

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Pamela Cristiani Dias Pereira

Efeito da intervenção com linhaça adjuvante ou não à dieta *Therapeutic Lifestyle Changes* em dislipidêmicos

**CURITIBA
2015**

Pamela Cristiani Dias Pereira

Efeito da intervenção com linhaça adjuvante ou não à dieta *Therapeutic Lifestyle Changes* em dislipidêmicos

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito à Defesa.

Orientador: Prof. Dr. Dalton Bertolim Prêcoma

**CURITIBA
2015**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida por me abençoarem com o Prêmio, o qual possibilitou a realização do meu mestrado.

Aos meus pais, por toda a minha formação. A minha mãe, por ser um exemplo de persistência, por se fazer tão presente em minha vida, por seu apoio, incentivo e palavras de conforto.

Ao meu marido Diogo, por sempre me incentivar, me encorajar em meus projetos e compreender os momentos de minha ausência.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização desta pesquisa.

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de mortalidade e dos custos com atenção à saúde no Brasil. Diretrizes preconizam a Dieta *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) para reduzir a hipercolesterolemia, um dos fatores de risco para as DCVs. Além da intervenção dietética clássica para reduzir o colesterol transportado pela lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), evidências científicas sugerem a utilização de alimentos com propriedades funcionais, dentre eles a linhaça. **Objetivo:** Avaliar o efeito da linhaça associada ou não à dieta TLC no perfil lipídico, glicemia de jejum e parâmetros antropométricos em dislipidêmicos. **Metodologia:** Cinquenta e três mulheres e homens com idade entre 30 e 59 anos e LDL-c entre 130 e 189 mg/dL foram divididos em três grupos: grupo 1 (dieta TLC); grupo 2 (dieta TLC + linhaça); e grupo 3 (linhaça). O estudo foi realizado em 4 etapas: seleção, avaliação inicial, intervenção dietética (3 meses) e avaliação final. Os participantes dos grupos 1 e 2 receberam planos alimentares individualizados; e dos grupos 2 e 3 receberam 35 g/dia de linhaça marrom assada e triturada. A ingestão alimentar, o peso, o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal (CA) foram avaliados no início, durante (quinzenalmente) e no final da intervenção. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros LDL-c, colesterol total (CT), colesterol transportado pela lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides (TG) e glicemia de jejum nos 3 grupos. Uma tendência ao melhor resultado para a redução de LDL-c e CT foi observada no grupo 2. Houve significância estatística na redução de peso ($p < 0,001$), de IMC ($p < 0,001$) e de CA ($p = 0,029$) antes *versus* depois no grupo 1; e no aumento de peso ($p = 0,031$) e de IMC ($p = 0,031$) antes *versus* depois no grupo 3. **Conclusão:** A dieta TLC e a linhaça, associadas ou não, não foram eficientes na melhora do perfil lipídico e glicemia de jejum em dislipidêmicos. Somente a dieta TLC apresentou resultados significativos na redução de peso, IMC e CA. Novas pesquisas, que considerem todos os possíveis gatilhos envolvidos na dislipidemia, devem ser realizadas para elucidar estratégias que solucionem fatores modificáveis do risco cardiovascular.

Palavras-chave: linhaça, dieta TLC, dislipidemia

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of mortality and health care costs in Brazil. Guidelines recommend Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) Diet to reduce hypercholesterolemia, one of the risk factors for the CVD. Beyond classical dietary intervention for reduce cholesterol transported by low-density lipoprotein (LDL-c), scientific evidence suggests the use of foods with functional properties, including flaxseed. **Objective:** To evaluate the effect of flaxseed associated or not to the TLC Diet in lipid profile, fasting blood glucose, and anthropometric parameters in dyslipidemics. **Methodology:** Fifty-three women and men aged between 30 and 59 years and LDL-c between 130 and 189 mg/dL were divided into three groups: Group 1 (TLC Diet); Group 2 (TLC Diet + flaxseed); and group 3 (flaxseed). The study was conducted in four steps: selection, initial assessment, dietary intervention (3 months) and final evaluation. The participants of the groups 1 and 2 received individualized dietary plans; and groups 2 and 3 received 35 g/day of roasted and crushed brown flaxseed. Dietary intake, weight, body mass index (BMI) and waist circumference (WC) were evaluated at the baseline, during (fortnightly) and at the end of the intervention. **Results:** There was no statistically significant difference in LDL-c, total cholesterol (TC), cholesterol transported by high-density lipoprotein (HDL-c), triglycerides (TG) and fasting glucose in 3 groups. A tendency towards better outcome for the reduction of LDL-c and TC was observed in Group 2. There was statistical significance on weight reduction ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.001$) and WC ($p = 0.029$) before *versus* after the Group 1; and weight gain ($p = 0.031$) and BMI ($p = 0.031$) before *versus* after the Group 3. **Conclusion:** The TLC Diet and flaxseed, associated or not, were not effective in the improvement of the lipid profile and fasting glucose in dyslipidemics. Only the TLC Diet showed significant results in reducing weight, BMI and WC. New research, consider all possible triggers involved in dyslipidemia, should be performed to elucidate strategies that address modifiable cardiovascular risk factors.

Key words: flaxseed, TLC diet, dyslipidemia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 METABOLISMO LIPÍDICO	9
2.2 DISLIPIDEMIA: UM FATOR DE RISCO PARA O PROCESSO ATEROSCLERÓTICO	12
2.3 DIETA <i>THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES</i> (TLC)	13
2.4 ALIMENTOS FUNCIONAIS	15
2.5 LINHAÇA	16
2.5.1 Efeito das lignanas.....	18
2.5.2 Efeito do ácido α -linolênico	19
2.5.3 Efeito das fibras.....	22
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4 ARTIGO PARA SUBMISSÃO	25
5 CONCLUSÃO	36
6 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E DA REVISÃO DA LITERATURA.....	36

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de mortalidade no Brasil, com mais de 339 mil casos e um total de 28,06% dos óbitos em 2013. Dentre elas, a doença isquêmica do coração e as doenças cerebrovasculares foram responsáveis por 60,89% dos óbitos no mesmo ano¹. O número total de mortes por DCVs no Brasil continuará aumentando progressivamente nas próximas décadas, com previsão de atingir 23,3 milhões em 2030².

Também é atribuído às DCVs, o principal ônus econômico com hospitalizações (R\$ 2 bilhões ou 19,5% do custo total, em 2010)³. Esse fato deve-se ao crescimento da população total, ao aumento na expectativa de vida e à alta prevalência dos fatores de risco clássicos, como dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, obesidade e estresse⁴.

De um modo geral, as doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares são desencadeadas principalmente por um processo aterosclerótico⁵. A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica⁶, iniciada em resposta a lesão endotelial, causada por fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo, diabetes e a dislipidemia⁷. Esta com a elevação do colesterol total (CT) e do colesterol transportado pela lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). A injúria aumenta a permeabilidade endotelial da LDL⁸ e de células inflamatórias (monócitos e linfócitos) circulantes⁹. Os monócitos que transmigraram são diferenciados em macrófagos⁸, que produzem radicais livres e oxidam as moléculas de LDL. Então, alguns receptores expressos nos macrófagos (*scavenger receptor*) reconhecem a LDL oxidada, captam essas moléculas e se tem a formação de células espumosas¹⁰.

A aterosclerose é iniciada na vida intra-uterina¹¹ e progride até a vida adulta⁶. O processo ocorre de maneira silenciosa, com manifestação dos sintomas clínicos somente em uma fase já avançada¹².

Considerando o perfil epidemiológico nacional e a fisiopatologia da aterosclerose, estratégias preventivas e o diagnóstico precoce devem ser metas prioritárias¹³.

O *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) focou as alterações de estilo de vida como terapia de primeira

linha para a prevenção primária. O ATP III propôs um conjunto de recomendações denominado *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) com ênfase na terapia alimentar de redução do consumo da gordura saturada e do colesterol, com a finalidade de reduzir o LDL-c¹⁴. A adoção de terapia nutricional na prevenção e no tratamento das dislipidemias também é preconizada pela V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose⁷.

Além da intervenção dietética clássica, as pesquisas científicas evidenciaram a utilização de alimentos com propriedades funcionais¹⁵. Um dos alimentos funcionais mais pesquisados como estratégia para reduzir o risco de DCVs é a linhaça. A suplementação de linhaça também é recomendada pelo *American Heart Association* para pacientes sem doença coronariana¹⁶.

Uma meta-análise de 28 estudos indicou os efeitos da linhaça nos lipídios plasmáticos. A suplementação de linhaça foi associada à diminuição na concentração do CT e do LDL-c. Porém, há diferenças metodológicas entre as pesquisas e os resultados são inconsistentes¹⁷. A comparação do efeito da linhaça adicionada à dieta TLC em relação ao seu uso isolado na redução do colesterol foi pouco investigada.

Diante do exposto, parte-se para a necessidade de elucidar estratégias eficientes com o objetivo de prevenir as DCVs, por meio do controle de seus fatores de risco. É de interesse científico o estudo da linhaça marrom como adjuvante ou não da dieta preconizada para o tratamento da dislipidemia e a prevenção da doença aterosclerótica. Por este motivo, este estudo foi desenhado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

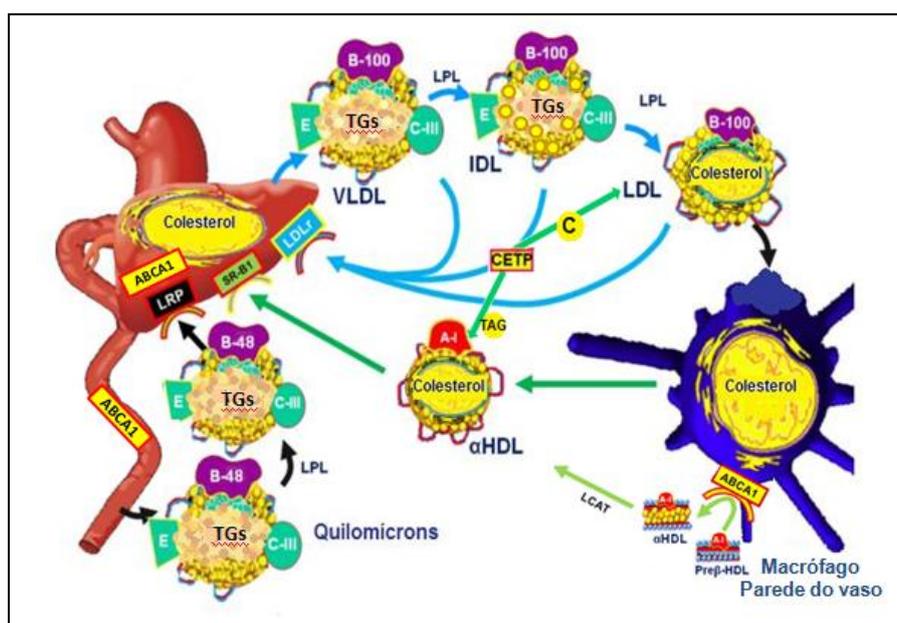
2.1 METABOLISMO LIPÍDICO

O colesterol é transportado dentro de lipoproteínas, compostas por lipídios e proteínas, que são classificadas de acordo com a densidade: lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), e lipoproteínas de intermediária densidade (IDL). As proteínas presentes nessas lipoproteínas recebem a

denominação de apoproteínas (Apo), atuam como cofatores enzimáticos e participam da ligação com receptores celulares¹⁸ para serem removidas da circulação para o interior das células¹⁹. São duas as principais apoproteínas: a Apo B, contida em quilomícrons, VLDL, IDL e LDL; e a ApoA-I, presente na HDL²⁰.

O metabolismo das lipoproteínas e do colesterol está ilustrado na figura 1.

Figura 1. Metabolismo do colesterol



Fonte: adaptado de Brewer (2011)²⁰

Os quilomícrons transportam os lipídios absorvidos, originários da dieta e da circulação enterohepática²¹, do intestino para os tecidos periféricos e o fígado. Os triglicérides (TGs) dos quilomícrons sofrem hidrólise pela lipoproteína lipase (LPL), e as partículas são convertidas em quilomícrons remanescentes que são absorvidas pelo fígado, após interação com a proteína relacionada com o receptor hepático de LDL (LRP). O fígado sintetiza VLDL rica em TGs, que também sofrem hidrólise continuada pela LPL. O conjunto dessa degradação de TGs com o aumento de colesterol forma a IDL, e como produto final a LDL²⁰, com conteúdo elevado de colesterol e apenas residual de TGs. Uma proporção menor das LDLs não é produto de degradação das VLDLs, mas é sintetizada pelo fígado já em forma de LDL¹⁹. As VLDLs, IDLs e

LDLs remanescentes são removidas da circulação para o fígado a partir da interação com os receptores LDL hepáticos (LDLr)²⁰. A expressão dos LDLr nos hepatócitos é a principal responsável pela concentração de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidroximetilglutaril (HMG) CoA redutase, enzima-chave para a síntese do colesterol hepático⁷. As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação²¹, e realizam a transferência do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado pelo processo de transporte reverso de colesterol²⁴. O colesterol da HDL é captado no fígado pelos receptores *scavenger receptors* classe B tipo I (SR-B1)²¹, e pode ser então, reutilizado no conjunto de VLDL ou transformado em ácidos biliares²⁰.

