

O ÓLEO DE PEIXE NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES. REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA

PAULO DORNELLES PICON, ANTÔNIO BALBINOTTO, RICHARD CHIKARA KOYA
Porto Alegre, RS

A partir de estudos epidemiológicos em esquimós, onde constatou-se uma correlação inversa entre a mortalidade por cardiopatia isquêmica e o consumo de peixe, tem sido proposta a utilização do óleo de peixe na prevenção primária desta doença^{1, 2}. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos^{3, 4} realizados em populações onde o consumo de peixe marinho é um componente regular da dieta. Nos últimos anos, a literatura médica e leiga foi invadida por vários trabalhos abordando os benefícios do uso da suplementação com óleo de peixe na prevenção de eventos cardiovasculares^{1, 5, 6}, inflamatórios^{6, 7} e oncológicos^{6, 8}. Esses trabalhos apresentam metodologias diversas e resultados conflitantes, tornando difícil uma conclusão do seu real valor na prática médica. É nosso objetivo, através da análise crítica da literatura, expor a importância farmacológico-clínica do óleo de peixe nas doenças cardiovasculares.

Duas são as substâncias "protetoras" encontradas no óleo de peixe: os ácidos graxos polinsaturados, mais precisamente, os da família ômega-3, apresentando como principais metabólitos o ácido eicosapentanoico (EPA) e o ácido docosaexanoico (DHA).

Os alimentos de origem marinha apresentam principalmente os ácidos graxos da família ômega-3, sendo o EPA e o DHA, os seus principais metabólitos. Esses ácidos graxos, particularmente o ácido linolênico, entram na cadeia alimentar dos animais marinhos devido a grande quantidade presente no fitoplâncton e zooplâncton, sua principal fonte de alimento. O ácido linolênico é um ácido graxo essencial, ou seja, não pode ser sintetizado pelo organismo humano, sendo incorporado à fase lipídica da membrana celular dos indivíduos cuja ingestão desses ácidos graxos é aumentada^{5, 11}.

Os vegetais terrestres contêm ácidos graxos da família ômega-6 e pequena quantidade de ômega-3. O principal ácido graxo da família ômega-6 é o ácido linoléico, o qual tem como principal metabólito o ácido aracdônico (AA). O ácido linoléico é o ácido graxo polinsaturado mais consumido, a partir dos óleos vegetais, na dieta ocidental (fig. 1).

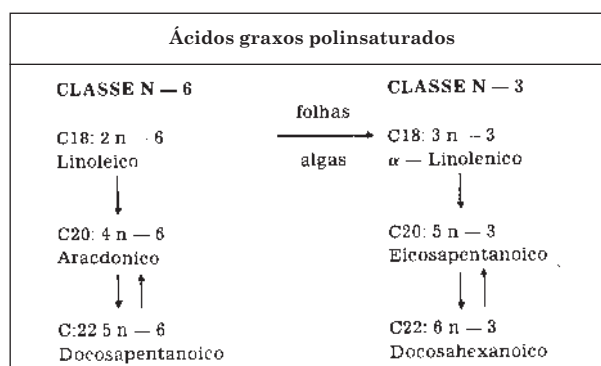


Fig. 1 - Ácidos graxos polinsaturados da classe n - 6 e n - 3. Apenas em algas ou em folhas vegetais o ácido linoleico é dessaturado para formar o ácido alfa-linolenico, o precursor dos ácidos eicosapentanoico e docosahexanoico.

Efeitos do Óleo de Peixe

Mecanismos da ação primária - o efeito "protetor" é atribuído a um aumento da produção de prostaglandinas da série 3, cujo tromboxano A₃ é menos potente que o tromboxano A₂. O principal mecanismo de ação do EPA e do DHA é a competição com o AA. Essa competição ocorre através da: a) inibição da síntese do AA a partir do ácido linoléico; b) competição com o AA por posições nos fosfolípidos da membrana, com isso reduzem os níveis celulares e plasmáticos do AA; c) competição com o AA como substrato à enzima ciclooxigenase, reduzindo a produção de tromboxane A₂ pelas plaquetas e aumentando a produção de tromboxane A₃. Ao contrário do que ocorre nas plaquetas, nas células endoteliais, a síntese de prostaglandina I₂ não é marcadamente inibida e a atividade fisiológica da nova

Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Correspondência: Paulo Dornelles Picon - Rua José de Alencar, 1105 - 90640 - Porto Alegre, RS.
Recebido para publicação 23/09/91
Aceito em 21/10/91

prostaglandina sintetizada a partir do EPA (prostaglandina I₃) é adicionada à ação da prostaglandina I₂. Além disso, há uma competição com o AA como substrato pela enzima lipoxigenase, produzindo pequenas quantidades de leucotrienos, principalmente o leucotrieno B₅, com menor ação nos processos inflamatórios, e ainda competindo com o leucotrieno B₄, o qual exerce importante função no processo inflamatório^{5, 6}.

Viscosidade sanguínea, vasos e plaquetas - O uso de ácidos graxos ômega-3 provoca uma diminuição da contagem de plaquetas^{5, 7} e o prolongamento de sua meia-vida⁹, levando ao aumento do tempo de sangramento. Outros autores afirmam que tal efeito na contagem plaquetária é transitório, voltando a níveis pré-tratamento após seis meses¹⁰. Uma outra alteração provocada nas plaquetas é a diminuição da síntese do fator de crescimento derivado das plaquetas, importante mediador do processo aterogênico, pois provoca a migração e a proliferação das células do músculo liso vascular e a agregação de monócitos no sítio da lesão endotelial^{11, 5, 11}.

Alguns autores têm demonstrado a ação dos ácidos graxos ômega-3 em reduzir a viscosidade sanguínea através do aumento da flexibilidade dos eritrócitos^{5, 6}, o que poderia aumentar o suprimento de oxigênio para os tecidos supridos por vasos estreitados⁵. Há um aumento da atividade fibrinolítica endógena propiciada por um aumento dos níveis do fator de ativação do plasminogênio tecidual e uma redução dos inibidores desse fator⁵. O fibrinogênio, um dos fatores da cascata de coagulação, tem sido identificado como um fator de risco para a doença cardiovascular quando os seus níveis estão aumentados. Seus níveis diminuem na dieta rica em ácidos graxos polinsaturados de origem marinha^{11, 12}. Há uma redução da resposta vasoespástica às catecolaminas e possivelmente à angiotensina¹³.

Metabolismo lipídico - O mecanismo pelo qual os ácidos graxos ômega-3 interferem no metabolismo dos lipídeos é muito controverso. Os estudos mais consistentes do óleo de peixe sobre os lipídeos e lipoproteínas séricas incluem os efeitos no colesterol total, LDL, HDL e triglicérides plasmáticos^{11, 14, 15}. Existem achados variáveis quanto às frações LDL e HDL^{5, 16, 17}. Alguns autores relatam que os níveis de LDL permanecem estáveis ou diminuídos, sendo maior o efeito da redução nos níveis de LDL naqueles indivíduos que tinham uma ingesta prévia alta de gorduras insaturadas, esse efeito também é compartilhado

pelos óleos vegetais, mas o óleo de peixe parece ser mais eficaz nessa ação^{11, 16, 18}. Em recente ensaio clínico, Wilt e col¹⁹ relatam um aumento significativo do LDL em pacientes hipercolesterolêmicos que receberam suplementação com cápsulas de óleo de peixe por 12 semanas. Harris²⁰, em sua metanálise, conclui que, os níveis de LDL e de colesterol total, não são afetados a não ser que sejam comparados a dietas ricas em gorduras saturadas, circunstância na qual eles irão diminuir. Em pacientes hipertrigliceridêmicos, entretanto, há usualmente aumento nos níveis de LDL com a suplementação com óleo de peixe²⁰. No que se refere ao HDL, alguns autores referem aumento dos níveis, mas, com o passar do tempo, esses retornam aos níveis pré-tratamento¹⁰, enquanto outros demonstram que os níveis permanecem sem alteração⁷ ou até diminuíram, não afetando, porém, a aterogênese⁵. A metanálise de Harris²⁰ conclui que os níveis de HDL aumentam de 5% a 10%. Quanto aos triglicérides plasmáticos, há diminuição nos pacientes com normolipidemia, hipercolesterolemia isolada, hiperlipidemia combinada e hipertrigliceridemia isolada²⁰.

