antropométrica e do consumo alimentar

A massa corporal foi aferida com os indivíduos utilizando o mínimo de roupas, descalços, por meio de balança digital Toledo®, modelo 2096PP/2 (Toledo, São Paulo, Brasil) com limite de capacidade de 200Kg e precisão de 50g. A estatura foi medida por estadiômetro fixo Seca® (TBW, São Paulo, Brasil) com limite de 2,1m e precisão de 1mm. Os indivíduos foram posicionados eretos, descalços, com os pés paralelos, calcânhares, panturrilha, glúteos, ombros e cabeça encostados no estadiômetro (LOHMAN et al., 1988). Tais dados permitem o cálculo do IMC, definido como massa corporal em quilos dividido pela estatura em metros ao quadrado (Kg/m^2).

Usando uma fita métrica inelástica, flexível e com precisão 1mm (TBW, São Paulo, Brasil) foi obtida a medida da circunferência da cintura (CC), adotando-se como referencial anatômico o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. O

indivíduo foi orientado a permanecer com o abdômen relaxado, ficar em pé, manter os braços paralelos ao corpo e pés unidos.

A composição corporal foi feita pela impedância biolétrica (BIA). Para tanto, usou-se o aparelho *Bioelectrical Body Composition Analyser*®, modelo Quantum II (RJL Systems, Michigan, USA), no qual foi aplicada uma corrente de 425 μ A a uma frequência de 50KHz. As medidas foram tomadas do lado direito do corpo e o indivíduo foi orientado a permanecer deitado, com os braços em ângulo de 30° em relação ao seu corpo e as pernas sem contato entre si. Calçados e meias foram retirados e durante o teste o indivíduo permaneceu imóvel. Para a realização deste teste, os participantes foram orientados a permanecer em jejum nas 8 horas prévias e evitar o consumo de bebidas alcoólicas e a prática de atividade física pelo mesmo período, além de urinar antes da realização do exame. O equipamento apresenta individualmente os valores brutos de resistência (R), reactância (Xc) e ângulo de fase (°).

O cálculo do percentual de gordura corporal (%GC) foi realizado pelo programa *Cyprus*, versão 2.5 – *Body Composition Analysis System* (RJL System®, Detroit, USA), considerando sexo, idade, massa corporal, estatura, nível de atividade física, resistência e reactância.

Também foi realizada a avaliação do consumo alimentar por meio de dois recordatórios de 24horas (R24) que foram aplicados no momento basal (T0) e ao término do estudo (T8), em dias alternados (um durante a semana e um dia no final de semana), para contemplar variações diárias inter e intra-indivíduos e melhor descrever o hábito alimentar dos participantes (ANEXO A).

Foi utilizado um formulário padrão e o seu preenchimento foi baseado no método *multiple pass* (JOHNSON et al., 1996; GUENTHER et al., 1998). Esse método consiste em três elementos: listagem rápida dos alimentos, descrição detalhada e revisão. Baseado nessa técnica foi possível definir e quantificar todos os alimentos consumidos nas últimas 24 horas. Com o objetivo de reduzir viés de informação, foi utilizado o registro fotográfico alimentar contendo modelos de utensílios com medidas caseiras e porções de alimentos (ZABOTTO et al., 1996).

Para esta etapa, todos os pesquisadores de campo receberam treinamento para aplicação do inquérito alimentar (ANEXOA).

No presente trabalho, será usada apenas a informação referente à energia dos alimentos consumidos a qual foi analisada pelo Programa *Food Processor* (ESHA Research, 2012). Os R24h que apresentaram valores de ingestão energética menor que 500 ou superior a 5000kcal/d foram excluídos do estudo por falta de sensibilidade do método de inquérito nutricional ou por representarem valores de consumo considerados *outliers*.

A variabilidade intrapessoal foi corrigida pelo programa *Multiple Source Method* (MSM) (Department of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition Postdam-Rehbrücke, versão 1.0.1, 2011), que produz uma estimativa do consumo habitual de cada nutriente e utiliza a metodologia proposta por Nusser et al. (1996).

Avaliação da Atividade Física Habitual

Foi aplicado um questionário para avaliar a atividade física habitual em momento de intervenção e de acordo com as respostas foi calculado o escore total de atividade física como o preconizado pelo estudo de Baecke (1982) apresentado no estudo de Florindo; Latorre (2003) (ANEXO A). Sua interpretação indica que quanto mais próximo de 100 escore estiver, o indivíduo é mais ativo.

Referências citadas nesse detalhamento – Projeto CARDIONUTRI

D'AGOSTINO, Ralph B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. **Circulation**. v. 117, n. 6, p. 743-753, jan. 2008.

FLORINDO, Alex Antonio; LATORRE, Maria do Rosário Dias de Oliveira. Validação e reprodutibilidade do Questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 9, n. 3, p. 121-128, maio-jun. 2003.

FRIEDEWALD, William T.; LEVY, Robert I.; FREDRICKSON, Donald S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**. v. 18, n. 6, p. 499-502, jun. 1972.

MOSCA, Lori et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: A Guideline from the American Heart Association. **Circulation**. v. 123, n. 11, p. 1243-1262, feb. 2011.

GUENTHER, Patricia M.; CLAVELAND, Linda E.; INGWERSEN, Linda A. Questionnaire development and data collection procedures. In: **Design and operation: the continuing survey of food intake by individuals and the diet and health knowledge survey**. U.S.: 1994-1996. Chapter 4, p. 43-63.

JOHNSON, Rachel K.; DRISCOLL, Patricia; GORAN, Michael I. Comparasion of multiple-apss 24-hour recall estimatesof energy intake with total enrgy expenditure determined by doubly labeled water method in young children. **Journal of the Academy Nutrition and Dietetics**. v. 96, n. 11, p. 1140-1144, nov. 1996.

LIMA, Emerson S.; MARANHAO, Raul C. Rapid, simple laser-light-scattering method for HDL particle sizing in whole plasma. **Clinical Chemistry**. v. 50, p.1086-1088, may. 2004.

NUSSER, Sarah M.; CARRIGUIRY, Alicia L. FULLER, Wayne A. A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distributions. **Journal of the American Statistical Association**. v. 91, n. 436, p. 1440-1449, nov. 1996.

ZABOTTO, Claudia Botelho et al. **Registro fotográfico para inquéritos dietéticos – utensílios e porções**. Goiânia: Nepa – UNICAMP, 1996. 74p.

APÊNDICE D – TABELAS DOS RESULTADOS DOS MODELOS ESTATÍSTICOS DE DIFERENÇAS EM DIFERENÇAS COM AS VARIÁVEIS DE CONFUSÃO

A. Efetividade do tratamento com w-3 comparado ao placebo

Tabela Suplementar 1. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de CT (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,005	0,005	1,038	0,300
IMC	-0,324	0,442	-0,734	0,464
Afis	1,139	1,852	0,615	0,539
Idade	0,047	0,255	0,185	0,853
Sfem	-10,030	5,237	-1,915	0,057
Brancos	-3,939	5,435	-0,725	0,469
Fumante	-1,928	5,745	-0,336	0,737
Fundcompl_medincomp	-5,623	10,947	-0,514	0,608
Medcomp_supincomp	15,226	7,767	1,960	0,051
Supcomp_pos	7,123	7,932	0,898	0,370
G_Ades	25,790	35,351	0,730	0,466
Variável dependente	CT (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	174,702			
Tratado	173,812			
Diff (pré)	-0,890	7,019	-0,13	0,899
Depois				
Controle	162,757			
Tratado	152,535			
Diff (pós)	-10,222	7,384	1,38	0,168
Diff-in-Diff	-9,331	9,868	0,95	0,345

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2=0,13$).

