



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE-CES
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE-UAS**

**ÁCIDOS GRAXOS DAS SÉRIES
ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6 E SUA
UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES:
UMA REVISÃO**

DAYSE EMANUELLE DE LIMA VIANA

CUITÉ – PB

2014

DAYSE EMANUELLE DE LIMA VIANA

**ÁCIDOS GRAXOS DAS SÉRIES
ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6 E SUA
UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES:
UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande como forma de obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes.

CUITÉ-PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

V614a Viana, Dayse Emanuelle de Lima.

Ácidos graxos das séries ômega-3 e ômega-6 e sua utilização no tratamento de doenças cardiovasculares: uma revisão. / Dayse Emanuelle de Lima Viana. – Cuité: CES, 2014.

46 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientadora: Dra. Maria Emília da Silva Menezes.

1. Doenças cardiovasculares. 2. Ácidos graxos. 3. Ômega-3. 4. Ômega-6. I. Título.

CDU 612.17

DAYSE EMANUELLE DE LIMA VIANA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de
Campina Grande (UFCG), para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 15/08/2014

BANCA EXAMINADORA

Maria Emília da Silva Menezes

Prof^ª. Dr^ª. Maria Emília da Silva Menezes (Orientadora)

Júlia Beatriz Pereira de Souza

Prof^ª. Dr^ª. Júlia Beatriz Souza (Membro 1)

Wylly Araújo de Oliveira

Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira (Membro 2)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram, de alguma forma, na elaboração deste trabalho, especialmente...

...a Deus que sempre me guiou pelos caminhos certos;

... aos meus pais, que sempre me apoiaram, que muito me ajudaram e deram forças, para a realização deste trabalho;

... ao meu noivo Luis Gabriel, que sempre esteve disponível para me ajudar, sem ele a realização deste trabalho não seria possível;

... aos meus irmãos que sempre estiveram presentes nos momentos mais importantes da minha vida;

...a todos os meus amigos que estão sempre presentes na minha vida, mesmo distantes estão sempre me apoiando e aconselhando;

...à minha orientadora, Prof^a Maria Emília, que soube da melhor forma conduzir-me nesta longa jornada;

...e a todos que de certa forma me ajudaram na execução deste trabalho.

Sem os males que contrastam os bens, não nos creríamos felizes, por maior que pudesse ser a nossa felicidade.

Marques de Marica

RESUMO

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e múltiplos estudos epidemiológicos associam a composição da dieta aos seus principais fatores de risco, os hábitos alimentares, principalmente o consumo de gordura e colesterol, sempre receberam atenção na prevenção das doenças cardiovasculares. Diversos estudos de intervenção têm mostrado que o risco para a doença arterial coronariana pode ser reduzido, quando os níveis séricos de colesterol são controlados pela dieta ou tratamento farmacológico. Os ácidos graxos ômega-3, principalmente os de cadeia longa, encontrados nos peixes, têm-se mostrado particularmente úteis na prevenção e tratamento de doenças como dislipidemias, diabetes Mellitus e obesidade, apresentando importante efeito cardioprotetor. Porém existe considerável controvérsia concernente à relativa importância dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6 na prevenção de doenças cardiovasculares. Como outras substâncias o uso destes ácidos deve ser feito com cautela, na concentração adequada. Pois estas duas classes de ácidos graxos são metabolicamente diferentes e possuem funções fisiológicas opostas, deste modo o equilíbrio nutricional é importante para conseguir a homeostase e o desenvolvimento normal do organismo. O objetivo desta revisão é investigar a importância dos ácidos graxos no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares. Foi realizada uma revisão da literatura de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, dos artigos publicados nos últimos quatorze anos, abordando as doenças cardiovasculares. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Ácidos graxos, 2) doenças cardiovasculares, 3) ômega-3, 4) ômega-6 A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

Palavras-chave: Ácidos graxos, doenças cardiovasculares, ômega-3, ômega-6.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of morbidity and mortality, and multiple epidemiological studies have linked diet composition to its major risk factors, dietary habits, especially the consumption of fat and cholesterol, have always received attention in the prevention of cardiovascular diseases. Several interventional studies have shown that the risk for coronary heart disease can be reduced when serum cholesterol levels are controlled by dietary or pharmacological treatment. The omega-3, especially long chain fatty acids found in fish, have proven to be particularly useful in the prevention and treatment of diseases such as dyslipidemias, diabetes and obesity, showing significant cardioprotective effect. But there is considerable controversy concerning the relative importance of polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases. As other acidic substances the use must be done carefully, to the appropriate concentration. Because these two kinds of fatty acids are metabolically different and have opposite physiological functions. Therefore, the nutritional balance is important to achieve normal development and homeostasis of the organism. The aim of this review is to investigate the importance of fatty acids in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. A literature review was carried out in a systematic way, using the Medline, Pubmed, Lilacs, SciELO data, national and international health committees and articles published in the last fourteen years, all addressing cardiovascular disease. The following search terms (keywords and delimiters) were used in various combinations: 1) fatty acids, 2) cardiovascular disease, 3) omega-3, 4) omega-6. The literature search included original articles, review articles, editorial guidelines written in English and Portuguese, being selected according to the criteria of the Oxford Centre for Evidence.