Em resumo, mesmo que, à semelhança do já comprovado efeito protetor da modificação dos níveis séricos do colesterol e aumento do HDL na redução do risco de eventos cardiovasculares através de várias medidas que incluem a dieta, o exercício, as drogas ou mesmo a ingesta de fibras²¹ podemos supor que, do ponto de vista farmacológico-clínico, falta demonstrar o benefício na redução da mortalidade e não somente na alteração do perfil lipídico destes pacientes.

Aplicação Clínica

Cardiopatia isquêmica - O processo aterosclerótico é multifatorial, ou seja, dependente de alterações nos lipídeos sanguíneos, da função plaquetária, além dos processos de coagulação, fibrinólise e fluxo, entre outros. Os ácidos graxos ômega-3 parecem apresentar a propriedade de modificar esses fatores de modo a propiciar uma redução desse processo.

A partir de estudos em populações de esquimós da Groenlândia, constatou-se uma associação negativa entre o consumo de alimentos marinhos e a incidência de cardiopatia isquêmica¹⁸. Essa associação foi confirmada em um estudo japonês que avaliava a ingesta de alimentos marinhos em duas comunidades diferentes, uma costeira (alta ingesta) e uma outra do interior

(baixa ingesta)⁴. Esses estudos não apresentam controle sobre outros fatores de risco para a doença cardiovascular, não tendo poder para demonstrar uma casualidade, somente uma associação.

Estudos de Coorte avaliaram essa possível associação. Kromhout e col³ demonstraram um efeito protetor de baixa ingesta diária de peixe (30 g), verificando redução na mortalidade por doença coronariana em mais de 50%, porém, pela pequena quantidade de EPA contida, o autor sugere que outros fatores possam estar associados a esse efeito. Shekelle e col²² em seu estudo, ratificaram tais achados, mostrando que o consumo regular de peixe está inversamente associado com a mortalidade por doença coronariana isoladamente ou combinado a outras causas, não havendo, porém, associação com causas de morte por doença cardiovascular, renal e neoplasias malignas. Na Suécia, Norell e col²³ demonstraram diminuição da mortalidade por doença coronariana nos indivíduos que apresentavam uma alta ingesta de peixe. Dois outros estudos^{24, 25} não demonstraram efeito em diminuir a incidência de doença cardiovascular, entretanto, eles apresentam metodologias diferentes, com um controle dietético do consumo de peixe pouco rígido²⁶.

Um ensaio clínico de prevenção secundária, realizado em pacientes pós-infarto do miocárdio, demonstrou redução da mortalidade total em 29% naqueles aconselhados a uma ingesta de, no mínimo, 200 a 400 g de peixe por semana²⁷.

O efeito dos ácidos graxos n-3 sobre a taxa de reestenoses após realização de angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) tem sido investigado mais recentemente. Dehmer e col, em um ensaio clínico, relataram diminuição da taxa de reestenoses com a suplementação de ácidos graxos n-3 à terapia convencional antiplaquetária²⁸. Outros autores ainda relatam benefício com seu uso isolado²⁹. Reis e col, em seu ensaio clínico relataram que não havia diferença significativa entre o suplemento com óleo de peixe e o óleo de oliva, esse último rico em ácidos graxos monoinsaturados os quais também poderiam ter um papel significativo na prevenção de reestenoses após ACTP^{30, 32}.

Hipertensão arterial sistêmica - Tem sido sugerido que os ácidos graxos polinsaturados ômega-3 reduzem a pressão arterial, entretanto, os resultados obtidos são de difícil avaliação devido aos diferentes métodos empregados pelos investigadores¹. Os mecanismos pelos quais a pressão arterial pode ser modificada por esses ácidos graxos polinsaturados parece ser de-

pendente de muitas ações, com a alteração no metabolismo dos eicosanóides por uma diminuição da viscosidade sanguínea e por uma alteração nos mecanismos neuro-humorais (catecolaminas e angiotensina).

Bonaa³³, em uma recente revisão, comenta os vários estudos realizados para avaliar o assunto. Os estudos têm resultados diversos, sendo que somente alguns encontram associação entre a ingesta de peixe e a diminuição dos níveis pressóricos. Nos estudos quase-experimentais, a avaliação do efeito é dificultada pelos possíveis vieses, uma vez que a alocação do tratamento não é feita de forma aleatória. Os ensaios clínicos comentados pelo autor apresentam muitas falhas metodológicas, entre elas a quebra da randomização causada pelo odor das cápsulas, falta do cálculo do tamanho da amostra e do erro beta. Um fato que deve ser notado é que não há referência de quantos retornam para níveis de normotensos, uma vez que o efeito é avaliado somente pela redução dos níveis tensionais.