Para a biogênese de HDL e a realização do transporte reverso do colesterol²⁵, a proteína de membrana ABCA1 (do inglês "ATP-binding membrane cassette transporter A1"), presente no fígado e no intestino, desempenha um papel central²⁰. A ABCA1 facilita a extração do colesterol da célula pela HDL²¹. Portanto, essa proteína é determinante para aumentar as concentrações plasmáticas e a funcionalidade do HDL²⁴.

No transporte reverso do colesterol, o excesso de colesterol celular das artérias é retirado e transportado de volta para o fígado, a partir de onde pode ser removido para o intestino para ser excretado²⁵, assim evita o acúmulo de colesterol e a formação da placa aterosclerótica²².

A transferência de ésteres de colesterol da HDL para as lipoproteínas contendo ApoB (VLDL, LDL, IDL) e de TGs destas para aquela é mediada pela proteína de transferência de éster de colesterol (CETP)²⁶. Essa permuta diminui o colesterol da HDL e os TGs das lipoproteínas contendo ApoB²⁰.

O colesterol é essencial na formação das membranas celulares, na síntese de hormônios esteroides, da vitamina D e de sucos digestivos, além de desempenhar papel importante nos tecidos nervosos e originar sais biliares²⁷. A homeostase do colesterol depende do equilíbrio entre a sua síntese hepática e absorção intestinal, de um lado, e a sua excreção na luz intestinal, de outro. Porém, quando há um desequilíbrio, o colesterol acumulado forma depósitos como placas de ateroma¹⁹. Esse depósito ocorre proporcionalmente às suas concentrações no plasma²¹.

2.2 DISLIPIDEMIA: UM FATOR DE RISCO PARA O PROCESSO ATEROSCLERÓTICO

A elevação do colesterol é um dos principais fatores de risco para a aterosclerose¹⁴. No INTERHEART, um estudo caso-controle multicêntrico realizado em 52 países, a dislipidemia foi avaliada pela razão ApoB/ApoA1, e foi o principal fator de risco relacionado à doença arterial coronariana (DAC)²⁸.

A hipercolesterolemia é um dos estímulos causadores do estresse oxidativo²⁹ e da inflamação vascular³⁰. Esses fatores contribuem ainda mais para a disfunção endotelial, responsável pela iniciação, progressão e manifestações clínicas da aterosclerose³¹.

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular²¹. Em resposta a essa lesão, a LDL entra no espaço subendotelial e sofre oxidação. A LDL oxidada tem ação inflamatória potente e induz a expressão da MCP-1, que recruta monócitos na parede da artéria e estimula a sua diferenciação em macrófagos. Os macrófagos fagocitam a LDL oxidada e formam as células espumosas. As células espumosas liberam fatores de crescimento e metaloproteinases que conduzem à proliferação celular e degeneração da matriz extracelular, que promovem a instabilidade e ruptura da placa aterosclerótica. Os macrófagos também liberam uma variedade de citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral- α e interleucina-1, que estimulam células endoteliais para expressar as moléculas de adesão que se ligam a monócitos, tornando-os disponíveis para recrutamento³².

A LDL é a lipoproteína mais aterogênica. Portanto, o LDL-c é identificado como o primeiro alvo para o tratamento para redução do colesterol e dos fatores de risco para a DAC¹⁴. Embora não se tenha o mesmo grau de evidência, a redução de TGs e a elevação de HDL-c também são consideradas potencialmente benéficas para a inibição do processo aterosclerótico²⁷.

Estudos clínicos fundamentam que 1% na redução da concentração do CT reduz o risco de DAC por aproximadamente 2%, e a redução de 1% do LDL-c diminui o risco em 1%¹⁴.

Em relação ao HDL-c, o aumento de cada mg/dL de sua concentração, está associado a uma redução de 2% a 3% no risco de DCVs³³.

2.3 DIETA *THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES* (TLC)

A terapia nutricional deve ser adotada na prevenção e no tratamento das dislipidemias. Todos os pacientes com dislipidemia devem ser orientados a iniciar com medida terapêutica relacionada à mudança do estilo de vida (MEV). Sendo essa isolada naqueles de baixo e intermediário risco, com reavaliação das metas após 6 e 3 meses, respectivamente. Nos indivíduos de alto risco e com doença aterosclerótica significativa, a MEV e o tratamento farmacológico devem ser iniciados simultaneamente¹⁴.

A *American Heart Association*, por meio do *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, ou ATP III)* apresenta o *National Cholesterol Education Program's (NCEP's)* com recomendações para o tratamento da hipercolesterolemia e prevenção da aterosclerose, denominado dieta TLC, com enfoque na redução do consumo da gordura saturada e do colesterol para reduzir o LDL-c¹⁴. As recomendações nutricionais da dieta TLC estão expostas no Quadro 1.

Quadro 1. Características nutricionais da dieta TLC

Nutrientes	Ingestão recomendada
Gordura total	25 a 35 % das calorias totais
Ácidos graxos saturados	≤ 7% das calorias totais
Ácidos graxos poli-insaturados	≤ 10% das calorias totais
Ácidos graxos monoinsaturados	≤ 20% das calorias totais
Carboidratos	50 a 60% das calorias totais
Proteínas	aproximadamente 15% das calorias totais
Colesterol	< 200 mg/dia
Fibras	20 a 30 g/dia
Calorias	ajustado ao peso desejável

Fonte: ATP III (2002)¹⁴

As recomendações nutricionais práticas para seguir a Dieta TLC estão apresentadas no ANEXO II.

As características químicas e a quantidade dos lipídios ingeridos são determinantes na concentração do colesterol e sua distribuição nas lipoproteínas²⁷.

A Dieta TLC recomenda a restrição alimentar do colesterol com base em estudos epidemiológicos, que evidenciaram a associação entre o alto consumo

com maior incidência de aterosclerose¹⁴. No entanto, o efeito hipercolesteremiante do colesterol alimentar é controverso. A I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular (2013) afirmou que o seu consumo exerce pouca influência sobre a concentração plasmática de colesterol, já que a sua absorção é de aproximadamente 56%²⁷.

Já o consumo de gordura saturada (ácido graxo láurico, mirístico e palmítico) e de trans é classicamente relacionado com elevação do LDL-c e aumento de risco cardiovascular²⁷. Uma meta-análise discutiu os resultados de 60 estudos controlados e confirmou a elevação do LDL-c e a redução do HDL-c ocasionadas por gordura trans³⁴. A Dieta TLC menciona que a ingestão dessa gordura deve ser minimizada¹⁴.

A redução do consumo de 1% do valor calórico total de ácido graxo saturado está associado com decréscimo de 1,3 a 1,7 mg/dL no LDL-c e 0,4 a 0,5 mg/dL de HDL-c¹⁹. A substituição de gordura saturada da dieta por mono e poli-insaturada é considerada uma estratégia para controlar a hipercolesterolemia. Nos países ocidentais, a substituição de 1% do consumo de energia a partir de saturados por poli-insaturados tem sido associada com uma redução de 2-3% na incidência de DAC. A substituição de saturados por monoinsaturados reduz o LDL-c de forma semelhante à por poli-insaturados²⁷. Porém, pela maior presença de ligações duplas, os ácidos poli-insaturados tornam a LDL mais suscetível à oxidação que os monoinsaturados. Além disso, o uso de monoinsaturados está relacionado à melhora da função endotelial, da adesão monocitária, reduções de marcadores inflamatórios e agregação plaquetária³⁵. Portanto, é o tipo de ácido graxo recomendado em maior quantidade na Dieta TLC.

A ingestão aumentada de carboidratos, especialmente os de rápida absorção, favorece a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a hipertrigliceridemia pós-prandiais, que têm se associado ao aumento do risco cardiovascular. Os carboidratos ideais são os com menor índice glicêmico, menor densidade calórica e maiores teores de fibras²⁷.

O alto consumo de fibra alimentar está associado com diminuição significativa nas taxas de prevalência de doença cardiovascular¹⁹.

2.4 ALIMENTOS FUNCIONAIS

Além da intervenção dietética clássica, faz-se acentuada indicação da utilização de alimentos com propriedades funcionais¹⁵.

Existem evidências clínicas e experimentais que comprovam os efeitos da soja, aveia, óleo de peixe, frutas vermelhas, tomate, nozes, azeite de oliva, fitoesteróis, alho, chá verde¹⁵, trigo sarraceno, uva e arroz vermelho³⁶ na proteção cardiovascular. Além desses alimentos funcionais, um dos mais pesquisados como estratégia para reduzir o risco de DCVs é a linhaça.

Tais alimentos são possíveis alternativas para a redução do colesterol, especialmente para os pacientes, cuja concentração de colesterol no sangue é ligeiramente elevada, mas não alta o suficiente para justificar a prescrição de medicamentos hipolipemiantes³⁶.

O termo alimentos funcionais foi inicialmente introduzido pelo governo do Japão em meados dos anos 1980, com o objetivo de reduzir os gastos com saúde pública, considerando a elevada expectativa de vida do país³⁷.

Os alimentos funcionais contêm substâncias biologicamente ativas, que ajudam a manter a saúde e reduzir o risco de doenças crônicas não transmissíveis¹⁵.

No Brasil, segundo resolução nº 18, de 30 de abril de 1999, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde³⁸:

“alimento funcional é todo aquele que, além das funções nutricionais básicas, quando consumido como parte da dieta usual, produz efeitos metabólicos e/ou fisiológicos e/ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo sem supervisão médica”.

Alguns alimentos funcionais tem a propriedade de reduzir o risco de DCVs por modular os genes que regulam a homeostase do colesterol. Em geral, esses alimentos podem atuar em um ou mais mecanismos: a) competir pela ligação ao receptor *Niemann-Pick C-1 like-1* (NPC1L1) intestinal; b) inibir a acil-CoA: aciltransferase 2 (ACAT2) intestinal; c) inibir a HMG-CoA redutase; d) ativar os receptores de LDL; e) inibir a reabsorção de ácido biliar; f) ativar a citocromo P 450 7A1 [colesterol-7a-hidroxilase (CYP7A1)]; e g) inibir a CETP³⁶.

2.5 LINHAÇA

Uma meta-análise de 28 estudos indicou os efeitos da semente de linhaça (*Linum usitatissimum* L.) e de seus derivados sobre o perfil lipídico em humanos¹⁷. Pesquisas científicas demonstraram redução do CT e/ou LDL-c³⁹⁻⁴⁴ (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil lipídico após a intervenção com linhaça em humanos

estudo	amostra	duração	intervenção	resultados
Patade et al, 2008 ³⁹	42 mulheres pós-menopausa moderadamente hipercolesterolêmicas	3 meses	30 g/d de linhaça em pão, muffins e triturada	redução de CT e LDL-c em aproximadamente 7% e 10%, respectivamente*** comparado com valor basal, sem resultados em HDL-c e TG
Bloedon et al, 2008 ⁴⁰	62 mulheres pós-menopausa e homens hipercolesterolêmicos	10 semanas	40g/d de linhaça	redução de 13% do LDL-c em 5 semanas, sem diferença significativa em 10 semanas, não afetou marcadores de inflamação
Dodin et al, 2008 ⁴⁵	179 mulheres saudáveis pós-menopausa	12 meses	40 g/d de linhaça (20 g em pão e 20 g triturada)	aumento em Apo A-1 de 4.4%*** e não significativo em Apo B de 3% dos valores basais, sem diferença em apo B:apo A-1, diferenças entre linhaça e placebo: apo A-1 (-0,10 ± 0,26 g/L)*** e apo B (-0,05 ± 0,16 g/L)***
Stuglin et al, 2005 ⁴⁶	15 homens saudáveis	4 semanas	32,7 g/d de linhaça em 3 muffins	sem resultados significativos
Mandasescu et al, 2005 ⁴¹	40 mulheres e homens hipercolesterolêmicos	2 meses	20 g/d de linhaça triturada	redução de CT em 17,2%, de LDL-c em 3,9%, de TG em 36,3% e de CT/HDL-C em 33,5%
Dodin et al, 2005 ⁴²	179 mulheres pós-menopausa	12 meses	40 g/d de linhaça (20 g em pão e 20 g triturada)	redução de CT (-0,20 ± 0,51 mmol/L)*** e de HDL-c (-0,08 ± 0,24 mmol/L)*** comparado com placebo
Lemay et al, 2002 ⁴⁷	25 mulheres pós-menopausa hipercolesterolêmicas	2 meses	40 g/d de linhaça (20 g em pão e 20 g triturada)	sem resultados significativos
Lucas et al, 2002 ⁴³	36 mulheres pós-menopausa	3 meses	40 g/d de linhaça inteira	redução de CT em 6%*** e não HDL em 6%, Apo B em 7,5% e Apo A-1 em 6%*, redução não significativa de LDL-c, HDL-c em 4,7% e de TG em 12,8%
Jenkins et al, 1999 ⁴⁴	58 mulheres pós-menopausa e homens hipercolesterolêmicos	2 períodos de 3 semanas	~20 g fibra/d de linhaça (~50 g de linhaça) em muffins	redução de CT em 4,6%** e LDL-c em 7,6***, Apo B em 5,4%* e Apo A-I em 5,8%***, sem diferença na razão das lipoproteínas em 3 semanas comparado com o controle

CT: colesterol total / LDL-c: colesterol transportado pela lipoproteína de baixa densidade / HDL-c: colesterol transportado pela lipoproteína de alta densidade / TG: triglicéride / Apo A: apolipoproteína A / Apo B: apolipoproteína B. * p<0,005; **p<0,001; ***p<0,05

Fonte: autora

A linhaça é recomendada pela *American Heart Association* para pacientes sem doença coronariana. O seu consumo em longo prazo pode ser

uma estratégia efetiva para limitar os estágios precoces e moderados da aterosclerose¹⁶.