Key-words: Fatty acids, cardiovascular disease, omega-3, omega-6.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Eventos iniciais para desenvolvimento da placa aterosclerótica.	19
Figura 2- Estruturas e pontos de fusão dos ácidos esteárico, oléico e elaídico.	24
Figura 3- Estrutura química do ácido oléico, ácido linoléico e alfa-linolênico.....	27
Figura 4- Esquema do metabolismo dos ácidos graxos linoléico e alfa-linolênico.	29
Figura 5- Biossíntese dos eicosanóides derivados de AA e do EPA.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Concentração dos ácidos linoleico (ômega-6), alfa-linolênico (ômega-3) em alimentos de origem vegetal.....	38
Tabela 2- quantidade de ácidos graxos ômega-3 a ser ingerida diariamente por homens e mulheres.	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA - Ácido Araquidônico
AAL - Ácido Alfa Linoléico
AG - Ácido(s) Graxo(s)
AGE - Ácidos Graxos Essenciais
AGS - Ácido Graxo Saturado
AGMI - Ácido Graxo Monoinsaturado
AGPI - Ácido Graxo Poliinsaturado
AGPI-MCL - Ácidos Graxos Poliinsaturados de Cadeia Muito Longa
AVC - Acidente Vascular Cerebral
CCX - Ciclooxigenases
CLA - Ácido Linoleico Conjugado
CPT - Carnitine Palmitoyl Transferase
CVD - Cardiovascular Disease
DCV - Doença Cardiovascular
DHA - Ácido Docosahexanóico
DPA - Ácido Docosapentanóico
EPA - Ácido Eicosapentanóico
FATP - Fatty Acid Transport Protein
FAPB - Fatty Acid Binding Protein
FDA - Food and Drug Administration
g - Gramas
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL - High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidade)
IDL - Lipoproteína de densidade intermediária
LA - Ácido Linoléico
LDL - Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baixa Densidade)
LDLox - Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
LOX - Lipooxigenases
LPL - Lípase Lipoprotéica
LXS - Lipoxinas

mg – Miligramas

PCI - Prostaciclina

PPARs - Receptor Ativado por proliferadores de peroxissoma

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia

SCR - Receptores Scavenger

TG - Triglicerídeos

TX - Tromboxanos

VLDL - Very Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Muito Baixa Densidade)

ω -3 - Ômega-3

ω -6 - Omega-6

SUMÁRIO

RESUMO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 METODOLOGIA.....	16
3.1 Tipo de Pesquisa	16
3.2 Local da Pesquisa.....	16
3.3 Procedimentos da Pesquisa	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
4.1 Doenças cardiovasculares	17
4.2 Aterosclerose	18
4.3 Dislipidemias	20
4.4 Lipoproteínas e o risco cardiovascular	22
4.5 Óleos e gorduras	23
4.6 Ácidos graxos	25
4.6.1 Ácidos graxos essenciais	26
4.6.2 Ácidos graxos ômega-3 e ômega-6.....	27
4.7 Ômega-3 e os lipídeos sanguíneos.....	33
4.8 Ácidos graxos poliinsaturados em alimentos	37
5 CONCLUSÃO.....	40

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
------------------------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e múltiplos estudos epidemiológicos associam a composição da dieta aos seus principais fatores de risco (LOTTENBERG, 2009).

Existe um delicado equilíbrio no organismo para cobrir as necessidades de lipídios das células e, ao mesmo tempo, evitar seu acúmulo excessivo. Por razões não muito claras, esse equilíbrio pode romper-se, elevando o nível de um ou mais componentes lipídicos na corrente sanguínea, ao que se denomina dislipidemia. As alterações fisiopatológicas envolvidas na sua gênese promovem o acúmulo da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL) nos compartimentos plasmáticos, resultando em hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, respectivamente. O diagnóstico precoce e a redução dos níveis séricos desses componentes, quando elevados, têm contribuído para sensível queda da incidência e da mortalidade por doença cardiovascular (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2004).

Segundo Gonçalves *et al.*, (2006) estudos de intervenção têm mostrado que o risco para a doença arterial coronariana pode ser reduzido, quando os níveis séricos de colesterol são controlados pela dieta ou tratamento farmacológico. Atualmente, existem muitos tipos de medicamentos capazes de controlar as hiperlipidemias, Porém, este tratamento por mais eficiente que seja possui alto custo e não é isento de efeitos colaterais, proporcionais à dose do medicamento utilizado. Considerando este fato a população tem buscado paliativos para tais tratamentos, assim muitos brasileiros têm incluído em sua dieta alimentos que possuem propriedades cardioprotetoras, como é o caso de ácidos graxos poliinsaturados.

Entre os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), destacam-se duas famílias, ômega-3 e ômega-6, cada uma representada por um ácido graxo essencial, sendo o alfa-linolênico (ômega-3) e o linoléico (ômega-6). Estes são conhecidos como essenciais, pois os seres humanos não podem sintetizá-los, portanto, precisam obtê-los a partir da ingestão dietética (JUMP, 2002).

Os hábitos alimentares, principalmente o consumo de gordura e colesterol, sempre receberam atenção na prevenção das DCV. Recentemente, o enfoque para adequação e recomendação dietética da gordura mudou. Assim, tem-se valorizado a melhora na qualidade da gordura consumida, ficando a quantidade de gordura da dieta em segundo plano. Nesse sentido, alguns tipos de gordura ganharam espaço como benéficos à saúde. Entre eles, os ácidos graxos ω -3, principalmente os de cadeia longa, encontrados nos peixes, têm-se

mostrado particularmente úteis na prevenção e tratamento de doenças como dislipidemias, diabetes Mellitus e obesidade, apresentando importante efeito cardioprotetor (DIN, 2004; MOZAFFARIAN, 2006).

Nos dias atuais vários alimentos são suplementados com ácidos graxos poliinsaturados ω -3 e ω -6 em diferentes dosagens com o objetivo de explorar comercialmente a alegação funcional destes produtos. Porém é percebido que a literatura não é totalmente consistente, havendo necessidade de avaliar vários estudos para poder comprovar os efeitos cardioprotetores destes alimentos, esta é justamente a proposta do presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a importância dos ácidos graxos no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares.