Tabela Suplementar 2. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de LDL-c (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,003	0,004	0,784	0,434
IMC	-0,425	0,396	-1,073	0,284
Afis	0,204	1,693	0,120	0,904
Idade	0,031	0,240	0,131	0,896
Sfem	-4,277	4,776	-0,896	0,372
Brancos	-1,190	5,085	-0,234	0,815
Fumante	-7,620	5,691	-1,339	0,182
Fundcompl_medincomp	-12,130	10,651	-1,139	0,256
Medcomp_supincomp	11,181	7,426	1,506	0,134
Supcomp_pos	2,367	7,595	0,312	0,756
G_Ades	11,183	32,765	0,341	0,733
Variável dependente	LDL-c (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	132,350			
Tratado	134,321			
Diff (pré)	1,971	6,376	0,31	0,757
Depois				
Controle	118,503			
Tratado	115,956			
Diff (pós)	-2,547	7,160	0,36	0,722
Diff-in-Diff	-4,518	9,262	0,49	0,626

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2 = 0,11$).

Tabela Suplementar 3. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de TG (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	-0,008	0,010	-0,874	0,383
IMC	3,099	0,869	3,567	0,000
Afis	1,781	3,350	0,532	0,596
Idade	-1,118	0,512	-2,183	0,030
Sfem	25,942	10,139	2,559	0,011
Brancos	-12,825	11,659	-1,100	0,273
Fumante	19,912	11,040	1,804	0,073
Fundcompl_medincomp	14,933	20,501	0,728	0,467
Medcomp_supincomp	15,618	11,165	1,399	0,163
Supcomp_pos	14,379	12,345	1,165	0,245
G_Ades	98,728	47,895	2,061	0,040
Variável dependente	TG (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	23,267			
Tratado	5,893			
Diff (pré)	-17,374	14,878	-1,17	0,244
Depois				
Controle	-5,464			
Tratado	-34,813			
Diff (pós)	-29,349	10,681	2,75	0,002*
Diff-in-Diff	-11,975	18,015	0,66	0,507

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2 = 0,21$); * $p < 0,01$.

Tabela Suplementar 4. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de HDL-c (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,003	0,001	3,061	0,002
IMC	-0,504	0,111	-4,524	0,000
Afis	0,826	0,444	1,862	0,064
Idade	0,195	0,078	2,498	0,013
Sfem	-10,062	1,153	-8,723	0,000
Brancos	-0,158	1,311	0,120	0,904
Fumante	1,024	1,376	0,744	0,458
Fundcompl_medincomp	3,902	2,192	1,780	0,076
Medcomp_supincomp	0,714	1,588	0,450	0,653
Supcomp_pos	2,660	1,819	1,462	0,145
G_Ades	2,660	1,819	1,462	0,641
Variável dependente	HDL-c (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	35,834			
Tratado	37,029			
Diff (pré)	1,195	1,668	0,72	0,475
Depois				
Controle	43,128			
Tratado	41,288			
Diff (pós)	-1,840	1,750	1,05	0,294
Diff-in-Diff	-3,035	2,377	1,28	0,203

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2 = 0,38$)

Tabela Suplementar 5. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de HDL_{GRANDE} (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,001	0,001	1,754	0,081
IMC	-0,371	0,064	-5,779	0,000
Afis	0,650	0,300	2,164	0,032
Idade	0,075	0,041	1,851	0,066
Sfem	-4,540	0,670	-6,780	0,000
Brancos	0,726	0,728	0,997	0,320
Fumante	-1,496	0,797	-1,877	0,062
Fundcompl_medincomp	1,836	1,687	1,088	0,278
Medcomp_supincomp	-0,999	0,884	-1,130	0,260
Supcomp_pos	-0,582	0,984	-0,591	0,555
G_Ades	2,132	3,496	0,610	0,543
Variável dependente	HDL _{GRANDE} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	12,671			
Tratado	13,189			
Diff (pré)	0,518	0,877	0,59	0,555
Depois				
Controle	15,898			
Tratado	16,405			
Diff (pós)	0,508	1,125	0,45	0,652
Diff-in-Diff	-0,011	1,430	0,01	0,994

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2 = 0,35$).

Tabela Suplementar 6. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de HDL_{PEQUENA} (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,001	0,000	2,633	0,009
IMC	-0,026	0,039	-0,662	0,509
Afis	0,041	0,151	0,270	0,787
Idade	0,071	0,024	2,969	0,003
Sfem	-1,434	0,429	-3,344	0,001
Brancos	-0,379	0,505	-0,750	0,454
Fumante	1,413	0,520	2,719	0,007
Fundcompl_medincomp	-1,035	0,901	-1,149	0,252
Medcomp_supincomp	0,494	0,607	0,814	0,416
Supcomp_pos	1,218	0,669	1,819	0,070
G_Ades	-2,380	1,576	-1,510	0,133
Variável dependente	HDL _{PEQUENA} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	4,093			
Tratado	4,860			
Diff (pré)	0,767	3,030	1,31	0,191
Depois				
Controle	4,922			
Tratado	4,397			
Diff (pós)	-0,526	3,001	0,98	0,330
Diff-in-Diff	-1,293	0,788	1,33	0,186

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI ($R^2 = 0,17$).

Tabela Suplementar 7. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de LDL_{PEQUENA} (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	T	p-valor
Kcal	-0,001	0,001	-0,622	0,535
IMC	0,166	0,114	1,456	0,147
Afis	-0,073	0,535	-0,136	0,892
Idade	-0,127	0,063	-2,013	0,045
Sfem	5,413	1,687	3,209	0,002
Brancos	-1,596	1,591	-1,003	0,317
Fumante	-1,115	1,156	-0,965	0,336
Fundcompl_medincomp	0,847	2,919	0,290	0,772
Medcomp_supincomp	0,206	1,655	0,125	0,901
Supcomp_pos	-3,200	1,765	-1,813	0,071
G_Ades	14,474	5,166	2,802	0,006
Variável dependente	LDL _{PEQUENA} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	-1,616			
Tratado	-3,101			
Diff (pré)	-1,485	1,711	-0,87	0,386
Depois				
Controle	-1,796			
Tratado	-3,309			
Diff (pós)	-1,513	1,761	0,86	0,391
Diff-in-Diff	-0,028	2,486	0,01	0,991

Tabela Suplementar 8. Impacto da suplementação com w-3 sobre os níveis de LDL_{GRANDE} (mg/dL) comparado ao placebo. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,000	0,002	0,071	0,943
IMC	0,026	0,188	0,137	0,891
Afis	-0,809	0,833	-0,971	0,333
Idade	0,055	0,102	0,534	0,594
Sfem	0,431	2,013	0,214	0,831
Brancos	0,644	2,133	0,302	0,763
Fumante	4,808	2,336	2,058	0,041
Fundcompl_medincomp	-8,570	4,702	-1,823	0,070
Medcomp_supincomp	6,256	3,260	1,919	0,056
Supcomp_pos	3,615	3,180	1,137	0,275
G_Ades	7,759	11,438	0,678	0,498
Variável dependente	LDL _{GRANDE} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	45,074			
Tratado	44,503			
Diff (pré)	-0,570	3,091	-0,18	0,854
Depois				
Controle	45,824			
Tratado	42,417			
Diff (pós)	-3,407	2,976	1,14	0,254
Diff-in-Diff	-2,837	4,126	0,69	0,492

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2 = 0,08$).