Evidências sugerem que a linhaça atua nos fatores de risco cardiovasculares por melhorar modestamente os perfis lipídicos⁴⁸ e por ter efeito antioxidante⁴⁸, anti-inflamatório⁴⁸, antiaterosclerótico^{48,49}, hipoglicêmico⁴⁸, e propriedades na redução da pressão arterial⁴⁸.

Os efeitos preventivos da linhaça têm sido sugeridos por sua composição. Principalmente, por seu rico conteúdo de lignanas, ácido α -linolênico (ALA) e fibras⁴⁸. As quantidades destes componentes bioativos em diferentes formas de linhaça estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Composição das diferentes formas de linhaça por porção (1 colher de sopa)

formas da linhaça	peso (g)	kcal	ALA (g)	fibras (g)	fibra solúvel (g)	lignana SDG (mg)
Linhaça inteira	11	50	2,5	3,0	0,75	8,8
Linhaça triturada	8	36	1,8	2,2	0,55	6,4
Óleo de linhaça	14	124	8,0	0	0	0

ALA = ácido α -linolênico, SDG = secoisolaricresinol diglicosídeo

Fonte: Bloedon e colaboradores (2004)⁴⁰

A semente marrom inteira contém 55,87% de gorduras (das quais, 11,47% é saturada, 19,40% é monoinsaturada e 69,13% é poli-insaturada), 33,29% de carboidratos e 10,84% de proteínas. Em uma colher de sopa (11 g), há 2,18 g de ALA (forma vegetal de ômega 3), 0,60 g de ácido linoleico (ômega 6) e 0,78 g de oleico (ômega 9)⁵⁰.

A linhaça apresenta elevado teor de potássio⁵¹. Também é fonte das vitaminas A, β -caroteno, piridoxina, D, K e E na forma de γ -tocoferol⁵¹ (13,4 mg de vitamina E/100 g de linhaça) e ácido fólico. Além dos minerais magnésio, fósforo e cobre⁵², proteína de boa qualidade e considerável quantidade de compostos fenólicos⁵³.

A proteína da linhaça é uma das mais nutritivas proteínas de origem vegetal. A albumina e a globulina correspondem por cerca de 20% a 42% do seu total proteico^{54,55}. A albumina é uma proteína de alto valor biológico, pois fornece todos os aminoácidos essenciais. A globulina se encontra nos anticorpos produzidos pelo sistema imunológico⁵⁵. Além disso, a proteína contida na semente da linhaça é uma fonte excelente dos aminoácidos arginina, glutamina e histidina, que possuem efeitos significativos nas funções

imunes; e cisteína e metionina, que podem aumentar os níveis antioxidantes do organismo⁵⁶.

No entanto, algumas precauções devem ser consideradas quanto à conservação e manipulação da linhaça, a fim de preservar suas propriedades benéficas e de evitar sua oxidação, capaz de aumentar ainda mais o risco de eventos cardiovasculares. Em razão de três insaturações em sua molécula, o ALA é alvo de interferentes exógenos ao organismo (luz, temperatura e oxigênio) e endógenos (espécies reativas de oxigênio). Portanto, a aquisição da semente deve ser em seu estado bruto. Após triturar deve-se rapidamente armazenar em recipiente opaco (abrigando-se da luz), adequadamente tampados (abrigando-se do oxigênio) e mantidos em refrigeração (abrigando-se da temperatura)⁵.

2.5.1 Efeito das lignanas

As lignanas são fitoestrógenos³⁹, compostos polifenóis estruturalmente similares aos estrógenos endógenos⁴⁴. Os polifenóis são antioxidantes naturais⁵⁷, que se ligam aos receptores dos estrógenos e exercem parcial ação agonista ou antagonista dependendo do tecido alvo⁴⁴.

Evidências indicam que os fitoestrógenos podem prevenir ou reduzir a aterosclerose. Os mecanismos sugeridos são: a) ação antioxidante⁵⁸, com diminuição da oxidação do LDL-c⁵⁹⁻⁶¹; b) redução da concentração plasmática do colesterol; c) remoção da LDL dos tecidos periféricos; d) inibição do fator de ativação plaquetária; e) aumento da secreção biliar; e f) redução da expressão de ICAM -1 e VCAM -1⁶⁰.

As fontes alimentares de lignanas incluem grãos, nozes, sementes, frutas e vegetais⁶². Porém, a linhaça é a mais rica fonte do principal precursor da lignana⁴⁸, o secoisolariciresinol diglicosídeo (SDG). As concentrações de SDG variam nas diferentes cultivares de linhaça⁶³ (0,2-13,3 mg de lignana/g de linhaça)¹⁷.

As lignanas são consumidas predominantemente na forma de SDG, que são convertidas em secoisolariciresinol (SECO) e metabolizadas pela microflora colônica para formar lignanas mamíferas ativas (enterolactona e enterodiol)⁶⁴. Estas lignanas mamíferas são absorvidas no intestino delgado e

conjugadas no fígado. As lignanas conjugadas podem passar para a circulação enterohepática, possivelmente promovendo reabsorção ou são excretadas pela urina e bile⁴⁸.

Em duas publicações sobre o *Kuopio Heart Disease Risk Factor Study*, um estudo populacional, houve associação significativamente inversa entre as concentrações plasmáticas de enterolactona e os fatores de risco para DCVs e o risco de incidência de DAC em 65%^{65,66}.

A meta-análise de Pan e colaboradores (2009) demonstrou redução estatisticamente relevante do CT e do LDL-c, em 10,84 mg/dL e 6,19 mg/dL, respectivamente, com doses de 200 a 600 mg de lignanas¹⁷. Em outra pesquisa, conduzida após a publicação da meta-análise supracitada, a administração de 100 mg de SDG por 12 semanas foi eficaz na redução das concentrações séricas de colesterol em 30 homens moderadamente hipercolesterolêmicos. Segundo o autor, esses efeitos ocorrem por uma diminuição na expressão da proteína-1c ligadora do elemento regulado por esteróis (SREBP-1c), responsável por regular a atividade do colesterol e de enzimas sintetase de ácidos graxos, no fígado⁶⁷.

Na revisão de Adolphe e colaboradores (2010)⁶⁸ foi sugerido que uma dose de pelo menos 500mg SDG/dia por aproximadamente 8 semanas é necessária para efeitos positivos sobre fatores de risco cardiovasculares em humanos.

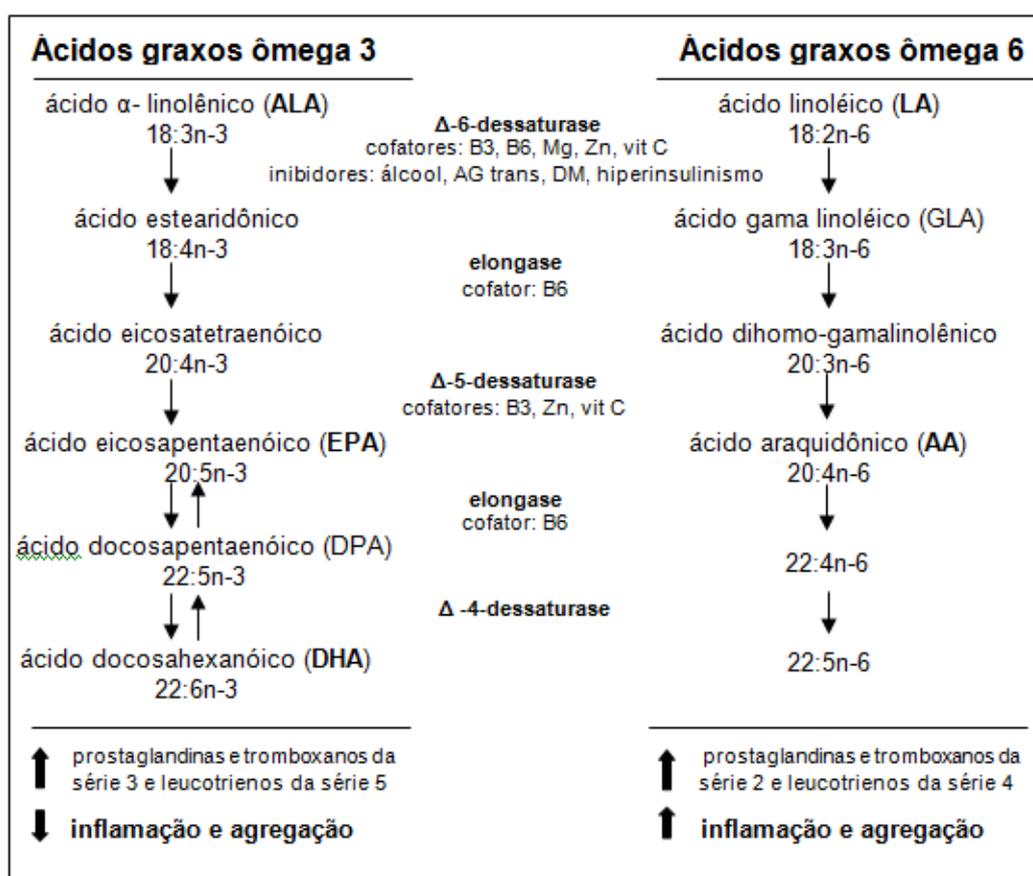
As lignanas podem induzir a expressão de enzimas de fase II do processo de biotransformação hepática, que promovem a eliminação de oxidantes e, portanto, diminuem o estresse oxidativo⁶⁸. A forte atividade antioxidante⁶⁹ pode atuar contra danos ao DNA e à peroxidação lipídica⁷⁰.

2.5.2 Efeito do ácido α -linolênico

A linhaça é a melhor fonte de ácido α -linolênico (ALA), o ácido graxo poli-insaturado ômega 3 de origem vegetal⁷¹. O ALA forma 55% do total de ácidos graxos presentes no óleo de linhaça. Além da linhaça, o ALA pode ser obtido em sementes (nozes e chia)⁷², óleos de sementes⁷³ e em folhas verdes⁷².

O ALA é um ácido graxo essencial, portanto é imprescindível ingeri-lo^{40,74}, pois o organismo não dispõe das enzimas Δ -12- e Δ -15-dessaturase, necessárias para introduzir a dupla ligação (n-3) ao ácido linoleico (LA, 18:2n-6). Uma vez consumido na dieta, o ALA (18:3n-3) é convertido pelo fígado em ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3)⁷⁴ e possivelmente em ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5n-3) e ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3)⁷³, por meio de uma série de passos de dessaturação e alongação alternados⁴⁰ (Figura 2).

Figura 2. Mecanismo dos ácidos graxos poli-insaturados das séries ômega 3 e ômega 6



Fonte: adaptado de Bloedon (2004)⁴⁰ e Kidd (2007)⁷⁵

O ALA é metabolizado a EPA em 0,5 a 20%⁷⁶. A taxa de conversão em DHA é baixa (<1%). Grande parte do ALA é degradado por β -oxidação⁷⁷. A conversão pode ser modificada por vários fatores, tais como o colesterol proveniente da alimentação, a ingestão de poli-insaturados da série ômega 6 (LA), e hormônios gênero-relacionados⁷⁸.

O LA compete com ALA pela ação da enzima $\Delta 6$ -dessaturase e, portanto, se consumido em excesso, diminui a conversão de ALA em EPA⁷⁹. Alguns autores sugerem que a razão ideal de LA/ALA é 1:1⁸⁰. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013) considera como desbalanceada a razão acima de 7:1²⁷.

Além da síntese endógena por ALA, o EPA e o DHA estão prontamente disponíveis em peixes de águas marinhas geladas⁷⁴.