2.2 Objetivos Específicos

- Conhecer as propriedades farmacológicas dos ácidos graxos;
- Descrever o mecanismo de ação dos ácidos graxos sobre as doenças cardiovasculares;
- Fornecer subsídios que justifiquem o uso dos ácidos graxos na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares por meio de uma revisão da literatura.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

Considerando a natureza e os objetivos deste estudo, trata-se de uma pesquisa bibliográfica, que, é aquela que se efetiva tentando-se resolver um problema ou adquirir conhecimentos a partir do emprego de informações derivado de material gráfico, sonoro ou informatizado, ou seja, a partir principalmente de livros e artigos científicos, nesse tipo de pesquisa são desenvolvidos objetivos que proporcionam uma visão geral acerca de determinado fato (PRESTES, 2003).

Conforme Gil (2002), a pesquisa bibliográfica visa a um levantamento dos trabalhos realizados anteriormente sobre o mesmo tema estudado no momento, podendo identificar e selecionar os métodos e técnicas a serem utilizadas, ou seja, este trabalho tem por objetivo, o enriquecimento científico que trará a muitos.

3.2 Local da Pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso via internet e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG).

3.3 Procedimentos da Pesquisa

Foi realizada uma revisão da literatura de forma sistemática, nas bases de dados Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, dos artigos publicados nos últimos quatorze anos, abordando este tema. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Ácidos graxos, 2) doenças cardiovasculares, 3) ômega-3, 4) ômega-6 A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Doenças cardiovasculares

A grande maioria das doenças cardiovasculares resulta na carência de fluxo sanguíneo para a rede de vasos sanguíneos que circundam o coração e suprem o miocárdio. A principal causa de morte é a aterosclerose, que envolve mudanças estruturais na camada íntima das grandes artérias. A aterosclerose é assim a principal causa de ataque cardíaco, de acidente cardiovascular cerebral (AVC) e de gangrena nas extremidades (LENFANT, 2001).

As doenças cardiovasculares alteram o funcionamento do sistema circulatório, formado por coração e vasos sanguíneos e linfáticos. Essas doenças podem ser amplamente classificadas em doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. A placa aterosclerótica é uma situação comum a todos esses casos, sendo responsável pela oclusão de vasos sanguíneos e pela interrupção do fluxo de sangue para o coração o cérebro e os vasos periféricos (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

As doenças cardiovasculares constituem, sem dúvida, a maior de todas as endemias do século XX nos países ocidentais desenvolvidos, sendo até considerado epidemia progressiva o aumento da incidência do infarto agudo do miocárdio nesses países. Esse fato vem acontecendo também atualmente nos países emergentes, para as quais apontam as doenças cardiovasculares, incluindo as cerebrovasculares, ocupando o primeiro lugar ou o segundo lugar como causa de morte (CUPPARI, 2005). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 72% de óbitos no Brasil, em 2005, tiveram como causas doenças crônicas. Destas, 45% foram consideradas mortes prematuras, ocorridas antes dos 70 anos. Ainda segundo a OMS, 80% dos casos de diabetes tipo II, problemas prematuros do coração e AVC, bem como 40 % dos casos de câncer podem ser evitados, se houver uma alimentação adequada, redução do tabaco e hábitos de atividade física regular (SANTOS, 2008).

Inúmeros fatores podem contribuir para o surgimento das DCV, dentre eles, destacam-se o tabagismo, a hipertensão arterial, as dislipidemias e o diabetes Mellitus. Outros fatores significativos, como obesidade, alimentação inadequada e inatividade física também são associados aos riscos de desenvolver DCV. A incidência elevada dessas doenças em decorrência de tais fatores parece ser um reflexo da transição nutricional, que é caracterizada pela diminuição da prevalência de desnutrição e pelo aumento de sobrepeso e da obesidade, resultante da inatividade física e das mudanças no padrão alimentar. Tais como aumento do consumo de

gorduras, açúcar e alimentos refinados, e redução de carboidratos complexos e fibras (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

4.2 Aterosclerose

A aterosclerose é considerada uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre, caracterizada pelo acúmulo de depósitos de colesterol em macrófagos. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular em resposta a diversos fatores como envelhecimento, toxinas, infecções virais, reações imunológicas, hipertensão arterial, tabagismo, elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, lipoproteínas de densidade intermediária -IDL, lipoproteínas de densidade muito baixa -VLDL, remanescentes de quilomícrons), além de produtos da lipoperoxidação presentes na dieta e nas partículas de LDL oxidadas. As consequências clínicas da função arterial prejudicada por aterosclerose dependem da localização da lesão ou seja, nas artérias coronárias, observa-se angina, infarto do miocárdio e morte súbita, enquanto nas artérias cerebrais pode ocorrer acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório. Já na circulação periférica, tem-se claudicação intermitente, isquemia do membro e necrose. Dessa forma a aterosclerose é a base de várias formas das DCV (COZZOLINO & COMINETTI, 2013; CARRAPEIRO, 2010).

A agressão endotelial pelos fatores acima citados, e principalmente pela presença da LDL, que é considerada partícula central nesse processo, como também outras lipoproteínas que contem apoB, como a lipoproteína Lp(a), irão induzir o início de processos inflamatórios (Figura 1) crônicos que são acompanhados pela ausência de fatores vasodilatadores e antitrombóticos e pelo aumento de produtos vasoconstritores e pró-trombóticos, caracterizando a disfunção endotelial (COZZOLINO & COMINETTI, 2013). Essa disfunção endotelial ocasiona um aumento da permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Retidas as partículas de LDL sofrem oxidação (PACKARD & LIBBY, 2008).