B. Efetividade do tratamento com w-3+estatinas comparado às estatinas isoladas

Tabela Suplementar 9. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de CT (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,032	0,010	3,122	0,003
IMC	-0,637	1,232	-0,517	0,607
Afis	1,111	4,769	0,233	0,817
Idade	0,531	0,780	0,680	0,499
Sfem	-29,682	10,958	-2,709	0,009
Brancos	-18,528	18,128	-1,022	0,311
Fumante	15,048	29,958	0,502	0,617
Fundcompl_medincomp	-43,355	12,930	-3,353	0,001
Medcomp_supincomp	15,888	13,279	1,197	0,236
Supcomp_pos	-22,481	18,746	-1,199	0,235
G_Ades	-59,998	24,136	-2,486	0,016
Variável dependente	CT (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	210,383			
Tratado	196,630			
Diff (pré)	-13,753	13,056	-1,05	0,296
Depois				
Controle	212,055			
Tratado	206,119			
Diff (pós)	-5,937	14,199	0,42	0,677
Diff-in-Diff	7,817	18,587	0,42	0,676

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2 = 0,36$).

Tabela Suplementar 10. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de LDL-c (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,020	0,009	2,189	0,032
IMC	-0,833	1,209	-0,689	0,493
Afis	-0,586	4,575	-0,128	0,898
Idade	0,354	0,718	0,493	0,624
Sfem	-25,982	9,069	-2,865	0,006
Brancos	-8,201	17,822	-0,460	0,647
Fumante	19,137	22,651	0,845	0,402
Fundcompl_medincomp	-35,468	11,801	-3,006	0,004
Medcomp_supincomp	6,779	13,261	0,511	0,611
Supcomp_pos	-26,345	16,358	-1,611	0,113
G_Ades	-49,051	23,989	-2,045	0,045
Variável dependente	LDL-c (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	175,790			
Tratado	164,522			
Diff (pré)	-11,268	12,053	-0,93	0,354
Depois				
Controle	174,348			
Tratado	170,463			
Diff (pós)	-3,885	13,365	0,29	0,772
Diff-in-Diff	7,383	17,068	0,43	0,667

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2 = 0,33$).

Tabela Suplementar 11. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de TG (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,061	0,016	3,832	0,000
IMC	0,895	1,923	0,465	0,644
Afis	8,957	6,890	1,300	0,199
Idade	-0,312	1,810	-0,172	0,864
Sfem	35,672	23,843	1,496	0,140
Brancos	-37,072	25,916	-1,430	0,158
Fumante	-55,608	49,335	-1,127	0,264
Fundcompl_medincomp	-74,793	21,671	-3,451	0,001
Medcomp_supincomp	10,770	26,964	0,399	0,691
Supcomp_pos	-28,159	41,427	-0,680	0,499
G_Ades	-51,393	44,964	-1,143	0,258
Variável dependente	TG (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	57,277			
Tratado	26,435			
Diff (pré)	-30,842	23,298	-1,32	0,191
Depois				
Controle	36,812			
Tratado	27,180			
Diff (pós)	-9,632	18,746	0,51	0,609
Diff-in-Diff	21,210	29,692	0,71	0,478

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2=0,32$).

Tabela Suplementar 12. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de HDL-c (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	-0,001	0,002	-0,512	0,611
IMC	0,142	0,227	0,623	0,535
Afis	-0,385	1,207	-0,319	0,751
Idade	-0,116	0,170	-0,685	0,496
Sfem	-8,526	2,526	-3,375	0,001
Brancos	-2,085	3,073	-0,678	0,500
Fumante	5,457	3,211	1,699	0,094
Fundcompl_medincomp	4,469	3,462	1,291	0,202
Medcomp_supincomp	3,762	2,906	1,295	0,200
Supcomp_pos	5,197	3,364	1,545	0,128
G_Ades	-0,654	5,507	-0,119	0,906
Variável dependente	HDL-c (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	47,613			
Tratado	49,414			
Diff (pré)	1,801	2,944	0,61	0,543
Depois				
Controle	51,871			
Tratado	52,444			
Diff (pós)	0,573	2,860	0,20	0,842
Diff-in-Diff	-1,228	3,834	0,32	0,750

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2=0,30$).

Tabela Suplementar 13. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de HDL_{PEQUENA} (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	-0,001	0,001	-0,938	0,352
IMC	0,057	0,158	0,360	0,720
Afis	0,647	0,698	0,927	0,358
Idade	-0,138	0,113	-1,226	0,225
Sfem	-5,703	1,600	-3,565	0,001
Brancos	-2,462	1,876	-1,313	0,194
Fumante	5,707	2,430	2,349	0,022
Fundcompl_medincomp	2,929	1,977	1,481	0,144
Medcomp_supincomp	0,259	1,746	0,149	0,882
Supcomp_pos	3,033	2,331	1,301	0,198
G_Ades	2,736	2,784	0,983	0,330
Variável dependente	HDL _{GRANDE} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	15,427			
Tratado	15,804			
Diff (pré)	0,377	1,591	0,24	0,814
Depois				
Controle	17,537			
Tratado	19,683			
Diff (pós)	2,145	1,950	1,09	0,278
Diff-in-Diff	1,769	2,492	0,71	0,481

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2=0,37$).

Tabela Suplementar 14. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de HDL_{PEQUENA} (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,000	0,001	0,325	0,746
IMC	0,022	0,086	0,260	0,795
Afis	-0,349	0,268	-1,302	0,198
Idade	0,017	0,058	0,286	0,776
Sfem	0,762	0,718	1,060	0,293
Brancos	0,406	1,154	0,352	0,726
Fumante	-2,498	1,716	-1,455	0,151
Fundcompl_medincomp	0,292	0,793	0,368	0,714
Medcomp_supincomp	1,092	0,746	1,464	0,148
Supcomp_pos	0,643	1,011	0,636	0,527
G_Ades	-4,179	1,898	-2,202	0,031
Variável dependente	HDL _{PEQUENA} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	10,336			
Tratado	11,452			
Diff (pré)	1,116	1,135	0,98	0,329
Depois				
Controle	11,169			
Tratado	10,075			
Diff (pós)	-1,095	0,616	1,78	0,080*
Diff-in-Diff	-2,211	1,195	1,85	0,069*

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2=0,15$); * $p<0,10$.

Tabela Suplementar 15. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de LDL_{GRANDE} (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,010	0,003	3,587	0,001
IMC	0,145	0,290	0,500	0,619
Afis	-0,263	0,724	-0,363	0,718
Idade	0,205	0,223	0,920	0,361
Sfem	-4,905	3,102	-1,581	0,119
Brancos	-5,149	3,794	-1,357	0,180
Fumante	4,687	5,399	0,868	0,389
Fundcompl_medincomp	-9,017	3,101	-2,908	0,005
Medcomp_supincomp	0,243	3,292	0,074	0,942
Supcomp_pos	-6,843	5,341	-1,281	0,205
G_Ades	-1,473	4,937	0,298	0,767
Variável dependente	LDL _{PEQUENA} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	-9,608			
Tratado	-19,104			
Diff (pré)	-9,497	3,316	-2,86	0,006*
Depois				
Controle	-11,610			
Tratado	-15,746			
Diff (pós)	-4,136	3,857	1,07	0,288
Diff-in-Diff	5,360	4,592	1,17	0,248

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2=0,32$); * $p<0,01$.