Na célula, os ácidos graxos ômega 3 têm o efeito oposto do ômega 6⁷⁹. Os ácidos graxos EPA e DHA são incorporados seletivamente em fosfolípidios pelo fígado⁷ e produzem eicosanoides (prostaglandina I₃, leucotrieno B₅ e tromboxano A₃) com efeitos anti-inflamatórios^{10,81}, anti-agregante plaquetário e de vasodilatação^{40,82}. Já o ácido araquidônico (AA), um ácido graxo ômega 6, sintetiza os eicosanoides prostaglandina E₂, leucotrieno B₄ e tromboxano A₂, que são classes de mediadores lipídicos inflamatórios⁷⁹.

O ômega 3 altera a sinalização e fluidez da membrana, com influencia em reações enzimáticas e de ligação ao receptor; e modula os fatores de transcrição, que regulam genes críticos para o controle da hipertrigliceridemia e inflamação⁷⁹.

Em alguns estudos transversais e de coorte, o consumo de ácido graxo ômega-3 marinho associou-se a menores níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, incluindo moléculas de adesão e proteína C-reativa (PCR)^{83,84}.

Os ácidos graxos ômega-3 rapidamente se incorporam na placa aterosclerótica e podem induzir modificações compatíveis com um perfil menos vulnerável a fenômenos de ruptura e instabilidade da placa de ateroma⁸⁵.

Portanto, há evidências que os ácidos graxos ômega 3 EPA e DHA promovem redução dos TGs plasmáticos e da agregação plaquetária, melhoram o relaxamento do endotélio com redução da pressão arterial^{86,87}, têm efeitos anti-arrítmicos⁷ e anti-inflamatório^{40,86,87,88}, além de modularem a expressão gênica das moléculas de adesão⁸⁸.

Já os benefícios associados ao consumo de ALA parecem ser modestos em comparação aos relatados após a suplementação de EPA e DHA, apesar de estudos que abordam a comparação direta entre ALA *versus* EPA e DHA em humanos serem escassos⁸⁹.

No entanto, um estudo com 45.722 homens indicou que cada 1 g/dia de ALA associou-se a uma redução de 47% do risco de doenças do coração entre homens com baixa ingestão de EPA e DHA (< 100 mg por dia)⁹⁰.

Estudos epidemiológicos relataram uma associação inversa entre a dieta rica em ALA e DAC⁹¹⁻⁹⁴, AVE^{95,96} e morte súbita^{97,98}. Esta última, controversa, pois não houve unanimidade dos resultados em todas as pesquisas^{99,100}. Não foram observadas associações de proteção contra o risco de insuficiência cardíaca e fibrilação atrial⁹⁹⁻¹⁰⁴.

Cinco estudos demonstraram o efeito anti-inflamatório da linhaça, com redução significativa dos marcadores PCR^{83,87,105,106}, seroamiloide A^{105,106}, IL-6^{83,87,105}, IL-1 β ⁸⁷, TNF- α ⁸⁷, E-selectina⁸⁷ e VCAM-1⁸⁷.

A ingestão de óleo de linhaça teve um efeito hipotensor¹⁰⁷, redutor da lipoproteína A, e de melhora da sensibilidade à insulina em adultos hiperlipidêmicos⁴⁸. Para a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013), os efeitos do ALA sobre o perfil glicêmico não são consistentes. Porém, há sugestões de que o seu consumo possa beneficiar o metabolismo glicídico⁵. Em evidências científicas, o ALA não afetou o perfil lipídico, com exceção de uma ligeira redução em TG, e não teve efeito sobre a capacidade antioxidante^{108,109}.

A OMS aconselha a ingestão entre 0,8 e 1,1 g de ALA/dia, e as Diretrizes Dietéticas dos Estados Unidos recomendam 1,1 g para as mulheres e 1,6 g para os homens¹¹⁰. No entanto, pesquisadores sugerem que a ingestão de ALA para adultos deve ser de aproximadamente 2,22 g/dia. Para obter esta quantidade de ALA é necessário consumir aproximadamente 11 g de linhaça¹¹¹.

2.5.3 Efeito das fibras

As fibras alimentares são carboidratos não digeríveis, portanto chegam intactas no intestino¹¹². Dois terços das fibras da linhaça são insolúveis em água e promovem a motilidade intestinal, enquanto a fração solúvel tem um efeito hipolipidêmico^{113,114} e hipoglicêmico⁴².

Os principais mecanismos propostos da ação hipocolesterolemia das fibras solúveis são: inibição da HMG-CoA redutase, da reabsorção de ácido

biliar e da absorção do colesterol³⁶. No intestino, a fibra solúvel é fermentada e produz ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Os AGCC diminuem a síntese do colesterol endógeno¹¹⁵, possivelmente por inibir a HMG-CoA redutase¹¹⁶. As fibras solúveis também funcionam como sequestrante de ácidos biliares no intestino, e, portanto, inibem a absorção do colesterol e a reabsorção de ácidos biliares no lúmen intestinal³⁶. Com isso, há um desvio do colesterol que sintetizaria lipoproteínas para aumentar a síntese hepática dos ácidos biliares. Com o impedimento na formação de micelas¹¹⁷ e diminuição do tempo de trânsito intestinal, há uma diminuição da absorção do colesterol exógeno¹¹⁸. Outros mecanismos propostos para a redução do colesterol é a *up-regulation* dos receptores da LDL, com uma rápida circulação desta partícula no sangue¹¹⁹.

As fibras solúveis também alteram a concentração sérica de insulina¹¹⁸; reduzem a oxidação da glicose e dos lipídios; e previnem a inflamação por modular citocinas no tecido adiposo¹²⁰.

O alto consumo de fibras foi associado a um menor risco de DCVs^{41,121,122}, síndrome metabólica¹²³⁻¹²⁵ e diabetes mellitus¹²⁶⁻¹²⁹. No *National Health and Nutrition Education Study* (NHANES), 9776 pacientes foram acompanhados por mais de 19 anos. Os que se enquadraram no quartil mais alto (mediana: 20,7 g/dia) de consumo de fibras totais na dieta tiveram um risco relativo de 0,88 para DAC e 0,89 para eventos cardiovasculares¹²¹.

Com base nos dados cumulativos, recomenda-se que os pacientes com dislipidemia consumam uma mistura de fibras solúveis, a uma dose de pelo menos 10 g/dia⁷⁹. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (2012) cita que o consumo de aproximadamente 3 g de fibra solúvel está associado à diminuição de 5 mg/dL nas concentrações de CT e LDL-c, o que pode predizer uma redução na incidência de DCV por volta de 4%¹⁹.

Em uma meta-análise de 67 estudos controlados, 2 a 10 g/d de fibras solúveis foram associados a reduções pequenas, porém significativas, nas concentrações de CT e LDL-c (1,74 e 2,21 mg/dL por grama, respectivamente)¹¹³. Já na meta-análise de Pan e colaboradores (2009), as doses diárias utilizadas nas intervenções com linhaça variaram entre 20-50 g/d (dose média: 38,0 g) e as estimativas da ação da fibra solúvel na redução do CT e LDL-c foram calculados como 4,64 e 5,81 mg/dL, respectivamente¹⁷.

Kristensen e colaboradores (2012) examinaram o efeito de 3 g/dia de fibras da linhaça oferecidas na forma de bebida e de 3g/dia de fibra da linhaça na forma de pão, em um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado realizado com 17 pacientes. Ambas as fontes resultaram em redução de CT e LDL-c, porém o benefício da bebida foi melhor (-12 e -15% *versus* -7 e -9% do pão, respectivamente). A excreção de gordura nas fezes e de energia aumentou em 50 e 23%, respectivamente, com o consumo da bebida comparado ao grupo controle sem fibra ($p < 0,05$). E, nenhum efeito significativo em qualquer um dos parâmetros de fezes foi observado após a intervenção com o pão, em comparação ao controle. Esses resultados sugerem que a presença de líquidos aumenta a viscosidade da fibra solúvel e potencializa as suas propriedades¹³⁰.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito da linhaça associada ou não à dieta TLC no perfil lipídico, glicemia de jejum e antropometria em dislipidêmicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar e comparar as concentrações de CT, LDL-c, TG, HDL-c e glicemia de jejum, além de peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA), antes e após o fornecimento de linhaça associada ou não à dieta TLC.

4 ARTIGO PARA SUBMISSÃO

Linhaça adjuvante ou não à dieta *Therapeutic Lifestyle Changes* no perfil lipídico, glicemia e parâmetros antropométricos em dislipidêmicos

Pamela Cristiani Dias Pereira Hladii*, Ana Flávia Chamoski Mattos, Maynara Leonardi Schuh Martins, Dalton Bertolim Précoma
Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brasil

Título curto: Linhaça e Dieta TLC em dislipidêmicos

Correspondência para autor:

Pamela Cristiani Dias Pereira Hladii

Rua Pinheiro Guimarães, 1376, Portão, CEP 80330-250, Curitiba, Paraná, Brasil

(041) 9741-2142 / nutrição.pamela@gmail.com

Fonte de apoio:

Fornecimento da semente de linhaça marrom por Jasmine Alimentos®

RESUMO

Diretrizes preconizam a Dieta *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) e evidências científicas sugerem a utilização de linhaça para reduzir a hipercolesterolemia, um dos fatores de risco para as DCVs. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da linhaça associada ou não à dieta TLC no perfil lipídico, glicemia de jejum e antropometria em dislipidêmicos. Cinquenta e três mulheres e homens com idade entre 30 e 59 anos e colesterol transportado pela lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) entre 130 e 189 mg/dL foram divididos em três grupos: grupo 1 (dieta TLC); grupo 2 (dieta TLC + linhaça); e grupo 3 (linhaça). O estudo foi realizado em 4 etapas: seleção, avaliação inicial, intervenção dietética (3 meses) e avaliação final. Os participantes dos grupos 1 e 2 receberam planos alimentares individualizados; e dos grupos 2 e 3 receberam 35 g/dia de linhaça marrom assada e triturada. A ingestão alimentar, o peso, o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal (CA) foram avaliados quinzenalmente. A linhaça foi distribuída nessa mesma periodicidade. Não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros LDL-c, colesterol total (CT), colesterol transportado pela lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides (TG) e glicemia de jejum nos 3 grupos. Uma tendência ao melhor resultado para a redução de LDL-c e CT foi observada no grupo 2. Houve significância estatística na redução de peso ($p < 0,001$), de IMC ($p < 0,001$) e de CA ($p = 0,029$) antes *versus* depois no grupo 1; e no aumento de peso ($p = 0,031$) e de IMC ($p = 0,031$) antes *versus* depois no grupo 3. A dieta TLC e a linhaça não foram eficientes na melhora do perfil lipídico e glicemia de jejum nos dislipidêmicos avaliados. Somente a dieta TLC apresentou resultados significativos na redução de peso, IMC e CA. Novas pesquisas, que considerem todos os possíveis gatilhos envolvidos na dislipidemia, devem ser realizadas.

Palavras-chave: linhaça, dieta TLC, dislipidemia

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de mortalidade no Brasil, com mais de 339 mil casos e um total de 28,06% dos óbitos em 2013. Dentre elas, a doença isquêmica do coração e as doenças cerebrovasculares foram responsáveis por 60,89% dos óbitos no mesmo ano (1).

Considerando o perfil epidemiológico nacional e a fisiopatologia da aterosclerose, estratégias preventivas e o diagnóstico precoce devem ser metas prioritárias (2).

O *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) focou as alterações de estilo de vida como terapia de primeira linha para a prevenção primária e propôs um conjunto de recomendações denominado *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) com a finalidade de reduzir o colesterol transportado pela lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (3).

Pesquisas científicas evidenciaram a utilização de alimentos com propriedades funcionais (4). Um dos alimentos funcionais mais pesquisados como estratégia para reduzir o risco de DCVs é a linhaça. Os efeitos preventivos da linhaça têm sido sugeridos por seu rico conteúdo de lignanas, ácido α -linolênico (ALA) e fibras (5). Uma meta-análise (6) associou a suplementação de linhaça à diminuição na concentração do colesterol total (CT) e do LDL-c. Porém, entre as pesquisas avaliadas por essa meta-análise há diferenças metodológicas e resultados inconsistentes. A comparação do efeito da linhaça adicionada à dieta TLC em relação ao seu uso isolado na redução do colesterol foi pouco investigada.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da linhaça com e sem intervenção da dieta TLC no perfil lipídico, na glicemia de jejum e nos parâmetros antropométricos em dislipidêmicos.