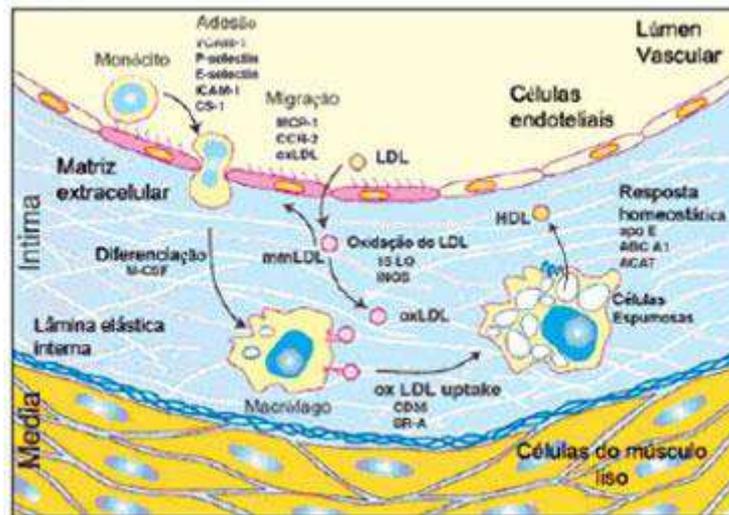


Figura 1- Eventos iniciais para desenvolvimento da placa aterosclerótica.

Fonte: PAIVA et al., 2006.

A disfunção endotelial também promove o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada. As moléculas de adesão são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos que por sua vez captam as LDL oxidadas. Os macrófagos repletos de lipídes são conhecidos como células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas, que configuram as lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose (CHOY *et al.*, 2004).

Tendo em vista os mecanismos envolvidos na formação da placa aterosclerótica, as terapias têm como principais objetivos controlar a dislipidemia e a inflamação, além de proteger o endotélio vascular. Dessa forma, o tratamento da aterosclerose exige uma abordagem ampla e simultânea em relação a todos os fatores de risco, priorizando-se inicialmente, a mudança do estilo de vida que inclui a terapia nutricional, associada ou não ao tratamento farmacológico específico (COZZOLINO & COMINETTI, 2013). Estudos epidemiológicos recentes têm relatado que a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) ômega-3 teria uma correlação inversa com a incidência de aterosclerose (MORENO & MITJAVILA, 2003).

O fato do ômega-3 ser incorporado às membranas pode acarretar algumas modificações na estrutura e função delas, como o aumento da sua fluidez e melhora da absorção de nutrientes. Foi sugerido que a substituição de dietas convencionais (ricas em

AGS e/ou AGPI ω -6) por ricas em ω -3 poderia ter um efeito hipotrigliceridemiante e/ou hipocolesteremiante significativo, impedindo, dessa forma, a evolução da aterosclerose (QUILES *et al.*, 2003).

4.3 Dislipidemias

Dislipidemias são modificações no metabolismo dos lipídios que desencadeiam alterações nas concentrações das lipoproteínas plasmáticas. São geralmente caracterizadas por aumento de Quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático, resultando em hipertrigliceridemia, e/ou aumento de lipoproteínas ricas em colesterol (como a LDL e remanescentes), resultando em hipercolesterolemia. Além disso, pode ocorrer diminuição da concentração plasmática de HDL. Todos esses acontecimentos vão favorecer o desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares (DÂMASO, 2001, SBC, 2001).

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013) classifica as dislipidemias da seguinte forma: As dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente por meio de análises bioquímicas. Na classificação genotípica, as dislipidemias se dividem em monogênicas, causadas por mutações em um só gene, e poligênicas, causadas por associações de múltiplas mutações que isoladamente não seriam de grande repercussão. A classificação fenotípica ou bioquímica considera os valores de CT, LDL-C, TG e HDL-C e compreende quatro tipos principais bem definidos:

a) hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-C (≥ 160 mg/dl);

b) hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos TGs (≥ 150 mg/dl) que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG, como VLDL, IDL e quilomícrons. Como observado, a estimativa do volume das lipoproteínas aterogênicas pelo LDL-C torna-se menos precisa à medida que aumentam os níveis plasmáticos de lipoproteínas ricas em TG. Portanto, nestas situações, o valor do colesterol não-HDL pode ser usado como indicador de diagnóstico e meta terapêutica;

c) hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL-C (≥ 160 mg/dl) e TG (≥ 150 mg/dl). Nesta situação, o colesterol não-HDL também poderá ser usado como indicador e meta terapêutica. Nos casos em que TGs ≥ 400 mg/dl, o cálculo do LDL-C pela fórmula de Frie-

dewald é inadequado, devendo-se, então, considerar a hiperlipidemia mista quando $CT \geq 200$ mg/dl;

d) HDL-C baixo: redução do HDL-C (homens < 40 mg/ dl e mulheres < 50 mg/dl) isolada ou em associação a aumento de LDL-C ou de TG.

As dislipidemias secundárias podem ser divididas em três grupos: as que são secundárias as doenças, tais como diabetes Mellitus, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e obesidade; as que são secundárias a medicamentos, como os corticosteroides, betabloqueadores, diuréticos e anabolizantes; e as secundárias a hábitos de vida inadequados, tais como tabagismo, etilismo e dieta (SBC, 2001).

Estudos epidemiológicos longitudinais têm demonstrado que existe uma correlação direta entre os níveis de colesterol plasmático e triacilgliceróis e o aumento de doenças cardiovasculares (BERTOLAMI, 2000).

É comprovado cientificamente que as dislipidemias estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas, sendo que o colesterol é o principal componente da placa de ateroma. Por outro lado, a redução dos níveis plasmáticos de colesterol total e, particularmente, da fração LDL-C, quer através de modificações no estilo de vida, quer através de medicamentos, tem-se mostrado eficaz para a diminuição de eventos coronarianos, normalização da função endotelial, estabilização e, até mesmo, regressão de lesões ateroscleróticas. Como resultado, tentativas para diminuir esta doença são de extrema importância, e a redução na sua ocorrência e progressão continuam sendo importantes metas na medicina preventiva. É importante ressaltar que há inúmeros fatores de risco para a doença coronariana, sendo um deles a dislipidemia. Quando associados, eles podem elevar o risco global de desenvolvimento de uma cardiopatia isquêmica (GONÇALVES, 2006; MARTINEZ & SALGADO, 2003).