Tabela Suplementar 16. Impacto da suplementação com w-3+estatinas sobre os níveis de LDL_{GRANDE} (mg/dL) comparado às estatinas sozinhas. Coeficientes e covariadas do modelo de Diferenças em Diferenças para cada covariada. São Paulo, 2019.

Variáveis de controle	Coeficientes	Erro padrão	t	p-valor
Kcal	0,004	0,005	0,847	0,400
IMC	-0,383	0,575	-0,665	0,508
Afis	-1,478	1,707	-0,866	0,390
Idade	0,132	0,415	0,318	0,752
Sfem	-9,132	3,217	-2,839	0,006
Brancos	2,038	9,791	0,208	0,836
Fumante	9,949	8,624	1,154	0,253
Fundcompl_medincomp	-13,519	4,890	-2,765	0,008
Medcomp_supincomp	1,282	6,665	0,192	0,848
Supcomp_pos	-15,956	6,675	-2,390	0,020
G_Ades	-13,588	7,510	-1,809	0,075
Variável dependente	LDL _{GRANDE} (mg/dL)	Erro padrão	t	p-valor
Antes				
Controle	77,616			
Tratado	71,911			
Diff (pré)	-5,705	4,693	-1,22	0,229
Depois				
Controle	78,223			
Tratado	76,345			
Diff (pós)	-1,878	6,102	0,31	0,759
Diff-in-Diff	3,827	7,294	0,52	0,602

Fonte: Dados projeto CARDIONUTRI (2012/2013) ($R^2=0,33$).

ANEXO A – DOCUMENTOS UTILIZADOS NO PROJETO CARDIONUTRI



São Paulo, 6 de agosto de 2011.

Pesquisa

Dra. Nagla Raquel Felicidade D'Oniseck

Setor de Nutrição e Dietética do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PROJETO: Projeto de Pesquisa "Propriedades bioquímicas da LDL e da HDL marcadas e informáticas e seletivas podem ser moduladas pelo consumo de suco de manga? e como esse efeito pode ser cardiovasculares intermediários?" - Pesquisador(a) responsável: Dra. Nagla Raquel Felicidade D'Oniseck - Co-Autor(es): Dr. Antônio Lacerda, Dr. Mayara Alzilé Gildemund, Dra. Sayuri Miyamoto, Dr. Rani Pavlakovic Almeida, Dra. Débora Cattaneo Abdalla, Dr. Rodrigo Diaz Olmos, Marlene Nóbrega Abdalla, Adriene Bento Marangoni, Caroline Pappone, Cláudia Azevedo Sohlhart - Registro CEP-UNESP: 119611 - SISNEP UVAE: 29636237-198-11.

Precatória Setorial

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 6 de agosto de 2011, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como APROVADO, bem como o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Enfim, consta que este documento elaborar e apresentar à este Comitê, relatório anual (parcial ou final), em função da duração da pesquisa, de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde, Inciso IV, §, letra "e".

O prazo de relatório está previsto para 5 de agosto de 2012.

Atenciosamente,



*Dra. Marlene Nóbrega
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP*



COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP
Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/228/11

1 de julho de 2011.

Prezada pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa nº. 2264, intitulado "PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA LDL E DA HDL, MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS E OXIDATIVOS PODEM SER MODULADOS PELO CONSUMO DE ÔMEGA-3, ÔMEGA-6 E ÔMEGA-9 EM INDIVÍDUOS COM RISCO CARDIOVASCULAR INTERMEDIÁRIO?", do grupo III, sob responsabilidade da pesquisadora Nágila Raquel Teixeira Damasceno, considerando o APROVADO "AD REFERENDUM".

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a):
 1) Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2) Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; 3) Comunicar formalmente a este Comitê quando houver o encerramento da pesquisa; 4) Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5) Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Tit. Claudio Leone
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.^a Sr.^a

Prof.^a Dr.^a Nágila Raquel Teixeira Damasceno
 Departamento de Nutrição
 Faculdade de Saúde Pública/USP



COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/01/16

03 de fevereiro de 2016.

Prezada Pesquisadora

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, analisou em sua 8ª/15 Sessão Ordinária, em 11/12/15, de acordo com a Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o ADENDO (inclusão de novas análises biológicas), ao protocolo de pesquisa n.º 2264, intitulado "Propriedades físico-químicas da LDL e da HDL, marcadores cardiolmetabólicos e oxidativos podem ser modulados pelo consumo de ômega-3, ômega-6 e ômega-9 em indivíduos com risco cardiovasculares internedário?", sob responsabilidade da pesquisadora Nágila Raquel Teixeira Damasceno, considerando-o APROVADO.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 466/12, são deveres da(s) pesquisadora(s): 1) Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2) Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CUEP, no caso eventual auditoria; 3) Comunicar formalmente a este Comitê por ocasião do encerramento da pesquisa; 4) Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5) Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente

Prof.ª Tit. Maria Regina Alves Cardoso
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.º Sc.º
Nágila Raquel Teixeira Damasceno
Departamento de Nutrição da FSP/USP

Universidade de São Paulo

Faculdade de Saúde Pública e Hospital Universitário

Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **Propriedades físico-químicas da LDL e da HDL, marcadores cardiometaabólicos e oxidativos podem ser modulados pelo consumo de ômega-3, ômega-6 e ômega-9 em indivíduos com risco cardiovascular intermediário?**

O motivo que nos leva a estudar esses pacientes é o fato de que as doenças do coração e das veias são um dos principais problemas de Saúde Pública no mundo, sendo provável que os hábitos alimentares mudem a ocorrência dessas doenças. A pesquisa se justifica pela necessidade de avaliar o efeito do consumo de diferentes tipos de gordura sobre os fatores de risco (colesterol alto, pressão e outros parâmetros clínicos e laboratoriais). Portanto, o objetivo desse projeto é avaliar o efeito do consumo de cápsulas de ômega-3, ômega-6 ou ômega-9 sobre fatores de risco cardíacos de indivíduos sob atendimento ambulatorial. O procedimento de coleta de material será de seguirem fuma: será coletada uma amostra de sangue e também serão aplicados questionários para avaliar seu nível socioeconômico, clínico, nível de atividade física habitual e sua dieta. Esses questionários serão aplicados em três momentos (Basal, 4 semanas e 8 semanas). Após a coleta dos dados basais, cada indivíduo será incluído aleatoriamente num dos quatro grupos de intervenção (Ômega-3, Ômega-6, Ômega-9, Placebo).