Em dois recentes ensaios clínicos, a suplementação da dieta com óleo de peixe mostrou-se benéfica em reduzir a pressão arterial de pacientes hipertensos. No estudo de Knapp e col³⁴, houve efeito na redução da pressão arterial somente quando foram usadas doses de 15 g de óleo de peixe (9 g de EPA e 6 g de DHA) diários, não havendo redução nos indivíduos que utilizaram as doses de 3 g (1,8 g de EPA e 1,2 g de DHA) diários e os outros dois grupos que fizeram uso de óleos vegetais. Bonaa e col³⁵, em seu estudo, demonstraram um benefício do uso do óleo de peixe em diminuir a pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes com HAS leve, ao término de 10 semanas do estudo, com uma dose menor de suplementação (6 g - 85% de EPA), quando comparado com óleo de milho. Esse estudo ressalta que, o benefício na redução da pressão arterial, era menor naqueles indivíduos que tinham uma alta ingesta de peixe na sua dieta, em torno de 3 a 4 porções por semana, e, também os pacientes do grupo do óleo de milho, com uma dieta rica em peixe, apresentaram benefício.

Doença vascular periférica - Alguns estudos enfocaram os efeitos do óleo de peixe na doença vascular periférica. Em um ensaio clínico duplo-cego, 15 pacientes com claudicação intermitente receberam óleo de peixe ou uma mistura de óleo de oliva e milho (placebo). Após sete semanas, nenhuma mudança foi detectada, pela ultrassonografia com Doppler nos membros afe-

tados³⁶. Resultados similares foram encontrados em outro estudo, no qual seis pacientes com doença vascular periférica grau 3 pela angiografia, e com ativação plaquetária in vivo foram tratados com óleo de peixe durante quatro semanas como suplemento à sua dieta³⁷.

Efeitos Adversos

O peixe é um alimento presente na dieta humana há milênios, isso por si só, torna improvável que ele seja tóxico. Entretanto, alguns problemas têm sido descritos. O primeiro seria a possibilidade da acumulação de substâncias tóxicas, como metais pesados e hidrocarbonetos clorados (pesticidas), principalmente em peixes oriundos de regiões industriais. Essas substâncias podem ser retiradas durante a formulação dos concentrados de peixe⁵. Devido às propriedades dos óleos de peixe, poderia haver influência no sistema imunitário dos indivíduos, acarretando maior pré-disposição a infecções, mas esta suposição não tem comprovação clínica. O aumento do tempo de sangramento que pode ocorrer com a ingesta desses ácidos graxos, tenderia à ocorrência de hemorragias espontâneas ou hemorragias excessivas após trauma ou cirurgia. Os ensaios clínicos não têm confirmado tais complicações^{5, 6}.

A suplementação acarreta um acréscimo de calorias à dieta, proporcionando um aumento do tecido adiposo, caso não haja modificação da ingesta calórica total⁶. Além disso, quando a quantidade de óleo de peixe ingerida for alta, poderia haver um aumento ou diminuição de vitaminas absorvidas pelo organismo, por exemplo, nos concentrados de óleo de peixe de bacalhau que poderiam resultar em hipervitaminose A e D, enquanto que o concentrado oriundo do salmão poderia propiciar uma hipovitaminose E^{16, 17}.

Complementação ou suplementação

O aumento da ingesta do EPA e DHA pode ser feita através da suplementação dietética com concentrados de óleo de peixe ou por uma complementação da dieta feita por um aumento do consumo de peixes marinhos. A suplementação é realizada através do uso de cápsulas contendo um concentrado de EPA e DHA em concentrações variáveis. No Brasil já são encontradas cerca de quatro preparações comerciais³⁸. Embora a maioria dos estudos experimentais tenha sido realizado com preparações farmacêuticas, atualmente, a recomen-