A doença cardiovascular é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e múltiplos estudos epidemiológicos associam a composição da dieta aos seus principais fatores de risco (LOTTENBERG, 2009).

A associação das dislipidemias com as doenças cardiovasculares faz com que a abordagem terapêutica seja mais ampla e considere não só o perfil lipídico do paciente, mas também qual a doença cardiopata associada e quais os fatores de risco a ela associado, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade, raça, sexo, etilismo, obesidade, sedentarismo, história patológica familiar (HPF) (COTRAN, 2000).

4.4 Lipoproteínas e o risco cardiovascular

As lipoproteínas estão relacionadas as DCV por complexos mecanismos que envolvem a formação de células espumosas, resposta inflamatória, alterações plaquetárias, alterações do endotélio e formação das placas ateroscleróticas (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

As lipoproteínas têm a função de transportar os triglicerídeos e principalmente o colesterol, tanto para o armazenamento quanto para a sua utilização como fonte de energia. Pois, apesar do colesterol ter um importante papel como precursor para síntese de alguns hormônios da glândula supra renal, dos ovários e dos testículos, em excesso traz prejuízos para o organismo porque se adere, junto com os triglicerídeos, as paredes dos vasos diminuindo assim o seu calibre (BIGGERSTAFF & WOOTEN, 2004).

Concentrações elevadas de triglicerídeos no soro estão associadas a quatro condições patogênicas que aceleram a aterosclerose, aumentando por consequência a predisposição para desenvolvimento das DCV: diminuição das concentrações de HDL no soro; aumento das lipoproteínas remanescentes; pequena elevação da LDL; e aumento das condições trombogênicas. A hipótese de que Quilomícrons ou seus remanescentes apresentem relação com o risco cardiovascular é baseada no fato de que estas partículas estão significativamente aumentadas no intestino após a ingestão alimentar e grande parte delas atravessa a parede arterial, sendo considerada aterogênica (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

As concentrações aumentadas de LDL elevam o risco cardiovascular. A LDL em seu estado nativo, não é aterogênica, entretanto a LDL modificada quimicamente é rapidamente internalizada por macrófagos por meio de receptores scavenger (Scr). A presença de metais e de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio resultam em modificação da LDL, formando a Lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL_{ox}), que serve como ligante para a via do receptor Scr. Essas partículas lipídicas oxidadas são fagocitadas por macrófagos repletos de colesterol esterificado, que se transformam em células espumosas, originando estrias lipídicas (lesões iniciais da aterosclerose). Já o HDL quando aumentado, retarda o aparecimento de aterosclerose e por consequência, diminui a progressão das doenças da artéria coronariana por meio de vários mecanismos: transporte reverso do colesterol; redução da inflamação pela diminuição seletiva de moléculas de adesão que facilitam a ligação de células mononucleares na parede dos vasos; proteção da LDL contra oxidação pela transferência de lipídios oxidados da LDL para HDL (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

4.5 Óleos e gorduras

A palavra “lipídio” é derivada do grego *lipos*, que significa gordura. Nesse grupo podem, ser encontradas substâncias como os óleos (ésteres formados a partir de AG-ácidos graxos e que se apresentam sob a forma líquida), gorduras (ésteres formados a partir de AG e que se apresentam sob a forma sólida) e ceras (os principais componentes são ésteres formados a partir de AG e álcoois de cadeia longa), além de esteróides (como o colesterol e hormônios sexuais), terpenos (como o geraniol), sabões, detergentes e sais biliares (CURI *et al.*, 2002).

As gorduras são consideradas substâncias insolúveis em água (hidrofóbicas). De origem vegetal ou animal. Podem ser formados por produtos de condensação entre glicerol e ácido graxo resultando em triglicerídeos. Possuem um valor energético elevado e veiculam vitaminas lipossolúveis. Os óleos são líquidos na temperatura ambiente enquanto as gorduras são sólidas em temperatura ambiente, passam ao estado líquido entre 30 e 42°C. As fontes de óleos e gorduras são: grãos ou sementes como soja, milho, arroz, girassol, canola, algodão e amendoim; frutos: azeitona, dendê; animal: banha, toucinho, manteiga e bacon (CONDE & BOSCO, 2013).

Estes ésteres de ácidos graxos com glicerol, em geral existem como triésteres ou triglicerídeos, embora monoglicerídeos e diglicerídeos ocorram durante a digestão das gorduras e sejam utilizados no processamento dos alimentos. A maior parte das gorduras comuns da dieta contém uma mistura de ácidos graxos insaturados e saturados com 16-18 carbonos. Por convenção, as gorduras que são líquidas em temperatura ambiente são denominadas óleos, uma característica originada de sua menor proporção de ácidos graxos saturados (cadeia reta) e de sua maior proporção de ácidos graxos insaturados (cadeia curva). O ponto de fusão dos ácidos graxos insaturados é, em geral, mais baixo, portanto a liquefação destas gorduras é mais fácil (Figura 2) Os triglicerídeos de origem animal são comumente gorduras, enquanto aqueles dos peixes ou de origem vegetal são, em geral óleos. As gorduras animais e os óleos de peixe frequentemente contêm colesterol, enquanto os óleos vegetais não o contêm mas, em geral, contêm outros “fito” esteróis (GIBNEY, 2005).