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Existem desconfortos e riscos mínimos que envolvem mudanças no hábito, coceira e eventualmente pequeno aumento no tempo necessário para parar um sangramento. Além disso, pequenas manchas no local de punção, relacionada a coleta de sangue. Entretanto, esses desconfortos se justificam pelo benefício que essa pesquisa trará se identificarmos o papel desses ácidos graxos nos fatores de risco para doença do coração. O risco com a intervenção é considerado mínimo, pois as gorduras a serem fornecidas já fazem parte do的习惯 alimentar da população brasileira. Além da disponibilização de meios de contato 24h com a equipe de pesquisadores, ao término do estudo, você receberá os resultados de todos os exames, assim como será oferecida orientação nutricional verbal e documentada de modo a permitir que você incorpore a melhor intervenção ao seu hábito alimentar.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: Em caso de algum efeito adverso a sua saúde, os pesquisadores devem ser avisados imediatamente e esses darão orientação e assistência clínica e nutricional a você.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões éticos de sigilo. Os resultados dos exames clínicos e laboratoriais não serão revelados. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você.

RESSARCIMENTO: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será oferecida nenhuma compensação financeira adicional. Os eventuais gastos com transporte serão resarcidos a você e ao término de cada etapa será oferecido gratuitamente um lanche, pois em todos os dias de coleta você precisará vir ao hospital em jejum.

DECLARAÇÃO DA(O) PARTICIPANTE: Eu, _____, CPF nº _____, fui informada(o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações ou desistir de participar desta pesquisa se assim o desejar. A professora coordenadora do estudo Profa. Dra. Nagila Raquel Teixeira Damasceno ou um dos membros da equipe certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar qualquer membro da equipe ou a coordenadora do estudo Profa. Dra. Nagila Raquel Teixeira Damasceno nos telefones (11) 3061-7665, 3091 9538, ou entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública (telefones 3061 7779 ou 3061 7742) ou o Comitê de Ética do Hospital Universitário (telefones 3091 9457 3091 9479) da Universidade de São Paulo.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

**Formulário de Identificação e Avaliação Sócio-Econômica,
Cultural e de Saúde do Paciente**

<input type="checkbox"/> HU		REG:
<u>A0 Data:</u> / /		<u>A1 Retorno:</u> / /
		<u>A1.1 Retorno:</u> / /
<u>A2 Nome:</u>		<u>A3 Data de Nasc.:</u> / /
Endereço:		
<u>Bairro:</u>		<u>CEP:</u>
<u>Cidade:</u>		<u>Telefone Res:</u>
<u>Telefone Recado:</u>		<u>Telefone Celular:</u>
<u>A4 Sexo:</u> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<u>A5 Idade:</u>	<u>A6 ERF:</u>
<u>A7 Raça:</u> <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Indígena		
<u>A8 Estado Civil:</u> <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Outros		
<u>A9 Trabalha atualmente:</u> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Aposentado <input type="checkbox"/> Outros: _____		
<u>A10 Profissão:</u> _____		
<u>A11 Escolaridade:</u> <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Ensino Médio Completo <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental Incompleto <input type="checkbox"/> Ensino Superior Incompleto <input type="checkbox"/> Ensino Fundamental Completo <input type="checkbox"/> Ensino Superior Completo <input type="checkbox"/> Ensino Médio Incompleto <input type="checkbox"/> Outros: _____		
<u>A12 Quantas pessoas moram na sua casa?</u> _____		<u>A13 Quantas crianças?</u> _____
<u>A14 Renda média mensal:</u> <input type="checkbox"/> Menos que 1 SM <input type="checkbox"/> Entre 6 e 10 SM <input type="checkbox"/> Entre 1 e 5 SM <input type="checkbox"/> Mais que 10 SM		

<u>A15</u> Fumante: <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) SIM <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) NÃO
<u>A16</u> Consume bebida alcoólica: <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) SIM <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) NÃO
<u>A17</u> Tipos de bebidas alcoólicas mais consumidas: <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) Cerveja <u>3</u> (<input type="checkbox"/>) Cachaça <u>5</u> (<input type="checkbox"/>) Vinho tinto <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) Vinho branco <u>4</u> (<input type="checkbox"/>) Outras: _____
<u>A18</u> Frequência de Consumo: <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) Diário <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) Semanal: _____ <u>3</u> (<input type="checkbox"/>) Mensal: _____ <u>4</u> (<input type="checkbox"/>) Menos de 1x/mês
<u>A19</u> Quantidade de bebida alcoólica ingerida no intervalo acima?
<u>A20</u> Consumo de outros tipos de drogas: <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) SIM <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) NÃO
<u>A21</u> Qual(s):
<u>A22</u> Possui alguma doença? <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) SIM <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) NÃO
<u>A23</u> Qual doença:
<u>1</u> (<input type="checkbox"/>) Diabetes Mellitus <u>6</u> (<input type="checkbox"/>) Insuficiência Renal Crônica <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) Hipertensão Arterial <u>7</u> (<input type="checkbox"/>) Atresia Biliar <u>3</u> (<input type="checkbox"/>) Hipotiroidismo <u>8</u> (<input type="checkbox"/>) Doença Auto-Imune <u>4</u> (<input type="checkbox"/>) Doença Hepática <u>9</u> (<input type="checkbox"/>) Doença Coronariana <u>5</u> (<input type="checkbox"/>) Outras Qual(s)?
<u>A24</u> Diagnóstico Clínico de DAC ou equivalente: <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) SIM <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) NÃO
<u>A25</u> Qual diagnóstico:
<u>1</u> (<input type="checkbox"/>) História de Infarto do Miocárdio <u>7</u> (<input type="checkbox"/>) Revascularização do Miocárdio <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) Angina <u>8</u> (<input type="checkbox"/>) Angioplastia <u>3</u> (<input type="checkbox"/>) Alterações eletrocardiográficas isquêmicas <u>9</u> (<input type="checkbox"/>) Aterosclerose <u>4</u> (<input type="checkbox"/>) Doença Arterial Periférica <u>10</u> (<input type="checkbox"/>) Aneurisma de Aorta Abdominal <u>5</u> (<input type="checkbox"/>) Doença Arterial Carotídea (ataque isquêmico transitório ou Acidente Vascular Cerebral de origem carotídea ou obstrução da carótida >50%) <u>6</u> (<input type="checkbox"/>) Diabetes Mellitus <u>11</u> (<input type="checkbox"/>) Outros:
<u>A26</u> Fator de Risco para DAC: <u>1</u> (<input type="checkbox"/>) SIM <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) NÃO
<u>A27</u> Qual fator de risco:
<u>1</u> (<input type="checkbox"/>) HAS (140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivo) <u>2</u> (<input type="checkbox"/>) HDL baixo (< 40mg/ml) <u>3</u> (<input type="checkbox"/>) LDL alto (>160mg/ml) <u>4</u> (<input type="checkbox"/>) Colesterol Total (< 200mg/ml) <u>5</u> (<input type="checkbox"/>) Idade (45 anos, homens; 55 anos, mulheres) <u>6</u> (<input type="checkbox"/>) História Familiar de DAC em parente de 1º Grau (<55 anos, homens ou <65 anos, mulheres)

Parâmetros Bioquímicos, coletados do Prontuário:

Informações a serem coletadas no momento T=0

	Valor (T=0)	Data do Exame
CT	<u>A28</u>	<u>A29</u>
HDL	<u>A30</u>	<u>A31</u>
VLDL	<u>A32</u>	<u>A33</u>
LDL	<u>A34</u>	<u>A35</u>
TG	<u>A36</u>	<u>A37</u>
Glicemia	<u>A38</u>	<u>A39</u>
PAS	<u>A40</u>	<u>A41</u>
PAD	<u>A42</u>	<u>A43</u>