tação dada pela maioria dos autores⁶ é para um aumento da ingesta de ácidos graxos ômega-3 através da complementação dietética, com o aumento do consumo de peixes de origem marinha em porções de 200 a 400 g, duas a três vezes por semana. Essa recomendação baseia-se no achado de alguns estudos^{3,27,36} que demonstraram uma redução na mortalidade por cardiopatia isquêmica, certamente o maior benefício alcançado com o tratamento. Estes achados não foram reproduzidos com a suplementação. Os efeitos da complementação dietética parecem ser maiores no momento em que o peixe substitui os alimentos ricos em gorduras saturadas. Algumas precauções são recomendadas quanto ao seu preparo: a) evitar os processos de cozimento que adicionam outros óleos e b) dar preferência para processos como o assar, grelhar ou refogar⁶.

O benefício encontrado com a complementação nem sempre foi reproduzível com a suplementação através de cápsulas, o que nos conduz a levantar a hipótese de que não somente o EPA e o DHA mostram-se ativos, mas que podem existir outros constituintes no peixe responsáveis por seus efeitos⁴⁰. Além disso, mesmo pequenas quantidades ingeridas diariamente mostraram ser benéficas³, cujos efeitos são comparáveis somente quando altas doses de suplementação são utilizadas⁴¹.

Comentários Finais

Dentro da crescente popularização de métodos alternativos “mais naturais” na prevenção de doenças cardiovasculares, o óleo de peixe tem sido um dos mais promissores agentes já estudados.

Seus efeitos em modificar a patogênese das doenças cardiovasculares têm sido demonstrados experimentalmente tanto em modelos animais quanto em humanos. Esses estudos demonstram eficácia na redução da agregação plaquetária in vivo e em reduzir os níveis de triglicerídeos séricos. Por outro lado, ainda não há consenso na literatura e há sugestão de efeitos não benéficos quanto à fração LDL-C em pacientes hipercolesterolêmicos e hipertrigliceridêmicos. Os estudos, de maneira geral, são encorajadores, mas, no momento, carece-se ainda de mais trabalhos com maior valor estatístico. Não temos disponíveis, dados conclusivos de seu uso na prática clínica e na população leiga. Certamente, é precoce uma avaliação segura de seus efeitos adversos pelos dados atualmente disponíveis.

De posse do já explanado, inferimos uma atitude conservadora. A maioria dos pesquisadores recomenda a complementação da dieta com peixes ao invés da suplementação. A substituição de alimentos ricos em gorduras saturadas por dois a três pratos de peixes por semana é uma recomendação razoável⁶ para indivíduos saudáveis, visando a prevenção primária. Salienta-se que sobre essa última população, embora sendo o segmento cuja utilização tem seu maior alvo, há menos estudos epidemiológicos em comparação a outros grupos. O uso em crianças, adolescentes e grávidas não tem sido investigado, levando-nos a contra-indicar o uso da suplementação. Cabe lembrar que hipervitaminose A leva a potencial efeito teratogênico. Há uma contra-indicação também, por razões já discutidas, em indivíduos que utilizam medicação anticoagulante ou nos pacientes portadores ou com suspeita de coagulopatias.