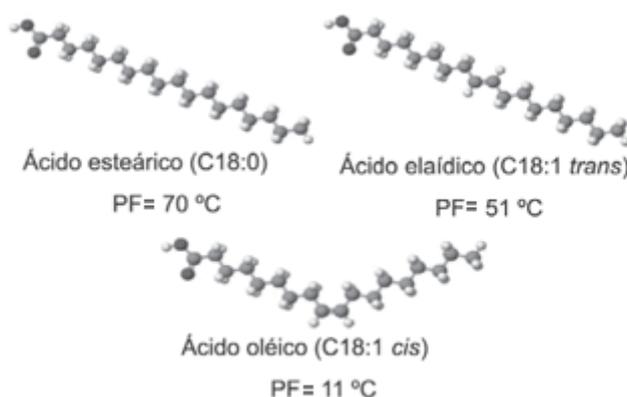


Figura 2- Estruturas e pontos de fusão dos ácidos esteárico, oléico e eláidico.

FONTE:RIBEIRO *et al.*, 2007.

Estudos experimentais em seres humanos têm avaliado os efeitos do colesterol da alimentação sobre a absorção de colesterol e o metabolismo lipídico e revelam variabilidade acentuada entre os indivíduos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, grande parte da população absorve aproximadamente metade do colesterol presente na luz intestinal, enquanto a minoria é hiper-responsiva (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

O consumo diário médio de gordura em uma dieta ocidental varia de 50 a 100g e fornece entre 35 e 40% da energia total. O consumo é formado principalmente por triglicerídeos, também conhecidos como triacilgliceróis, que formam o principal componente das gorduras, óleos visíveis, e quantidades mínimas de fosfolipídios e ésteres de colesterol (GIBNEY, 2005).

O Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda que nas primeiras duas décadas de vida as gorduras devem fornecer 30 % das calorias da dieta, a não ser que haja maior suscetibilidade à aterosclerose, seja por história familiar positiva, tabagismo, hipertensão, diabetes ou outros fatores de risco (GIANNINI, 2007).

Para a população em geral de crianças e adolescentes, o National Cholesterol Education Program, recomenda a adoção de padrões alimentares para atingir os seguintes critérios de gordura e colesterol: ácidos graxos saturados – menos de 10 % das calorias totais; ácidos graxos poliinsaturados – até 7 % das calorias totais; ácidos graxos monoinsaturados – de 10 % a 15 % das calorias totais; gordura total – uma média de não mais de 30 % das calorias totais; colesterol da dieta – menos de 300 mg dia (GIANNINI, 2007). Já nos adultos os lipídios são a maior fonte de energia do organismo e necessários para a absorção de vitaminas lipossolúveis e carotenoides. O Institute of Medicine sugere que as dietas tenham o

menor conteúdo possível de colesterol, ácidos graxos *trans* e gorduras saturadas, tendo em vista as correlações positivas da ingestão destes tipos de lipídios e o aumento do risco de doenças cardiovasculares. Propõe-se que 20 a 35 % da ingestão energética de adultos seja proveniente dos carboidratos (CUPPARI, 2005).

4.6 Ácidos graxos

Muitos dos ácidos carboxílicos foram inicialmente isolados de fontes naturais, principalmente de gorduras e, por isso foram denominados ácidos graxos (AG). Os AG são ácidos carboxílicos, geralmente monocarboxílicos, que podem ser representados pela forma RCO_2H . Na maioria das vezes, o grupamento R é uma cadeia carbônica longa, não ramificada, com número par de átomos de carbono, podendo ser saturada ou conter uma ou mais insaturações. O grupo carboxila constitui a região polar e a cadeia R, a região apolar da molécula (CURI, *et al.*, 2002).

Os Ácidos Graxos (AG) são classificados pelo tamanho da cadeia carbônica, podendo ser de cadeia curta (de 2 a 4 carbonos), média (6 a 12 carbonos) ou longa (acima de 12 carbonos). Normalmente apresentam número par de carbonos pelo fato de sua síntese biológica ocorrer pela adição sucessiva de moléculas de acetilCoA. Eles podem apresentar apenas ligações simples, sendo denominados ácidos graxos saturados (AGS), apenas uma dupla ligação, os ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e duas ou mais insaturações, os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) (RAPOSO, 2010). A cadeia carbônica de um AG saturado existe, geralmente, sob uma forma estendida, uma vez que esta conformação linear, flexível, é o estado de maior energia. Em contraste, os AG insaturados contêm dobramentos rígidos em suas cadeias carbônicas, pois as duplas ligações não giram e uma angulação de 30 graus é produzida para cada uma das duplas ligações presentes (configuração *cis*). A conformação linear dos AG saturados permite um melhor empacotamento dos mesmos, fazendo com que as moléculas fiquem mais próximas umas das outras e, com isso, aumentando a interação entre elas. No caso dos AG insaturados, a dupla ligação não permite um empacotamento tão eficiente das moléculas, fazendo com que as interações entre elas sejam menores. Como consequência os AG saturados possuem um ponto de fusão maior que os AG insaturados (CURI *et al.*, 2002).

Uma notação comum para o tipo de AG é dada pelo número de carbonos da cadeia, seguido pelo número de insaturações. Assim, os AG palmítico, oléico e linoléico são representados como 16:0, 18:1 e 18:2, respectivamente (RAPOSO, 2010).