Avaliação clínica de seguimento:

Formulário a ser aplicado nos momentos: T0, T6 e T12

<u>A44</u> Fez algum tipo de cirurgia? <u>1() SIM</u> <u>2() NÃO</u>
<u>A45</u> Qual?
<u>A46</u> Quando?
<u>A47</u> Está usando algum Medicamento e/ou Vitaminas? <u>1() SIM</u> <u>2() NÃO</u>
<u>A48</u> Qual: <u>1()</u> Estatinas <u>4()</u> Ferro/Zinco <u>2()</u> Anti-hipertensivo <u>5()</u> Vitamina <u>3()</u> Outros
<u>A49</u> Qual(s)?
<u>A50</u> Freqüência:
<u>A51</u> Indicação:
<u>A52</u> Usa Hormônio/Anticoncepcional? <u>1() SIM</u> <u>2() NÃO</u>
<u>A53</u> Qual?
<u>A54</u> Suplementos com alimentar ou fitoterápico ? <u>1() SIM</u> <u>2() NÃO</u>
<u>A55</u> Qual?
<u>A56</u> Já receberam algum tipo de orientação Nutricional? <u>1() SIM</u> <u>2() NÃO</u>
<u>A57</u> Qual freqüência? <u>1()</u> Esporádica <u>2()</u> Mensal <u>3()</u> Trimestral <u>4()</u> Semestral <u>5()</u> Outras

Parâmetros Clínicos e Antropométricos, coletados pelo pesquisador:

	(T=0)			T=3M			T=6M		
	T0	T6	T12	T0	T6	T12	T0	T6	T12
<u>Altura</u>	<u>A58</u>			<u>A69</u>			<u>A80</u>		
<u>Peso</u>	<u>A59</u>			<u>A70</u>			<u>A81</u>		
<u>% MG/balan</u>	<u>A60</u>			<u>A71</u>			<u>A82</u>		
<u>IMC</u>	<u>A61</u>			<u>A72</u>			<u>A83</u>		
<u>CC</u>	<u>A62</u>			<u>A73</u>			<u>A84</u>		
<u>Resistência</u>	<u>A63</u>			<u>A74</u>			<u>A85</u>		
<u>Reactância</u>	<u>A64</u>			<u>A75</u>			<u>A86</u>		
<u>% MG (BIA)</u>	<u>A65</u>			<u>A76</u>			<u>A87</u>		
<u>%MM (BIA)</u>	<u>A66</u>			<u>A77</u>			<u>A88</u>		
<u>PAS</u>	<u>A67</u>			<u>A78</u>			<u>A89</u>		
<u>PAD</u>	<u>A68</u>			<u>A79</u>			<u>A90</u>		

Recordatório Alimentar de 24h

Formulário a ser aplicado nos momentos: T0, T6 e T12

NOME: _____

TEL: _____

ENTREVISTA: ___/___/___

DIA DA SEMANA: ()dom ()seg ()ter ()qua ()qui ()sex ()sáb

Horário e Local	Alimentos ou Preparações	Quantidade	Marca Comercial	OBS

Entrevistador: _____

Tempo da entrevista: _____

Questionário de Atividade Física Habitual
 Formulário a ser aplicado nos momentos: T0, T6 e T12

Nome: _____

REG: _____

Data: ____ / ____ / ____

Nos últimos doze meses:					
ATIVIDADE FÍSICA OCUPACIONAL					
1. Qual tem sido sua principal ocupação?	1	2	3	4	5
2. No trabalho o Sr(a) senta: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
3. No trabalho o Sr(a) fica em pé: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
4. No trabalho o Sr(a) anda: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
5. No trabalho o Sr(a) carrega carga pesada: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre	1	2	3	4	5
6. Após o trabalho o Sr(a) carrega carga pesada: muito freqüentemente / freqüent. / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1
7. No trabalho o Sr(a) sua: muito freqüentemente / freqüent. / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1
8. Em comparação com outros da sua idade, o Sr(a) pensa que seu trabalho é fisicamente: muito mais pesado / mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito mais leve	5	4	3	2	1
Escore de AFO					
EXERCÍCIO FÍSICO NO LAZER					
9. O Sr(a) pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: Sim / Não	1	2	3	4	5
9.1 Qual esporte ou exercício você pratica ou praticou mais freqüentemente?	1	2	3	4	5
9.2 Quantas horas por semana? <1 1-2 2-3 3-4 >4	1	2	3	4	5
9.3 Quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9 >9	1	2	3	4	5
9.4 Se você faz ou fez um segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?	1	2	3	4	5
9.5 Quantas horas por semana? <1 1<2 2<3 3-4 >4	1	2	3	4	5
9.6 Quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9 >9	1	2	3	4	5
9.7 Resultado Final da Questão 9	0	1	2	3	4
10. Em comparação com outros da sua idade o Sr(a) pensa que sua atividade física durante as horas de lazer é: muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor	5	4	3	2	1

11. Durante a horas de lazer o Sr(a) sua: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1
12. Durante as horas de lazer o Sr(a) pratica esporte ou exercício físico: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
Escore de EFL					
ATIVIDADE FÍSICA DE LAZER E LOCOMOÇÃO					
13. Durante as horas de lazer o Sr(a) vê televisão: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
14. Durante as horas de lazer o Sr(a) anda: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
15. Durante as horas de lazer o Sr(a) anda de bicicleta: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
16. Durante quantos minutos por dia o Sr(a) anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras? <5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45	1	2	3	4	5
Escore de ALL					
17. Somatória Total dos Pontos					
18. ESCORE TOTAL					

Fórmula para cálculo dos escores do questionário Baecke de Atividade Física Habitual (AFH)

O Escore Total de Atividade Física será calculado como o preconizado pelo estudo de Baecke, 1982¹.

- **Atividade Física Ocupacional (AFO)**

Cálculo da primeira questão referente ao tipo de ocupação: Intensidade (tipo de ocupação) = 1 para profissões com gasto energético leve, 3 para profissões com gasto energético moderado ou 5 para profissões com gasto energético vigoroso (determinada pela resposta do tipo de ocupação, o gasto energético da profissão deve ser conferido no compêndio de atividades físicas de Ainsworth, 2000).

$$\text{Escore de AFO} = \frac{\underline{Q1 + (6 - Q2) + Q3 + Q4 + Q5 + Q6 + Q7 + Q8}}{8}$$

- **Exercício Físico no Lazer (EFL)**

Cálculo da questão 9 referente à prática de esporte/exercício físicos:

- Intensidade (tipo de modalidade) = 0,76 para modalidades com gasto energético leve, 1,26 para modalidades com gasto energético moderado ou 1,76 para modalidades com gasto energético vigoroso (determinado pela resposta do tipo de modalidade, deve ser conferido no compêndio de atividades físicas de Ainsworth, 2000).

- Tempo (hora por semana) = 0,5 para menos de uma hora por semana, 1,5 entre maior que uma hora e menor que duas horas por semana, 2,5 para maior que duas horas e menor que três horas por semana, 3,5 para maior que três e até quatro horas por semana ou 4,5 para maior que quatro horas por semana (determinado pela resposta das horas por semana de prática).