MÉTODOS

Delineamento experimental

Estudo prospectivo randomizado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), sob parecer de nº 5795. Foi realizado em 4 etapas: seleção, avaliação inicial, intervenção dietética de 3 meses e avaliação final. Na seleção, os exames laboratoriais de CT, colesterol transportado pela lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides (TG) e glicemia foram solicitados, além da entrega de um diário alimentar de 3 dias para o preenchimento. A avaliação inicial ocorreu em torno de duas semanas após a seleção; e foram realizadas as avaliações nutricionais (anamnese e antropometria) e laboratoriais pré-tratamento. A anamnese foi o instrumento utilizado para avaliar os hábitos quantitativos e qualitativos da alimentação, estilo de vida e uso de medicamentos. A intervenção dietética iniciou, em média, 2 semanas após a avaliação inicial e teve duração de 3 meses. Os participantes dos 3 grupos foram acompanhados em retornos quinzenais. A fase final compreendeu em avaliações nutricionais e laboratoriais pós-tratamento. Após o final do estudo, os pacientes que obtiveram resultados positivos foram orientados a manterem todas as modificações dietéticas que adquiriram durante o período de intervenção nutricional, de acordo com o estilo de vida. E, para os que não tiveram resultados satisfatórios, foram realizadas condutas individualizadas.

Participantes

Foram recrutados mulheres e homens dislipidêmicos, com idade entre 30 e 59 anos e com LDL-c entre 130 e 189 mg/dL, no período entre janeiro de 2011 e janeiro de 2013. Alguns participantes foram triados em consultas de rotina em ambulatório de nutrição e outros foram recrutados após divulgação por mídia televisiva. Diabetes, insuficiência renal, doença hematológica ou oncológica, doença degenerativa e doenças que comprometem a absorção alimentar; síndrome metabólica; alto risco cardiovascular determinado pelo Score de Framingham; em tratamento com hipolipemiante; ingestão abusiva de álcool; mulheres em gestação ou em tratamento com reposição hormonal nos 6 meses prévios a realização do estudo foram critérios de exclusão. Na presença de efeitos colaterais (principalmente obstipação), o consumo de linhaça foi descontinuado. Nos casos de flatulência, o participante definia se o grau era suportável ou se descontinuar a sua participação.

Dietas

Os participantes foram divididos em três grupos: grupo 1 (dieta TLC); grupo 2 (dieta TLC + linhaça); e grupo 3 (linhaça). O grupo 1 recebeu planos alimentares individualizados calculados em consideração aos diários alimentares, seguindo as recomendações da dieta TLC; o grupo 2, também receberam estes planos alimentares individualizados, porém complementados com 35 g/dia de linhaça; e o grupo 3 incluiu 35 g/dia de linhaça na alimentação habitual. Para estimar a ingestão alimentar em valores absolutos de energia e nutrientes, foram utilizados os diários alimentares de 3 dias, sendo 2 dias de semana e 1 dia de final de semana (no início e no final do estudo). Para avaliar a adesão à dieta TLC, o questionário de frequência MEDFICTS, validado pelo NCEP/ATP III (4) foi realizado no acompanhamento dos grupos 1 e 2. A linhaça marrom foi assada a 150°C por 15 minutos, com a finalidade de diminuir a ação dos fatores antinutricionais, estabilizar a peroxidação lipídica e preservar os teores de ácido linolênico e compostos fenólicos, além de aumentar a capacidade antioxidante (7,8); com vapor, para potencializar a redução de antinutrientes (9); triturada e embalada a vácuo em embalagem metalizada, para reduzir a velocidade das reações oxidativas (10). Os participantes dos grupos 2 e 3 acrescentaram a linhaça em quaisquer alimentos, a qualquer temperatura e horário, fracionada ou não, de modo a consumir o conteúdo de uma embalagem por dia. As porções de linhaça eram distribuídas a cada 15 dias e armazenadas em geladeira.

Análises antropométricas

O peso, o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal (CA) foram avaliados no início, durante (quinzenalmente) e ao final da intervenção. O IMC foi calculado e classificado de acordo com os critérios estabelecidos pela FAO/OMS (11), para correlacionar a quantidade de massa corporal. A CA foi aferida conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (12), para associar a gordura abdominal ao risco de DCVs. O peso foi mensurado por balança digital marca Plena® (capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0.1 kg). A altura e a CA foram aferidas com fita de fibra de vidro flexível e inextensível (precisão 0,1 cm).

Análises laboratoriais

As dosagens iniciais e finais de CT, HDL-c e TG no soro, e glicemia de jejum no plasma foram realizadas em um laboratório terceirizado, de acordo com os ensaios enzimáticos específicos para cada exame. O valor do LDL-c foi calculado pela equação de Friedewald ($LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$).

Cálculo do tamanho da amostra e análises estatísticas

O cálculo amostral baseou-se na estimativa de uma diferença significativa de 10% no CT entre os grupos (NCEP-ATP III) (3), considerando um Erro do Tipo I de 5%, Erro do Tipo II de 10% e desvio-padrão de 24 mg/dL, de acordo com os dados do estudo de Thomazella (13). Com nível de significância de 5% e poder estatístico de 90%, a amostra necessária para a realização deste ensaio clínico foi de 75 participantes, considerando a possibilidade de não aderência de 25% dos indivíduos que foram recrutados.

Para a comparação das características basais dos participantes, foi realizado o teste qui-quadrado para variáveis qualitativas e o teste de Kruskal-Wallis para as quantitativas.

Para a análise das dietas, inicialmente foram comparados os 3 grupos. Se $p < 0,05$, foram feitas as comparações dos grupos dois a dois. Foram utilizados o modelo de análise da variância com um fator (ANOVA) e teste LSD (least significant difference) para todas as variáveis.

Para a comparação dos grupos em relação às variáveis bioquímicas e antropométricas quantitativas avaliadas no momento pré-tratamento, foi usado o modelo ANOVA. Para as avaliações pós-tratamento foi considerado o modelo de análise de covariância com um fator (ANCOVA), incluindo a avaliação pré-tratamento como covariável. Variáveis que não atenderam a condição de normalidade foram analisadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para a comparação entre as duas avaliações realizadas (antes e depois do tratamento), dentro de cada grupo, foi usado o teste t de Student para amostras pareadas ou o teste não-paramétrico de Wilcoxon. A condição de normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

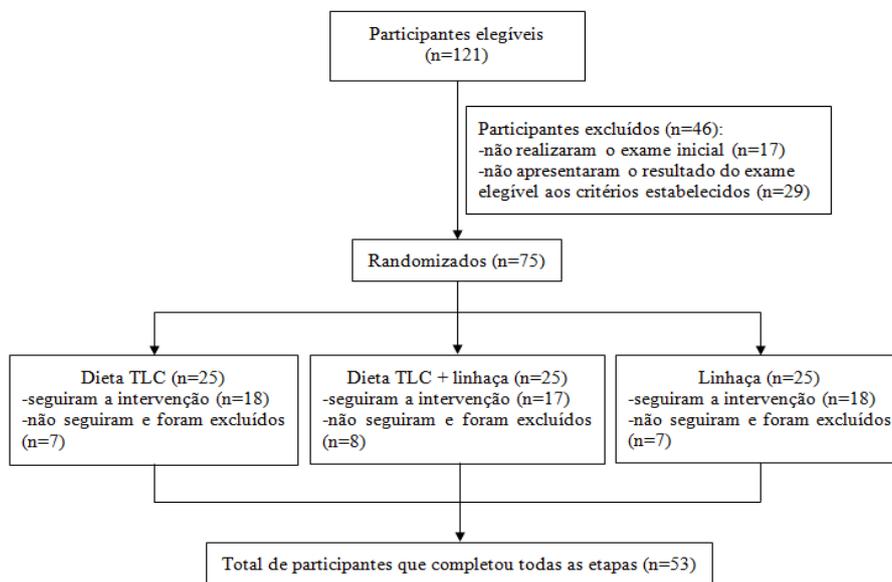
Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0.

RESULTADOS

Sujeitos

Um total de 53 participantes concluiu o estudo (n=18 no grupo 1; n=17 no grupo 2; e n=18 no grupo 3) (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama do fluxo dos participantes



Características basais

As características basais dos participantes estão apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Características basais dos participantes

	Dieta TLC (n=18)	Dieta TLC + linhaça (n=17)	Dieta linhaça (n=18)
Idade (anos - média±DP)	47,89±6,05	47,88±9,29	46,56±8,02
Gênero (F/M)	14/4	14/3	14/4
Peso (Kg - média±DP)	69,94±13,46	66,61±13,21	76,71±17,62
IMC (Kg/m ² - média±DP)	26,78±3,85	25,61±4,83	28,23±4,29
CA (cm - média±DP)	87,84±11,73	83,68±11,31	92,38±14,75
hipertensão (n)	4	5	1
fumante (n)	1	0	1
pós-menopausa (n)	3	9	8
hipotireoidismo (n)	2	7	3
atividade física (n)	9	10	7
FHI semanal (média)	8,3	6,5	7
flatulência (n)	6*	1*	9*

CA: circunferência abdominal / FHI: frequência de hábito intestinal / * p < 0,05

Características das dietas

As características nutricionais das 3 dietas seguidas durante a intervenção estão descritas na **Tabela 2**. As dietas dos grupos TLC e TLC + linhaça foram planejadas de acordo com as necessidades de cada participante. Os valores apresentados para o grupo linhaça foram calculados com base nos inquéritos alimentares entregues pelos participantes de tal grupo.

Tabela 2. Características nutricionais das dietas

	Dieta TLC (n=18)	Dieta TLC + linhaça (n=17)	Dieta linhaça (n=18)
Valor calórico (Kcal)	1722,44±168,98 ^a	1705,87±293,54 ^b	1997,76±508,92 ^{ab}
Carboidrato (%)	51,89	50,73	50,89
Proteína (%)	17,23	17,07	16,11
Lipídio (%)	30,77 ^c	31,43 ^d	32,97 ^{cd}
SFA (%)	6,22 ^e	5,90 ^f	10,29 ^{ef}
PUFA (%)	7,08 ^{cd}	9,50 ^c	8,67 ^d
Ômega 6 (g)	10,15±2,47	9,76±2,99	9,37±4,72
Ômega 3 (g)	1,60±0,57 ^{ef}	8,15±0,68 ^e	7,71±1,45 ^f
Relação ômega 6/3	6,34 ^{ef}	1,20 ^e	1,22 ^f
MUFA (%)	14,96 ^e	13,21 ^a	8,73 ^{ac}
Trans (g)	0,46±0,17 ^e	0,41±0,18 ^f	1,23±0,74 ^{ef}
Colesterol (mg)	118,97±22,60 ^c	96,39±24,51 ^e	196,39±105,10 ^{ce}
Fibras (g)	27,67±4,28 ^{ac}	30,57±2,12 ^{ac}	23,85±5,11 ^{ce}

SFA: gordura saturada / PUFA: gordura poli-insaturada / MUFA: gordura monoinsaturada

^a p < 0,05 / ^b p < 0,05 / ^c p < 0,01 / ^d p < 0,01 / ^e p < 0,001 / ^f p < 0,001

Diante de cardápios calculados individualmente, houve adequação da composição nutricional nos grupos TLC e TLC + linhaça. Já os participantes do grupo

linhaça consumiram o maior aporte calórico e de lipídios quando comparados aos dois outros grupos. Em relação à qualidade lipídica, este grupo apresentou a maior distribuição de gordura saturada e de gordura trans, além da menor de monoinsaturada e mais colesterol. As melhores quantidades de ômega 3 e relações ômega 6/3 foram observadas nos grupos que consumiram linhaça. Foram fornecidas quantidades adequadas de fibras totais nos três grupos, porém faltam dados nas tabelas de composição para saber a proporção entre solúveis e insolúveis de cada alimento consumido. A adequação de fibras do terceiro grupo deve-se ao consumo da linhaça complementar à alimentação habitual.

Análises bioquímicas

Não houve diferença estatisticamente significativa entre LDL-c, CT, HDL-c e TG antes e após a intervenção, além da diferença (redução ou aumento) das concentrações nos 3 grupos. Dentro de cada grupo, a diferença antes vs. depois no perfil lipídico também não foi estatisticamente significativa, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Comparação do perfil lipídico dos grupos

	Grupo	n	Antes	Depois	Diferença	p
			Média ± DP (mg/dL)	Média ± DP (mg/dL)	Média ± DP (mg/dL)	
LDL-c	1	18	151,36±18,19	142,89±25,71 ^a	8,47±18,36 ^a	0,067
	2	17	153,46±12,23	144,66±19,96 ^a	8,80±21,74 ^a	0,115
	3	18	153,91±14,16	148,21±20,74 ^a	5,70±18,75 ^a	0,214
CT	1	18	226,78±21,90	218,44±26,01 ^b	8,33±18,18 ^b	0,068
	2	17	233,06±17,21	220,88±25,53 ^b	12,18±29,21 ^b	0,105
	3	18	236,78±18,46	229,22±23,34 ^b	7,56±19,09 ^b	0,111
HDL-c	1	18	52,44±14,57 ^c	53,00±12,93 ^d	0,56±7,13 ^e	0,660
	2	17	54,76±11,89 ^c	53,41±9,55 ^d	1,35±7,96 ^e	0,326
	3	18	60,67±17,71 ^c	58,39±16,83 ^d	2,28±5,87 ^e	0,218
TG	1	18	115,11±44,50 ^f	113,06±48,16 ^g	2,06±33,06 ^h	0,394
	2	17	124,29±37,64 ^f	114,18±48,32 ^g	10,12±41,89 ^h	0,256
	3	18	116,39±45,58 ^f	113,33±41,74 ^g	3,06±24,60 ^h	0,711

^a p=0,842 / ^b p=0,713 / ^c p=0,128 / ^d p=0,365 / ^e p=0,435 / ^f p=0,582 / ^g p=0,989 / ^h p= 0,674

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a glicemia antes, depois e sua redução entre os 3 grupos (p=0,175) e entre antes vs. depois dentro de cada grupo (grupo 1: p= 0,094; grupo 2: p= 0,195; grupo 3: p= 0,642).