Os AGPI são classificados ainda quanto à localização da primeira insaturação a partir do terminal metil, o que define a nomenclatura ômega (ω). Dessa forma, os AGPI compõem famílias de AG ω -9, ω -6 e ω -3, representadas pelos ácidos oléico, linoléico e linolênico respectivamente. Os ácidos linoléico (18:2 ω -6) e α -linolênico (18:3 ω -3) são essenciais, portanto devem ser obtidos pela dieta, possibilitando que o organismo sintetize os demais AG de suas famílias, como o ácido araquidônico - AA (20:4 ω -6) e os ácidos eicosapentaenóico - EPA (20:5 ω -3) e docosahexaenóico- DHA (22:6 ω -3) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

4.6.1 Ácidos graxos essenciais

A essencialidade dos ácidos graxos (AG) tem dois requisitos: A) este tipo de ácido graxo é imprescindível ao organismo; e B) não pode ser sintetizado pelo mesmo. Assim, os ácidos graxos compõem uma classe de moléculas que não podem ser geradas pelo organismo, mas que são necessárias para o seu funcionamento (CURI *et al.*, 2002). No entanto, deve-se restringir cada vez mais o número de ácidos graxos essenciais que possam realmente ser considerados estritamente essenciais. Não basta saber se um determinado ácido graxo, tem que ter a capacidade de curar manifestações patológicas ou prevenir doenças, é necessário estabelecer se um ácido graxo não é sintetizado pelas células do animal em estudo a partir de um ácido graxo precursor (PERINI *et al.*, 2010).

PERINI *et al.*, (2010) teve em seu trabalho, o propósito de consignar uma atribuição que deixasse clara as denominações ácidos graxos estritamente essenciais e essenciais, estabeleceu-se que os ácidos graxos linoléico (18:2 ω -6) e alfa-linolênico (18:3 ω -3) são denominados de estritamente essenciais, pois não são sintetizados pelo homem e devem ser obtidos através da dieta. Os ácidos graxos que são sintetizados (derivados) a partir dos precursores ácidos linoléico e alfa-linolênico são denominados ácidos graxos essenciais.

Segundo Curi *et al.*, (2002) há duas classes de AG essenciais- os ômega-3 e os ômega-6. A essencialidade dos últimos é conhecida desde a década de 1930, sua deficiência está associada basicamente a problemas dérmicos. Quanto aos AG ômega-3, apenas recentemente (após a década de 1980) é que se descobriu a necessidade na dieta, para evitar principalmente distúrbios neurológicos e visuais. Apesar do aparente papel preponderante dos AG essenciais na pele e no sistema nervoso, tais AG estão também implicados no funcionamento de diversos órgãos e sistemas, basicamente pela sua conversão em eicosanoides, mediadores lipídicos farmacológicos que incluem, entre outros, as prostaglandinas (PG), os leucotrienos (LT), as tromboxanas (TX) e as lipoxinas (LX).

4.6.2 Ácidos graxos ômega-3 e ômega-6

Os AG da família ômega têm essa denominação devido à posição metila na molécula do AG, correspondendo à distância entre o radical metila terminal e a primeira dupla ligação da molécula (ligação ômega). Os principais representantes desse grupo são o ω -3 (ácido α -linolênico), o ω -6 (ácido linoléico e ácido araquidônico) e o ω -9 (ácido oléico) sua estrutura química pode ser observada a seguir na figura 3 (MATAIX, 2002).

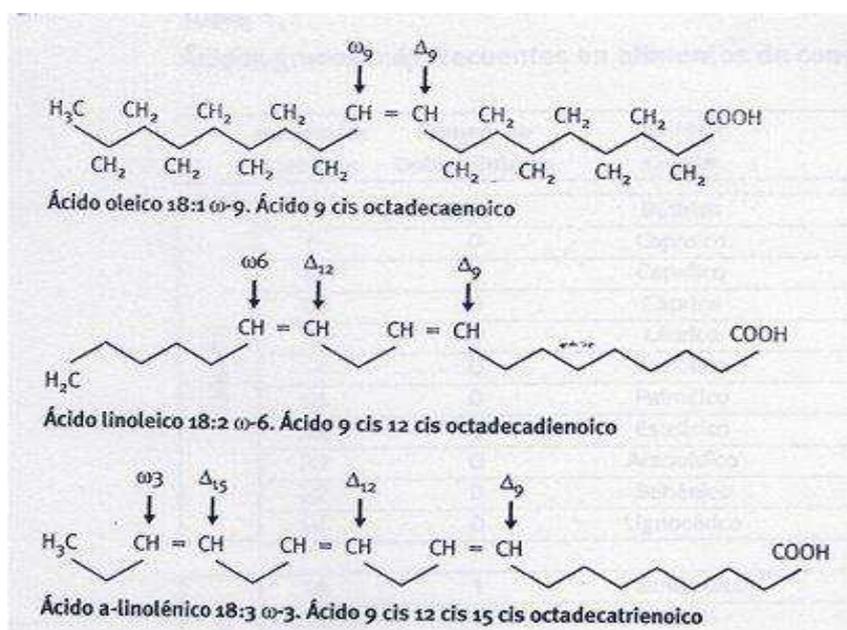


Figura 3- Estrutura química do ácido oléico, ácido linoléico e alfa-linolênico.

Fonte: MATAIX, 2002.

As séries ômega-3 (ω -3) e ômega-6 (ω -6) abrangem ácidos graxos que apresentam insaturações separadas apenas por um carbono metilênico, com a primeira insaturação no terceiro e sexto carbono, respectivamente, enumerado a partir do grupo metil terminal (figura 3). (MARTIN *et al.*, 2006).

Os AGPI da série ω -3 incluem ainda os ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 ω -3), docosapentaenóico (DPA, 22:5 ω -3). A série ω -6 é composta principalmente pelo seu precursor, o ácido linoleico (LA, 18:2 ω -6) e pelo ácido araquidônico (AA, 20:4 ω -6) (BARILLI, 2009).

Os ácidos graxos das famílias ω -6 e ω -3 são obtidos por meio da dieta ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoléico e alfa-linolênico, pela ação de enzimas alongase e

dessaturase. As alongases atuam adicionando dois átomos de carbono à parte inicial da cadeia, e as dessaturases agem oxidando dois carbonos da cadeia, originando uma dupla ligação com a configuração *cis* (MARTIN *et al.*, 2006).