- Proporção (meses por ano) = 0,04 para menor que um mês, 0,17 entre um a três meses, 0,42 entre quatro a seis meses, 0,67 entre sete e nove meses ou 0,92 para maior que nove meses (determinado pela resposta dos meses por ano de prática).

Para cálculo desta questão, os valores devem ser multiplicados e somados:

$$\text{Mod. 1 (intensidade} \times \text{tempo} \times \text{proporção}) + \text{Mod. 2 (intensidade} \times \text{tempo} \times \text{proporção})$$

Após o resultado deste cálculo, para o valor final, deverá ser estipulado um escore de 1 a 5 de acordo com critérios especificados abaixo:

0 (sem exercício físico) = 1 / entre 0,01 até < 4 = 2 / entre 4 até < 8 = 3 / entre 8 até < 12 = 4 / ≥ 12,00 = 5

O escore final de EFL deverá ser obtido de acordo com a fórmula abaixo:

$$\text{Escores de EFL} = \frac{\underline{Q9 + Q10 + Q11 + Q12}}{4}$$

- **Atividade Física de Lazer e Locomoção (ALL)**

O escore final de ALL deverá ser obtido de acordo com a fórmula abaixo:

$$\text{Escore de ALL} = \underline{(6 - Q13) + Q14 + Q15 + Q16}$$

¹FLORINDO AA, LATORRE MRDO. Validação e Reprodutibilidade do Questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. *Rev Bras Med Esporte* 2003; 9:121-8.

4

Escore total de atividade física (ET) = AFO + EFL + ALL

Livro do Participante

<p style="text-align: center;">UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO</p> <p style="text-align: center;">Faculdade de Saúde Pública Hospital Universitário Departamento de Nutrição Serviço de Nutrição e Dietética</p>  <p>Nome: _____ ID: _____ Pesquisador: _____</p> <p>SEMANA I Registrar as intercorrências oportuna à pesquisa. Preencha as questões abaixo:</p> <p>1. O Sr.(a) ingeriu o suplemento com outra pessoa? () Sim () Não Se sim, com quem? _____ Por qual motivo? _____</p> <p>2. Preencha a tabela abaixo:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">DIA / DATA</th> <th style="width: 30%;">CAPSULA 1^ª CAFÉ DA MANHÃ</th> <th style="width: 30%;">CAPSULA 2^ª ALMOÇO</th> <th style="width: 30%;">CAPSULA 3^ª JANTAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td></tr> <tr><td>2</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td></tr> <tr><td>3</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td></tr> <tr><td>4</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td></tr> <tr><td>5</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td></tr> <tr><td>6</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td></tr> <tr><td>7</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td><td>Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____</td></tr> </tbody> </table>	DIA / DATA	CAPSULA 1 ^ª CAFÉ DA MANHÃ	CAPSULA 2 ^ª ALMOÇO	CAPSULA 3 ^ª JANTAR	1	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	2	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	3	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	4	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	5	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	6	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	7	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	<p style="text-align: center;">DIÁRIO DO PARTICIPANTE</p> <p>Preença Si (s),</p> <p>O projeto CARDIONUTRI tem como objetivo avaliar o efeito do consumo de ómega-3, ómega-6, ómega-9 ou placebo sobre diversos parâmetros cardiológicos, ou seja, sobre variáveis relacionadas com o risco do seu coração. Portanto, sua colaboração por meio do uso correto das capsulas, comprometendo em todas as consultas e registro de todos os informes solicitados neste diário é fundamental para a validade dos resultados obtidos. Desde já, agradecemos seu participação e nos colocamos à disposição para esclarecer todas as dúvidas que possa surgir durante o desenvolvimento desse estudo. Lembramos que ao término do estudo, o participante receberá todos os resultados das suas exames.</p> <p style="text-align: center;">Período: Unidade de estudo</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; width: fit-content; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Data Início: _____ / _____ / _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Data final: _____ / _____ / _____</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">OBS: Não esqueça de trazer na próxima consulta e frasco e as cápsulas que sobraram.</p> <p style="text-align: center;">CONTATOS: Faculdade de Saúde Pública da USP - 3061 7865 Hospital Universitário da USP - 3091 9336 Pesquisadora Prof. Dra. Nágila Damasceno - 2369 8551 E-mail: cardionutri@gmail.com</p> <p style="text-align: center;">3. Sr.(a) apresentou algum dos sintomas abaixo?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">DIA</th> <th style="width: 20%;">AZIA</th> <th style="width: 20%;">VOMITO</th> <th style="width: 20%;">CASES</th> <th style="width: 20%;">DIARREIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>2</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>3</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>4</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>5</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>6</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>7</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">DIA</th> <th style="width: 30%;">CONSTITUIÇÃO</th> <th style="width: 20%;">COCEIRA</th> <th style="width: 20%;">SANGRAMENTO</th> <th style="width: 30%;">OUTROS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>2</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>3</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>4</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>5</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>6</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> <tr><td>7</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td><td>() S () N</td></tr> </tbody> </table>	Data Início: _____ / _____ / _____	Data final: _____ / _____ / _____	DIA	AZIA	VOMITO	CASES	DIARREIA	1	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	2	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	3	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	4	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	5	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	6	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	7	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	DIA	CONSTITUIÇÃO	COCEIRA	SANGRAMENTO	OUTROS	1	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	2	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	3	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	4	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	5	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	6	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N	7	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N
DIA / DATA	CAPSULA 1 ^ª CAFÉ DA MANHÃ	CAPSULA 2 ^ª ALMOÇO	CAPSULA 3 ^ª JANTAR																																																																																																																
1	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____																																																																																																																
2	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____																																																																																																																
3	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____																																																																																																																
4	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____																																																																																																																
5	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____																																																																																																																
6	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____																																																																																																																
7	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____	Se sim, horário _____ Se não, horário _____ Se não, motivo _____																																																																																																																
Data Início: _____ / _____ / _____																																																																																																																			
Data final: _____ / _____ / _____																																																																																																																			
DIA	AZIA	VOMITO	CASES	DIARREIA																																																																																																															
1	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
2	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
3	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
4	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
5	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
6	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
7	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
DIA	CONSTITUIÇÃO	COCEIRA	SANGRAMENTO	OUTROS																																																																																																															
1	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
2	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
3	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
4	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
5	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
6	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															
7	() S () N	() S () N	() S () N	() S () N																																																																																																															

Manual do Entrevistador

Para o sucesso da aplicação do método de inquérito alimentar escolhido, é preciso que o entrevistador atente-se a algumas questões, que serão descritas ao longo deste manual.

Apresentação inicial do entrevistador:

- É de extrema importância, antes da aplicação do inquérito alimentar, que o entrevistador se apresente, explicando os objetivos da entrevista e informando ao entrevistado a duração média da mesma.
- Esclarecer que todos os dados coletados são de ordem confidencial.
- Expor ao entrevistado o direito à não participação, sem qualquer prejuízo.

Considerações importantes:

- Os entrevistadores deverão estar treinados e com amplo conhecimento dos hábitos e costumes da comunidade em estudo, assim como dos alimentos e modo de prepará-los.
- Para auxiliar na quantificação do tamanho e volume das porções consumidas, será utilizado material de suporte com registros fotográficos.
- O entrevistador deverá estabelecer um canal de comunicação em que se obtenha a informação por meio de um diálogo agradável, uma vez que a qualidade da informação dependerá da memória e da cooperação do entrevistado.
- Respostas precisas e não tendenciosas exigem respeito e atitude neutra diante de hábitos e consumo de alimentos do entrevistado. Para tanto, o entrevistador deverá evitar expressar sentimentos de surpresa, tristeza ou decepção, o que poderia induzir o entrevistado a subestimar ou superestimar a quantidade de alimentos, dependendo da reação que ele observe.