Análises antropométricas

Em relação às variáveis antropométricas, houve diferença estatisticamente significativa entre o peso pós e a diferença de peso (p<0,001), além de IMC pós e sua diferença (p=0,002) entre os 3 grupos, pois foram observadas reduções de peso nos grupos 1 (-2,02 Kg) e 2 (-0,74 Kg), e aumento no grupo 3 (0,67 Kg). Não houve diferença significativa entre os 3 grupos nos valores de peso e IMC antes, e CA antes, depois e sua redução. Houve significância estatística na redução de peso (p<0,001), de IMC (p<0,001) e de CA (p=0,029) antes versus depois no grupo 1. E aumento de peso (p=0,031) e de IMC (p=0,031) antes versus depois no grupo 3.

DISCUSSÃO

As DCVs são um crescente problema de saúde pública com altas taxas de morbimortalidade. Potenciais propriedades cardioprotetoras da nutrição têm sido desvendadas. Estudos relevantes concluídos nas últimas décadas propiciaram uma evolução no foco de intervenção nutricional para reduzir o colesterol (14). Diversas organizações nacionais estabelecem recomendações baseadas em quantidade e qualidade de nutrientes, e várias pesquisas indicam a utilização de alimentos funcionais como adjuvantes ao tratamento. Neste sentido, o presente estudo comparou o efeito de três diferentes composições alimentares - dieta TLC (padrão-ouro), tal dieta complementada com linhaça e somente a suplementação de linhaça sem interferência dos hábitos alimentares - no perfil lipídico, glicemia, peso, IMC e CA em dislipidêmicos.

Neste estudo, o melhor resultado para a redução de LDL-c e CT foi observado no grupo TLC + linhaça. Embora a análise estatística não tenha apresentado diferença significativa, as reduções das concentrações condizem superiormente às significativas apresentadas em meta-análise (6,19 mg/dL em LDL-c e 8,13 mg/dL em CT) realizada sobre os efeitos da intervenção com linhaça nos lipídios sanguíneos (6). Sete pesquisas (15-21) conduzidas de formas distintas evidenciaram que o consumo de 20-50 g/dia de linhaça pode reduzir CT e/ou LDL-c em hipercolesterolêmicos e normocolesterolêmicos. Dois estudos (22,23) não apresentaram diferenças significativas no perfil lipídico.

O efeito hipocolesterolêmico da linhaça encontrado na literatura dependeu dos fatores tempo de consumo, quantidade diária ingerida, forma (inteira, triturada, assada, crua), concentração de lipídios inicial, gênero e condição climática. O período de intervenção nesta pesquisa foi de 3 meses. O tempo apresentado pelos demais estudos foi de 4 semanas a 12 meses (15-23).

Em relação ao HDL-c e TGs, embora não significativos, houve pequeno aumento no grupo TLC, e redução no grupo TLC + linhaça e no grupo linhaça para o HDL; e redução nas concentrações de TG nos três grupos. A meta-análise (6) supracitada também não encontrou diferenças significativas para esses biomarcadores.

Quanto à redução do HDL-c, o alto consumo de ômega 3 da linhaça no presente estudo, pode ter ocasionado este efeito nos grupos que a consumiram. Evidências (24-26) observaram redução nas concentrações de HDL-c após a administração de altas doses de óleo de linhaça. Um estudo demonstrou genomicamente que os ácidos graxos insaturados levam a diminuição da proteína de membrana ABCA1 (ATP-binding membrane cassette transporter A1), presente no fígado e no intestino (27), que participa da síntese de HDL (28), pois facilita a extração do colesterol da célula por esta lipoproteína (12).

O grupo suplementado somente com linhaça que permaneceu com a alimentação habitual apresentou maior redução da concentração de HDL-c. Portanto, adicionalmente a ação redutora de HDL-c ocasionada pelo ALA, os ácidos graxos trans consumidos pelo terceiro grupo também podem ter sido responsáveis. Os ácidos graxos trans reduzem a HDL₂, subfração mais sensível a modificações alimentares. Além disso, demonstrou-se em animais que essa gordura induz a produção de partículas de HDL mais enriquecidas em TGs, as quais são melhor substrato para a lipase hepática, enzima envolvida no catabolismo das HDL (29).

Mesmo sem significância estatística, as concentrações de glicemia dos três grupos diminuíram. Porém, nos dois grupos que consumiram linhaça, houve menor redução. Analisando os dados individualmente, a glicemia teve pequeno aumento em 6

participantes do grupo TLC (no máximo 5 mg/dL), em 6 do grupo TLC + linhaça (no máximo 5 mg/dL) e em 7 do grupo linhaça (no máximo 10 mg/dL). Os aumentos individuais mais altos no terceiro grupo se devem, provavelmente, porque tais pacientes não receberam orientações quanto à alimentação, e continuaram ingerindo carboidratos de alto índice glicêmico que já estavam habituados. O efeito da linhaça na glicemia de jejum é pouco investigado cientificamente. Autores atribuíram efeitos diferentes na homeostase da glicose, principalmente, a componentes isolados da semente. A linhaça (40 g/d) reduziu significativamente a glicemia, mas não a insulina em mulheres na pós-menopausa (30); o pão da semente e com 25 g/d de sua fibra solúvel reduziram a resposta da glicose pós-prandial (31); e melhorou a sensibilidade a insulina (5). Em relação às lignanas, demonstraram melhora significativa na hemoglobina glicada (HbA1c: $-0,10 \pm 0,65\%$ vs $0,09 \pm 0,52\%$, $p = 0,001$), mas não na glicemia e insulina de jejum, após suplementação de SDG (360 mg/dia por 12 semanas, com washout de 8 semanas) em diabéticos (32); e 600 mg de SDG por 6 a 8 semanas reduziram significativamente a glicemia de jejum em hipercolesterolêmicos (33). Já para os resultados relacionados ao consumo de ALA, uma meta-análise de ensaios randomizados e controlados, mostrou a redução da glicemia em 3,6 mg/dL (34).

Neste estudo, houve aumento significativo, embora pequeno, em peso e IMC no grupo que recebeu somente linhaça. Estes aumentos também se devem, provavelmente, aos alimentos consumidos por tais pacientes. Além disso, embora não significativo, houve pequeno aumento da CA nos dois grupos que receberam linhaça. Foi relatada distensão abdominal e flatulência em alguns desses participantes, que pode ter ocasionado o aumento médio da CA. Outro estudo também referiu estes desconfortos intestinais com a inclusão de linhaça (35). Segundo a meta-análise de Pan e colaboradores (2009) (6), a maioria dos ensaios com uso de linhaça não apresentou alterações significativas no peso, com exceção de um estudo (19) em que a linhaça preveniu o aumento comparado com o controle.

Este estudo possui a limitação sobre o tamanho da amostra. Que, embora condizente às demais pesquisas, foi relativamente pequeno e limitou o poder de detectar diferenças nos parâmetros metabólicos.

Houve muita variação em todos os biomarcadores, que pode estar refletindo a individualidade bioquímica dos participantes. Alguns foram responsivos e outros não, independente do grupo. Para benefícios nutricionais clínicos, abordagens promissoras incluem a investigação de: inibidores de CETP para aumentar o HDL-c e diminuir o LDL-c; moduladores da ABCA1; ativadores da paraoxonase (proteína que favorece a qualidade da HDL); hipersensibilidade alimentar; cortisol elevado; funcionamento da tireoide; exposição a toxinas ambientais; aumento da permeabilidade intestinal e passagem de lipopolissacarídeos (LPS) da parede celular de bactérias gram-negativas; e deficiência de nutrientes.

Este estudo reflete a necessidade de condutas nutricionais personalizadas em que considerem todos os possíveis gatilhos envolvidos na dislipidemia e no processo da aterosclerose.

Em conclusão, a dieta TLC e a linhaça, associadas ou não, não foram eficientes na melhora do perfil lipídico e glicemia de jejum em hipercolesterolêmicos que participaram deste estudo. Somente a dieta TLC apresentou resultados significativos na redução de peso, IMC e CA. Novas pesquisas devem ser realizadas para elucidar estratégias que solucionem os fatores modificáveis do risco cardiovascular.

AGRADECIMENTOS

Os autores declaram que não há conflitos de interesse nesta pesquisa. PCDPH recrutou os participantes, realizou a pesquisa, analisou os dados e escreveu o artigo. PCDPH, AFCM e MLSM prepararam a linhaça; PCDPH e MLSM calcularam os recordatórios alimentares; DBP orientou a pesquisa e a escrita do artigo. Agradecemos à Márcia Olandoski pela análise estatística. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade – (SIM). Indicadores de Mortalidade 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 10/08/2015.
- 2 Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000;132(10):769-79.
- 3 Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
- 4 Silva BGC. Alimentos funcionais em cardiologia. In: Farret JF. Nutrição e doenças cardiovasculares: prevenção primária e secundária. São Paulo: Atheneu, 2005.
- 5 Bloedon LAT, Balikai S, Chittams J, et al. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr*. 2008;27(1):65-74.
- 6 Pan A, Yu D, Demark-Wahnefried W, et al. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):288-97.
- 7 Carraro JCC, Lucas CG, Morais DC, et al. Efeito do tratamento térmico sobre a peroxidação lipídica, o teor de ômega-3 e fenólicos totais de sementes de linhaça escura. 10º Congresso Nacional da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição - SBAN. 2009; São Paulo- SP, p.4.
- 8 Moraes EA, Carraro JCC, Dantas MIS, et al. Qualidade proteica e eficiência alimentar de farinhas integrais de linhaça obtidas de sementes cruas e submetidas a tratamento térmico. *Rev Inst Adolfo Lutz*, v. 69, n. 4, p. 531-6, 2010.
- 9 Silva F da, Spricigo CB, Coutinho F, et al. Avaliação da estabilidade de cookies produzidos com linhaça castanha. XVIII SEMIC. Disponível em: <http://www2.pucpr.br/reol/index.php/SEMIC18?dd1=3945&dd99=view>.
- 10 Naves L de P, Corrêa AD, Santos CD dos, et al. Componentes antinutricionais e digestibilidade proteica em sementes de abóbora (*Cucurbita maxima*) submetidas a diferentes processamentos. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2010;30(Supl.1):180-184.
- 11 FAO/WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003;916(i-viii):1-149, backcover.
- 12 Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(S1):2-19.
- 13 Thomazella MCD. Efeito da dieta tipo Mediterrânea na função endotelial e inflamação na aterosclerose: estudo comparativo com a dieta TLC (“*Therapeutic Lifestyle Changes*”, do NCEP - ATP III). São Paulo, 2010. 144 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

- 14 Dalen JE, Devries S. Diets to Prevent Coronary Heart Disease 1957-2013: What Have We Learned? *Am J Med.* 2014;127(5):364-9.
- 15 Patade A, Devareddy L, Lucas EA, et al. Flaxseed reduces total and LDL cholesterol concentrations in native American postmenopausal women. *J Women Health.* 2008;17(3):355-66.
- 16 Bloedon LT, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutr Rev.* 2004;62(1):18-27.
- 17 Dodin S, Cunnane SC, Mâsse B, et al. Flaxseed on cardiovascular disease markers in healthy menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2008;24(1):23-30.
- 18 Mandaşescu S, Mocanu V, Dăscalița AM, et al. Flaxseed supplementation in hyperlipidemic patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2005;109(3):502-6 (abstr).
- 19 Dodin S, Lemay A, Jacques H, et al. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1390-7.
- 20 Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1527-32.
- 21 Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, et al. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(3):395-402.
- 22 Stuglin C, Prasad K. Effect of flaxseed consumption on blood pressure, serum lipids, hemopoietic system and liver and kidney enzymes in healthy humans. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005;10(1):23-7 (abstr).
- 23 Lemay A, Dodin S, Kadri N, et al. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):495-504.
- 24 Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, et al. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis.* 2005;181(1):115-124.
- 25 Gillingham LG, Gustafson JA, Han SY, et al. High-oleic rapeseed (canola) and flaxseed oils modulate serum lipids and inflammatory biomarkers in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(3):417-27.
- 26 Kralova LI, Suchanek P, Kovar J, et al. Replacement of dietary saturated FAs by PUFAs in diet and reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 2008;49(11):2414-8.
- 27 Brewer HB. The Evolving Role of HDL in the Treatment of High-Risk Patients with Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1246-57.
- 28 Lee J, Park Y, Koo SI. ATP-binding cassette transporter A1 and HDL metabolism: effects of fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2012;23(1):1-7.
- 29 Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1Supl.3):1-40.
- 30 Lemay A, Dodin S, Kadri N, et al. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):495-504.
- 31 Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, et al. High alpha-linolenic acid flaxseed (*Linum usitatissimum*): some nutritional properties in humans. *Br J Nutr.* 1993;69(2):443-53.
- Djoussé L, Biggs ML, Lemaitre RN, et al. Plasma omega-3 fatty acids and incident diabetes in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):527-33.