REFERÊNCIAS

1. Fitzgerald GA, Braden G, Fitzgerald DJ, Knapp HR – Fish oil in cardiovascular disease 1989; 225 (1): 25-9.
2. Anonymous – Eskimo Diets and disease (editorial). *Lancet*, 1983; 1: 1139-41.
3. Kromhout D, Bosschier EB, Coulander CL – The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1985; 312: 1205-9.
4. in japanese. *Lancet*, 1980; 2: 1132-3.
5. Leaf A, Weber PC – Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988; 318: 549-57.
6. Yetiv JZ – Clinical applications of fish oil. *JAMA*, 1988; 260:665-70.
7. Gorlin R – The biological actions and potential clinical significance of dietary omega-3 fatty acids. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 2043-8.
8. Nordoy A – Fish oil in clinical medicine (editorial) *J Int Med*, 1989; 225: 145-6.
9. Hay CRM, Durber AS, Saynor R – Effect of fish oil on platelet kinetics in patients with ischemic heart disease. *Lancet*, 1982; 1: 1269-72.
10. Saynor R, Verel D, Gillott T – The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. *Atherosclerosis*, 1984; 50: 3-10.
11. Leaf A – Cardiovascular effects of fish oils (editorial). *Circulation*, 1990; 82 (2): 624-8.
12. Radack K, Deck C, Huster G – Dietary supplementation with low-dose fish oils lowers fibrinogen levels: a randomized, doubleblind controlled study. *Ann Int Med*, 1989; 111 (9): 757-8.
13. Lorenz R, Spengler U, Fischer S, Duhm J, Weber P – Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the western diet of cod liver oil. *Circulation*, 1983; 67: 504-11.
14. Simonsen T, Nordoy A, Sjunneskog C, Lyngmo V – The effect of cod liver oil in two populations with low and high intake of dietary fish. *Acta Med Scandi*, 1988; 223: 491-8.
15. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR – Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oil in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 1985; 312: 1210-6.
16. Barbash RB, Callaway CW – Marine fish oil: role in prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*, 1987; 62: 113-8.
17. Zhu BQ, Parmley WW – Modifications of experimental and clinical atherosclerosis by dietary fish oil. *Am Heart J*, 1990; 119 (1): 168-78.
18. Anonymous – Fish Oil (editorial). *Lancet*, 1988; 1081-3.
19. Wilt TL, Lofgren RP, Nichol KL et al – Fish oil supplementation does not lower plasma cholesterol in men with hypercholesterolemia. *Ann Int Med*, 1989; 111 (11): 900-5.
20. Harris W – Fish oil and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res*, 1989; 30: 785-807.
21. Kohn IJ, Ribeiro LGT – The role of cholesterol in atherosclerosis and its potential management by dietary fiber. *Arq Bras Cardiol*, 1991; 56 (3): 173-84.
22. Shekelle RB, Paul O, Shryock AM, Stamler J – Fish consumption and mortality from coronary heart-disease. *N Engl J Med*, 1985; 313:820.
23. Norell S, Ahlbon A, Feychting M – Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br Med J*, 1986; 293: 426.
24. Vollset ST, Heuch I, Bjelele E – Fish consumption and mortality from coronary heart-disease. *N Engl J Med*, 1985; 313: 821.
25. Curb JD, Reed DM – Fish consumption and mortality from coronary heart-disease. *N Engl J Med*, 1985; 313: 821-2.
26. Kromhout D – Fish consumption and mortality from coronary heart-disease. *N Engl J Med*, 1985; 313: 824.
27. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM et al – Effects of change in fat, fish, and fiber intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989; 757-61.
28. Dehmer GJ, Popma JJ, Eichhorn EJ et al – Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988; 319 (12): 733-40.
29. Hornstra G – Influence of dietary fish oil on arterial thrombosis and atherosclerosis in animal models and in man. *J Inter Med*, 1989; 225 (suppl. 1): 53-9.
30. Reis GJ, Postemak RC – Fish oil and restenosis rates. *Lancet*, 1989; 8670: 1036.
31. Grigg LE, Kay T, Manolas EG, Hunt D, Valentine PA – Does MaxEpa lower the risk of restenosis after PTCA: a prospective randomized trial. *Circulation*, 1987; 76 (4): 214.
32. Walsh GP – Fish oil for preventing coronary restenosis. *Lancet*, 1989; 693.
33. Bonna K – Epidemiological and intervention studies on the effect of marine polyunsaturated fat acids on blood pressure. *J Inter Med*, 1989; 225 (1): 105-10.
34. Knapp HR, Fitzgerald GA – The antihypertensive effects of fish oil. *N Engl J Med*, 1989; 320: 1037-43.
35. Bonna KH, Bjerve KS, Straume B, Gram IT, Thelle D – Effect of eicosapentanoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. *N Engl J Med*, 1990; 322: 395-801.
36. Woodcock BE, Smith E, Lambert WH et al – Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J*, 1984; 288: 592-4.
37. Knapp HR, Reilly IAG, Alessandrini P, Fitzgerald GA – In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1986; 314 (15): 938-42.
38. Melo JMS (editor) – *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*. 19ª ed. Rio de Janeiro 1990: Ed. Publicações Científicas Ltda.
39. Dyenberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR – Eicosapentanoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*, 1978; 117-9.
40. Tobin A – Fish oil supplementation. *Lancet* 1988; 1046-7.
41. Lavie C, Gau G – Marine omega-3 fatty acids and atherosclerosis. *Ann Int Med*, 1988; 108 (3): 484.