Recordatório de 24 horas

Definição:

O Recordatório de 24 horas é um método de inquérito alimentar realizado mediante uma entrevista pessoal, na qual o entrevistado relata detalhadamente os alimentos consumidos no dia anterior, desde o primeiro alimento ingerido após acordar até a última refeição antes de dormir, incluindo os alimentos consumidos dentro e fora do domicílio.

Metodologia:

A aplicação do Recordatório de 24 horas deve obedecer a seguinte metodologia:

Passo 1: Pergunte ao indivíduo:

"O Sr(a) pode, por favor, me dizer tudo o que comeu ou bebeu ontem, desde o momento que acordou até antes de dormir, começando pelo primeiro alimento ou bebida consumida?".

Transcreva tudo o que for dito, sem preocupação com quantidade, por enquanto. Não interrompa a informante.

Passo 2: Pergunte o horário e local da refeição.

"O Sr(a) pode lembrar o horário (mais ou menos) e em que lugar?"

Anote os horários e o local referido.

Passo 3: Volte à descrição dos alimentos e pergunte as quantidades em medidas caseiras consumidas, de cada alimento ou preparação.

- a. No caso de alimentos como frutas, pães, biscoitos e ovos, pergunte quantas unidades foram consumidas. Exemplo: 1 fatia de pão de forma, 1 pão francês, 1 pão de queijo, 1 biscoito recheado, etc.
- b. Se possível, registre a marca comercial e variedade dos alimentos. Exemplo: banana nanica, prata, maçã.
- c. No caso de alimentos compostos, como por exemplo, café com leite, mingaus, vitaminas e sopas, pergunte os ingredientes, quantidades e medidas utilizadas na preparação.

- d. Para alimentos como carnes (vaca, frango, porco, peixe) utilize unidades como: fatia (pequena, média, grande), pedaço (pequeno, médio, grande), posta (pequena, média, grande).
- e. Registre se a preparação da carne foi frita, assada, à milanesa ou grelhada.
- f. No caso de verduras e legumes, pergunte os ingredientes da salada. Legumes (cenoura, abobrinha, berinjela, milho, etc); registre em colheres de sopa ou de servir e pergunte o tipo de preparação (cozidos ou refogados).
- g. Para preparações habituais como arroz, feijão e macarrão utilize as medidas caseiras de referência (colher de sopa, de servir, concha, pégador de macarrão).
- h. Certifique-se da presença ou não de temperos nas saladas, açúcar/ adoçante nas bebidas, manteiga/requeijão/outros no pão/biscoito/ou torrada e suas quantidades.
- i. Não faça perguntas tendenciosas. Exemplo: "Você tomou café da manhã? Você come pouco?".
- j. Ao longo da entrevista, lembre-se de perguntar se houve sobras e quantificá-las.

Revisão do recordatório:

Ao final da entrevista é importante que o entrevistador dê ao entrevistado a oportunidade para lembrar-se de algum alimento que porventura tenha consumido, mas esquecido de referir por ocasião da entrevista.

Por fim, é importante anotar o nome do entrevistador e quanto tempo durou a entrevista.

ANEXO B – FICHA DO ALUNO

16/03/2019

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Interunidades em Nutrição Humana Aplicada
Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

89131 - 5083486/2 - Cinthia Roman Monteiro di Giaimo

Email: cinthiamm@gmail.com (favor indicar um email usp.br o mais rápido possível)

Data de Nascimento: 19/01/1979

Cédula de Identidade: RG - 29.563.496-0 - SP

Local de Nascimento: Estado de São Paulo

Nacionalidade: Brasileira

Graduação: Nutricionista - Centro Universitário São Camilo - São Paulo - Brasil - 2000

Mestrado: Mestre em Nutrição Humana Aplicada - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2007

Curso: Doutorado

Programa: Nutrição Humana Aplicada (1)

Data de Matrícula: 07/07/2014

Início da Contagem de Prazo: 07/07/2014

Data Limite para o Depósito: 03/04/2019

Orientador: Prof(a). Dr(a). Denise Cavallini Cyrillo - 07/07/2014 até o presente. Email: dccyrill@usp.br

Co-orientador: Prof(a). Dr(a). Nágila Raquel Teixeira Damasceno - 24/06/2015 até o presente. Email: nagila@usp.br

Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 07/07/2014

Trancamento(s): 90 dias
Período de 07/10/2016 até 04/01/2017Licença(s) Maternidade: 180 dias
Período de 20/04/2017 até 16/10/2017

Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 23/03/2017

Data do Depósito do Trabalho:

Título do Trabalho:

Data Máxima para Aprovação da Banca:

Data de Aprovação da Banca:

Data Máxima para Defesa:

Data da Defesa:

Resultado da Defesa:

Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 07/07/2014
Trancado em 07/10/2016
Licença Maternidade em 20/04/2017

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 04/02/2019

Impresso em: 16/03/2019 19:40:59

16/03/2019

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Interunidades em Nutrição Humana Aplicada
Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

89131 - 5083486/2 - Clíntia Roman Monteiro di Gaimo

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Terminou	Carga Horária	Nota Final	Nota Recomendada	Matrícula	Concluída
EAE5876- 5/2	Economia da Alimentação e Nutrição (Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade - Universidade de São Paulo)	06/08/2014	05/12/2014	120	B	BB	A	N
FBC5761- 6/2	Tópicos Avançados em Bioquímica Clínica (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo)	02/02/2015	04/03/2015	60	4	100	A	N
HSP5792- 2/3	Representação Social da Saúde e da Doença (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	10/03/2015	13/04/2015	60	0	-	-	N
FBA5728- 3/11	Aprimoramento Didático (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo)	14/04/2015	11/05/2015	60	0	-	-	N
Saúde, Ciclos de Vida e Condições Sociais: Metodologia e Técnicas Quantitativas de Pesquisa (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)								
SCS5722- 1/2	Nutrigenômica do Câncer (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo)	02/06/2015	10/07/2015	60	4	100	A	N
HSP5808- 1/5	Dinâmica do Capitalismo e a Economia da Saúde (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	07/08/2015	29/10/2015	60	4	100	A	N
FBC5719- 3/2	Trato Gastrointestinal: Imunomodulação da Colonização e Infecção Bacteriana (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo)	10/08/2015	22/11/2015	90	6	100	A	N
FSP5703- 1/5	Aspectos Pedagógicos do Ensino Superior em Saúde (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	02/10/2015	03/12/2015	45	0	-	-	N
FBC5700- 6/2	Aterosclerose: Fisiopatologia, Diagnóstico e Terapêutica (Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo)	03/11/2015	30/11/2015	60	0	-	-	N
Matriculada cancelada								

Disciplinas:	Créditos intitulados exaltados		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Estágios:			
Total:	20	20	28

Créditos Atribuídos à Tese: 147

Observações:

1) Unidades de Ensino responsáveis pelo programa: Faculdade de Saúde Pública - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade - Escola de Artes, Ciências e Humanidades..

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 04/02/2019

Impresso em: 10/03/2019 10:10:50