- 32 Pan A, Sun J, Chen Y, et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, cross-over trial. *PLoS One*. 2007;2(11):e1148.
- 33 Zhang W, Wang X, Liu Y, et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr*. 2008;99(6):1301-9.
- 34 Wendland E, Farmer A, Glasziou P, et al. Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart*. 2006;92(2):166-9.
- 35 Kristensen M, Jensen MG, Aarestrup J, et al. Flaxseed dietary fibers lower cholesterol and increase fecal fat excretion, but magnitude of effect depend on food type. *Nutr Met*. 2012;9(1):8.

5 CONCLUSÃO

A dieta TLC e a linhaça, associadas ou não, não foram eficientes na melhora do perfil lipídico e glicemia de jejum em hipercolesterolêmicos que participaram deste estudo.

Somente a dieta TLC apresentou resultados significativos na redução de peso, IMC e CA.

Novas pesquisas devem ser realizadas para elucidar estratégias que solucionem os fatores modificáveis do risco cardiovascular.

6 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E DA REVISÃO DA LITERATURA

1 Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade – (SIM). Indicadores de Mortalidade 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 10/08/2015.

2 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11):e442.

3 Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de informações hospitalares. Internações e valor total de internações segundo capítulo CID-10. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 14/06/2013.

4 Curioni C, Cunha CB, Veras RP, et al. The decline in mortality from circulatory diseases in Brazil. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. 2009;25(1):9-15.

5 Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2013;100(1Supl.3):1-40.

6 Kalanuria AA, Nyquist P, Ling G. The prevention and regression of atherosclerotic plaques: emerging treatments. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:549-61.

7 Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR., et al. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4 Supl.1):1-22.

8 Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):70-8.

9 Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38.

10 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.

11 Napoli C, Armiento FPD, Mancini FP, et al. Fatty Streak Formation Occurs in Human Fetal Aortas and is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia. 2005;100(11):2680-90.

12 Campos AD. Fisiopatología de la aterosclerosis. *Acta Neurol Colomb*. 2010;26:4-15.

13 Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000;132(10):769-79.

14 Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.

15 Silva BGC. Alimentos funcionais em cardiologia. In: Farret JF. *Nutrição e doenças cardiovasculares: prevenção primária e secundária*. São Paulo: Atheneu, 2005.

16 Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. AHA scientific statement: fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(21):2747-57.

17 Pan A, Yu D, Demark-Wahnefried W, et al. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):288-97.

18 Faludi AA, Bertolami MC. Como diagnosticar e tratar as dislipidemias. *Rev Bras Med*. 1998; 55 (edição especial): 6-11. In: Farret JF. *Dislipidemia. Nutrição e doenças cardiovasculares: prevenção primária e secundária*. São Paulo: Editora Atheneu; 2005. p. 39.

19 Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, et al. Sociedade Brasileira de

Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2012;99(2 Supl. 2):1-28.

20 Brewer HB. The Evolving Role of HDL in the Treatment of High-Risk Patients with Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1246-57.

21 Sposito AC, Fonseca FAH, Bertolami MC, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl. I):2-19.

22 Wang H, Peng D. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):176.

23 Yin K, Liao D, Tang C. A Possible Link between Inflammation and Reverse. *Mol Med.* 2010;16(9-10):438-49.

24 Lee J, Park Y, Koo SI. ATP-binding cassette transporter A1 and HDL metabolism: effects of fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2012;23(1):1-7.

25 Glomset JA. Physiological role of lecithin-cholesterol acyl-transferase. *Am J Clin Nutr.* 1970;23:1129-36.

26 Kalanuria AA, Nyquist P, Ling G. The prevention and regression of atherosclerotic plaques: emerging treatments. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:549-61.

27 Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Supl. 3):1-40.

28 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.

29 Yamada N. Atherosclerosis and Oxidative Stress. *JMAJ.* 2001;44(12):529-34.

30 Campos AD. Fisiopatología de la aterosclerosis. *Acta Neurol Colomb.* 2010;26:4-15.

31 Silvestro A, Oliva G, Brevetti G. Intermittent claudication and endothelial dysfunction. *Eur Heart J Supplements*. 2002;4(Suppl B):B35-B40.

32 Barter P. Is high-density lipoprotein the protector of the cardiovascular system? *Eur Heart J Supplements*. 2004;6(Suppl A):A19-A22.

33 Brewer HB Jr. Increasing HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1491-4.

34 Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146-55.

35 López-Miranda J, Badimon L, Bonanome A, et al. Monounsaturated fat and cardiovascular risk. *Nutr Rev*. 2006;64(10):S2-12.

36 Chen Z-Y, Ma KY, Liang Y, et al. Role and classification of cholesterol-lowering functional foods. *J Funct Foods*. 2011;3(2):61–9.

37 Stringheta PC, Oliveira TT, Gomes RC, et al. Políticas de saúde e alegações de propriedades funcionais e de saúde para alimentos no Brasil. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2007;43(2):181-94.

38 Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999. Diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. Brasília, DF: 1999.

39 Patade A, Devareddy L, Lucas EA, et al. Flaxseed reduces total and LDL cholesterol concentrations in native American postmenopausal women. *J Women Health*. 2008;17(3):355-66.

40 Bloedon LT, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutr Rev*. 2004;62(1):18-27.

41 Mandaşescu S, Mocanu V, Dăscaliţa AM, et al. Flaxseed supplementation in hyperlipidemic patients [Abstract]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2005;109(3):502-6.

42 Dodin S, Lemay A, Jacques H, et al. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal

women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1390-7.

43 Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1527-32.

44 Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, et al. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(3):395-402.

45 Dodin S, Cunnane SC, Mâsse B, et al. Flaxseed on cardiovascular disease markers in healthy menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2008;24(1):23-30.

46 Stuglin C, Prasad K. Effect of flaxseed consumption on blood pressure, serum lipids, hemopoietic system and liver and kidney enzymes in healthy humans. [abstract]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005;10(1):23-7.

47 Lemay A, Dodin S, Kadri N, et al. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):495-504.

48 Bloedon LAT, Balikai S, Chittams J, et al. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(1):65-74.

49 Prasad K. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis.* 2005;179(2):269-75.

50 NEPA-UNICAMP. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. 4ª. ed. rev. ampl. Campinas: NEPAUNICAMP; 2011. 161 p.

51 Possamai TN. Elaboração do pão de mel com fibra alimentar proveniente de diferentes grãos, sua caracterização físico-química, microbiológica e sensorial [dissertação de mestrado]. Curitiba: UFPR; 2005.

52 Gupta R, Sachdeva R, Kochhar A. Effect of Flaxseed Supplementation on Nutrient Adequacy and Iron Status of Coronary Heart Disease Patients. *Ethno Med.* 2010;4(1):1-8.

53 Akhtar S, Ismail T, Riaz M. Flaxseed: a miraculous defense against some critical maladies. *Pak J Pharm Sci.* 2013;26(1):199-208.

54 Oomah BD, Mazza G. Flaxseed proteins: a review. *Food Chem.* 1993; 48(2): 109-14.

55 Trucom C. A importância da linhaça na saúde. São Paulo: Alaúde Editorial, 2006.

56 Oomah BD. Flaxseed as a functional food source. *J Sci Food Agric.* 2001;8:889-94.

57 Arts ICW, Hollman PCH. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(suppl):317S-25S.

58 Hu C, Yuan YV, Kitts DD. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(11):2219-27.

59 Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr.* 2005;135(10):2291-4.

60 Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1403-10.

61 Pattanaik U, Prasad K. Oxygen free radicals and endotoxic shock: effect of flaxseed. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1998;3(4):305-8.

62 Mazur W, Duke J, Wähälä K, et al. Isoflavonoids and lignans in legumes: nutritional and health aspects in humans. *Nutr Biochem.* 1998;9(4):1-8.

63 Zhang W, Wang X, Liu Y, et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr.* 2008;99(6):1301-9.

64 Edel AL, Aliani M, Pierce GN. Supported liquid extraction in the quantitation of plasma enterolignans using isotope dilution GC/MS with application to flaxseed consumption in healthy adults. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013;912:24-32.

65 Vanharanta M, Voutilainen S, Rissanen TH, et al. Risk of cardiovascular disease-related and all-cause death according to serum concentrations of enterolactone: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med.* 2003;163(9):1099-104.

66 Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, et al. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet.* 1999;354(9196):2112-5.

67 Fukumitsu S, Aida K, Shimizu H, et al. Flaxseed lignan lowers blood cholesterol and decreases liver disease risk factors in moderately hypercholesterolemic men. *Nutr Res.* 2010;30(7):441-6.

68 Adolphe JL, Whiting SJ, Juurlink BHJ, et al. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *Br J Nutr.* 2010;103(7):929-38.

69 Bravi E, Perretti G, Marconi O, et al. Secoisolariciresinol diglucoside determination in flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) oil and application to a shelf life study. *Food Chem.* 2011;126(4):1553-8.

70 Landete JM. Plant and mammalian lignans: A review of source, intake, metabolism, intestinal bacteria and health. *Food Res Int.* 2012;46(1):410-24.

71 Dupasquier CMC, Dibrov E, Kneesh AL, et al. Dietary flaxseed inhibits atherosclerosis in the LDL receptor deficient mouse in part through antiproliferative and anti-inflammatory actions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(4):H2394-402.

72 Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2010;21(9):781-92.

73 Harper CR, Edwards MJ, DeFilippis AP, et al. Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J Nutr.* 2006;136(1):83-7.

74 Goyens PLL, Spilker ME, Zock PL, et al. Conversion of α -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of α -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:44-53.

75 Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev.* 2007;12(3):207-27.

76 Tur JA, Bibiloni MM, Sureda A, et al. Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits. *Br J Nutr.* 2012;107(Suppl):S23–52.

77 Komprda T. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as inflammation-modulating and lipid homeostasis influencing nutraceuticals: A review. *J Funct Foods.* 2012;4(1):25-38.

78 Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(1):42-50.

79 Houston MC, Fazio S, Chilton FH, et al. Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52(2):61-94.

80 Harnack K, Andersen G, Somoza V. Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids. *Nutr Metab (Lond).* 2009;6:8.

81 Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(suppl):456S-60S.

82 Nannicini F, Sofi F, Avanzi G, et al. Alpha-linolenic acid and cardiovascular diseases omega-3 fatty acids beyond eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Minerva Cardioangiol.* 2006;54(4):431-42.

83 Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004;134(7):1806-11.

84 Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, et al. Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):223-9.

85 Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9356):477-85.

86 Faintuch J, Horie LM, Schmidt VD, et al. Obesity, inflammation, vascular reactivity, and cardiocirculatory events. *Clinics.* 2007;62(3):357-8.

87 Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004;134(11):2991-7.

88 von Shacky C. N-3 fatty acids and prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1):224S-7S.

89 Degirolamo C, Kelley KL, Wilson MD, et al. Dietary n-3 LCPUFA from fish oil but not alpha-linolenic acid-derived LCPUFA confers atheroprotection in mice. *J Lipid Res.* 2010;51(7):1897–905.

90 Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation.* 2005;111(2):157-64.

91 de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343(8911):1454-9.

92 de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99(6):779-85.

93 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):890-7.

94 Djousse L, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(5):612-9.

95 Djousse L, Folsom AR, Province MA, et al. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):819-25.

96 Leng GC, Taylor GS, Lee AJ, et al. Essential fatty acids and cardiovascular disease: the Edinburgh Artery Study. *Vasc Med.* 1999;4(4):219-26.

97 Harper CR, Jacobson TA. Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1521-29.

98 Albert CM, Oh K, Whang W, et al. Dietary α -Linolenic Acid Intake and Risk of Sudden Cardiac Death and Coronary Heart Disease. *Circulation.* 2005;112(21):3232-8.

99 Yamagishi K, Nettleton JA, Folsom AR. ARIC Study Investigators. Plasma

fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart.* 2008;156(5):965–974.

100 Lemaitre RN, King IB, Sotoodehnia N, et al. Red blood cell membrane alpha-linolenic acid and the risk of sudden cardiac arrest. *Metabolism.* 2009;58(4):534-40.

101 Campos H, Baylin A, Willett WC. Alpha-linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118(4):339-45.

102 Warensjö E, Sundström J, Vessby B, et al. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):203-209.

103 Park Y, Park S, Yi H, et al. Low level of n-3 polyunsaturated fatty acids in erythrocytes is a risk factor for both acute ischemic and hemorrhagic stroke in Koreans. *Nutr Res.* 2009;29(12):825-30.

104 Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, et al. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation.* 2009;120(23):2315-21.

105 Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, et al. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients [abstract]. *Atherosclerosis.* 2003;167(2):237-42.

106 Faintuch J, Schmidt VD, Horie LM, et al. Propriedades anti-inflamatórias da farinha de linhaça em pacientes obesos. *Rev Bras Nutr Clin.* 2006;21(4):273-7.

107 Paschos GK, Magkos F, Panagiotakos DB, et al. Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61: 1201-6.

108 Harper CR, Edwards MC, Jacobson TA. Flaxseed oil supplementation does not affect plasma lipoprotein concentration or particle size in human subjects. *J Nutr.* 2007;136(11),2844-8.

109 Cunnane SC, Hamadeh MJ, Liede AC, et al. Nutritional attributes of traditional flaxseed in healthy young adults. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(1):62-8.

110 Couëdelo L, Boué-Vaysse C, Fonseca L, et al. Lymphatic absorption of α -

linolenic acid in rats fed flaxseed oil-based emulsion. *Br J Nutr.* 2011;105(7):1026-35.

111 Francis AA, Deniset JF, Austria JA, et al. The Effects of Dietary Flaxseed on Atherosclerotic Plaque Regression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 304(12):H1743-51.

112 Slavin J. Why whole grains are protective: biological mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):129-34.

113 Brown L, Rosner B, Willett WW, et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):30-42.

114 Fernandez ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(1):35-40.

115 Schneeman BO. Gastrointestinal physiology and functions. *Br J Nutr.* 2002;88(suppl 2):S159-63.

116 Wong JM, Souza R, Kendall CW, et al. Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(3):235-43.

117 Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol Behav.* 2008;94(2):285-92.

118 Anderson JW, Hanna TJ. Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. *J Nutr.* 1999;129(7 Suppl):1457S-66.

119 Fernandez ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(1):35-40.

120 King DE. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(6):594-600.

121 Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Dietary Fiber Intake and Reduced Risk of Coronary Heart Disease in US Men and Women. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1897-904.

122 Merchant AT, Hu FB, Spiegelman D, et al. Dietary fiber reduces peripheral arterial disease risk in men. *J Nutr.* 2003;133(11):3658-63.

123 Theuma P, Fonseca VA. Inflammation and emerging risk factors in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Curr Diab Rep.* 2003;3(3):248-54.

124 Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2003;168(2):351-8.

125 Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S.youth. *Diabetes Care.* 2005;28(4):878-81.

126 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286(3):327-34.

127 Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes.* 2004;53(3):693-700.

128 Song Y, Manson JE, Tinker L, et al. Circulating levels of endothelial adhesion molecules and risk of diabetes in an ethnically diverse cohort of women. *Diabetes.* 2007;56(7):1898-904.

129 Liu S, Tinker L, Song Y, et al. A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1676-85.

130 Kristensen M, Jensen MG, Aarestrup J, et al. Flaxseed dietary fibers lower cholesterol and increase fecal fat excretion, but magnitude of effect depend on food type. *Nutr Met.* 2012;9(1):8.

SOBREMESAS GELADAS = 1/2 xíc							
Grupo 1: sorvete, <i>milkshakes</i>	0	3	7	1	2	3	_____
Grupo 2: sorvete light, <i>frozen iogurt</i>	0	0	0	0	0	0	_____
ALIMENTOS FRITOS: carnes e vegetais							
Grupo 1: batata frita, vegetais fritos ou empanados (1/2 xíc); frango, carne ou peixe frito (90g)	0	3	7	1	2	3	_____
Grupo 2: vegetais não fritos (1/2 xíc), carnes brancas e vermelhas assadas, cozidas, grelhadas, refogadas (90g)	0	0	0	0	0	0	_____
PRODUTOS DE PADARIA, DOCE, BISCOITOS = 1 porção média							
Grupo 1: bolachas, bolos, <i>muffins, croissants</i> , tortas, sonho	0	3	7	1	2	3	_____
Grupo 2: bolos e biscoitos pobres em gordura, confeitos caseiros c/ óleo vegetal, pães	0	0	0	0	0	0	_____
ALIMENTOS PRONTOS							
Grupo 1: refeições enlatadas, embrulhadas ou congeladas: pizza (1 fatia), macarrão com queijo (1 x), sopas cremosas (1 x), batata, arroz e massa com creme/queijo	0	3	7	1	2	3	_____
Grupo 2: refeições diet/reduzidas em calorias ou pobres em gordura (1 x), batata, arroz e massa sem molho de creme/queijo (1/2 x)	0	0	0	0	0	0	_____
GORDURA DE ADIÇÃO = 1 colher (sopa)							
Grupo 1: manteiga, margarina, molho de salada, maionese, nata (2 cS)	0	3	7	1	2	3	_____
Grupo 2: margarina light, molho de salada light, maionese light	0	0	0	0	0	0	_____
LANCHES							
Grupo 1: chips (batata, milho, taco), oleaginosas (30g), crackers (15g), balas (chocolate, caramelo, coco = 45g), pipoca (3 xícaras)	0	3	7	1	2	3	_____
Grupo 2: pretzels, crackers pobres em gorduras (15g), barrinha de cereais, frutas, rocambole de frutas, balas duras (1 unidade média), pipoca pobre em gordura (3 x)	0	0	0	0	0	0	_____

≥70 precisa fazer algumas mudanças dietéticas

40-70 dieta saudável para o coração

<40 dieta TLC

ANEXO II - Guia para Therapeutic Lifestyle Changes (TLC)

Recomendações sobre a alimentação para um coração saudável

Grupo de alimentos	preferir	evitar
Pães e cereais	≥6 porções diárias, ajustado as necessidades calóricas pães, cereais, especialmente integrais; massa; arroz; batata; feijões e ervilhas; <i>crackers</i> e <i>cookies</i> pobres em gordura	produtos de padaria, como: sonho, biscoitos amanteigados, <i>muffins</i> , <i>croissants</i> , pães doces, bolos, tortas, <i>cookies</i> petiscos a base de cereais, incluindo batata frita, folhados de queijo, “salgadinhos”, pipoca amanteigada
Vegetais	3-5 porções frescas por dia , sem adição de gordura, molho ou sal	vegetais fritos, ou preparados com manteiga, queijo, ou molho cremoso
Frutas	2-4 porções frescas por dia	frutas fritas ou servidas com manteiga ou com creme
Leites e derivados	2-3 porções por dia leite e iogurte desnatado ou semi-desnatado; queijo cottage, queijo sem gordura ou com pouca gordura	leite e iogurte integrais, sorvete, creme, queijo
Ovos	≤2 gemas de ovos por semana clara de ovos	gema de ovo, ovo inteiro
Carnes, aves e peixes	≤140 g por dia cortes magros de lombo e pernil; hambúrguer light; frios feitos com carnes magras ou proteína de soja; aves sem pele; peixe	carnes gordas: costela, contra-filé, hambúrguer tradicional, bacon, salsicha; frios: salame, mortadela, viana; vísceras: fígado, cérebro; aves com pele; carnes, aves e peixes fritos
Óleos e gorduras	de acordo com as necessidades calóricas óleos insaturados; margarinas <i>light</i> e óleos vegetais; sementes, castanhas e nozes	manteiga, margarina, chocolate, coco
Opções da dieta TLC	margarinas com esterol; fontes de fibra solúvel: cevada, aveia, <i>psillyum</i> , maçã, banana, frutas vermelhas, frutas cítricas, nectarina, pêssego, pêra, ameixa, brócolis, couve de bruxelas, cenoura, feijão, ervilha, produtos de soja (missô, tofu)	

ANEXO III – Laudo de análise dos atributos químicos e físicos da semente de linhaça marrom

	ESPECIFICAÇÃO INTERNA DE MATÉRIA PRIMA	Código: MP015K Data: 02/09/14 Nº NMS: 04 Vigência: 02 anos
	SEMENTE DE LINHAÇA MARROM	DV349 Controle de Qualidade

8. ATRIBUTOS FÍSICO QUÍMICOS

(*) Umidade (%)	4,0 – 10,0
(**) Cinzas (%)	2,0 – 4,0
(**) Proteínas (%)	16,0 – 22,0
(**) Gordura (%)	30,0 - 40,0
(**) Fibras (%)	24,0 – 30,0
(*) Densidade (g/100ml)	68,0 – 72,0
(*) Pureza (%)	99,50
(*) Impurezas (%)	< 0,2
(*) Grãos Danificados / Quebrados (%)	< 0,2
(*) Cabinhos, talhas, etc (%)	< 0,1

9. INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS

Informação Nutricional		
Porção de 15g (1 colher de sopa)		
Quantidade por porção		% VD*
Valor energético	61kcal = 256kJ	3%
Carboidratos	1,0g	1%
Proteínas	2,9g	6%
Gorduras totais, das quais:	5,1g	9%
Gorduras saturadas	0,6g	2%
Gorduras trans	0g	-
Gorduras monoinsaturadas	1,0g	-
Gorduras poliinsaturadas	3,6g	-
Colesterol	0mg	-
Fibra alimentar, das quais:	4,2g	17%
Fibra insolúvel	2,9g	-
Fibra solúvel	1,3g	-
Sódio	0 mg	0%
Ferro	0,93 mg	7%
Fósforo	75 mg	11%
Magnésio	54 mg	21%

* % Valores diários com base em uma dieta de 2.000 kcal ou 8.400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas - Resolução RDC nº 360 da ANVISA.

Elaborado por: Sandra Lemos

Aprovado por David Allan

ANEXO IV – Carta de Aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética em Pesquisa
Ciência com Consciência

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Parecer Nº **0004368/10**

Protocolo CEP Nº **5795**

Título do projeto **Efeito da suplementação de linhaça adjuvante ou não da dieta TLC ("Therapeutic Lifestyle Changes") na dislipidemia em pacientes com baixo e intermediário risco cardiovascular**

Grupo
Versão 2

Protocolo CONEP **0314.0.084.000-10**

Pesquisador responsável **PAMELA CRISTIANI DIAS PEREIRA**

Instituição **Precoma Serviços Médicos SS**

Objetivos

OBJETIVO GERAL

• Avaliar o efeito da suplementação de linhaça com e sem intervenção da dieta TLC nos níveis de LDL-C e CT (colesterol total) em pacientes dislipidêmicos com baixo e intermediário risco cardiovascular.

OBJETIVO(S) ESPECÍFICO(S)

- Analisar os níveis de CT e LDL-C antes do fornecimento da suplementação de linhaça com e sem intervenção da dieta TLC;
- Analisar os níveis de CT e LDL-C após o fornecimento da suplementação de linhaça com e sem intervenção da dieta TLC;
- Comparar os níveis de CT e LDL-C antes e após o fornecimento da suplementação de linhaça com e sem intervenção da dieta TLC.

Justifica-se o estudo pela correlação entre alimentação e doenças cardiovasculares prevalentes na população brasileira.

Comentários e considerações

Serão abordados após triagem clínica de rotina 75 pacientes para participarem do estudo que preconiza 3 grupos experimentais: 1 com uma dieta TLC, 2 dieta TLC + linhaça e 3 somente com suplementação de linhaça. A linhaça será fornecida em porções de 35 g diárias por períodos subsequentes de 15 dias, após o qual o paciente deverá retornar para nova avaliação clínica nutricional. Será realizada uma colheita de sangue pré- e outra após 3 meses do estudo. O estudo orçado em aproximadamente 5 mil R\$ será custeado pelo pesquisador integralmente. Os riscos descritos em literatura para o uso da linhaça são cefaléia, desconforto abdominal, diarreia e flatulência. Para a dieta TLC não há riscos descritos. Os benefícios seriam uma mudança para melhor do hábito alimentar e a melhora na dislipidemia. O paciente terá que se submeter ao procedimento durante 3 meses. A linhaça, triturada, poderá ser consumida junto a qualquer alimento e refeição, fria ou quente. A anamnese, bem completa e com detalhes potencialmente constrangedores ao paciente codifica o mesmo em seu cabeçalho (apêndice C), não o expondo.

Termo de consentimento livre e esclarecido e/ou Termo de compromisso para uso de dados.

De acordo com a Res.196/96.

Conclusões

Aprovado sob o quesito ético.

Devido ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, de acordo com as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e demais relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos, em reunião realizada no dia: **27/10/2010**, manifesta-se por considerar o projeto **Aprovado**.

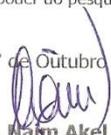
Situação Aprovado

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEP em qualquer tempo.

Curitiba, 27 de Outubro de 2010.


Prof. MSc. Naim Akel Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
PUC PR