O processo de síntese dos ácidos graxos essenciais acontece no retículo endoplasmático predominantemente nas células hepáticas, e tem sido aceito, por muitos anos, que a etapa final da síntese dos ácidos docosahexaenóico (22:6 ω -3, ADH) e docosapentaenóico (22:5 ω -6, ADP) envolve a Δ 4 dessaturase, que atua sobre os ácidos 22:5 ω -3 e 22:4 ω -6. Embora sua existência tenha sido reconhecida em algumas espécies vegetais e microorganismos, a dificuldade em isolar e identificar essa enzima nos mamíferos induziu à busca por evidências metabólicas de outras etapas para explicar a produção do DHA (ácido docosahexaenóico) e DPA (ácido docosapentaenóico). Essas etapas envolvem ação das enzimas alongase e Δ 6 dessaturase, levando à formação dos ácidos 24:6 ω -3 e 24:5 ω -6, que nos peroxissomos sofrem a remoção de dois átomos de carbono, denominada de β -oxidação. A figura 4 mostra uma representação esquemática do metabolismo desses ácidos graxos essenciais (MARTIN *et al.*, 2006).

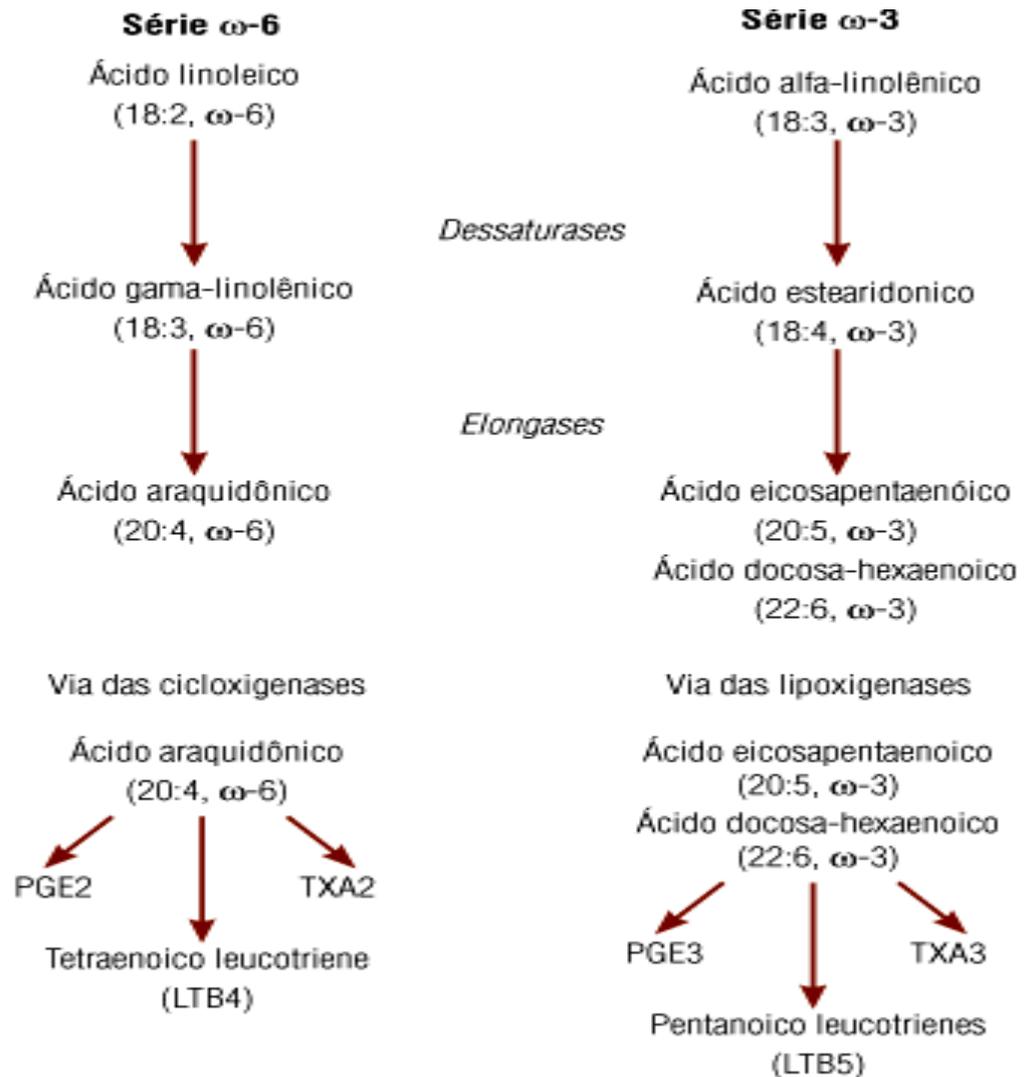


Figura 4- Esquema do metabolismo dos ácidos graxos linoléico e alfa-linolênico.

Fonte: Modificado de JAMES, (2000).

Entretanto, no homem, essa interconversão em EPA e DHA a partir do ácido alfa-linolênico é limitada e pode variar em subgrupos populacionais. Diabetes Mellitus, tabagismo, consumo de álcool, stress, ingestão elevada de gordura *trans*, senescência e ingestão insuficiente de energia, proteína, zinco, magnésio, cobre e das vitaminas B3, B6 e C influenciam de forma negativa o processo de interconversão de ácidos graxos no organismo humano por reduzirem a atividade das enzimas dessaturases (MARTIN, *et al.*, 2006).

O subgrupo composto pelo EPA e DHA também pode ser formado, no organismo humano, a partir da dessaturação e alongamento da cadeia do ácido α-linolênico, porém essa conversão no homem ocorre de forma lenta (BARILLI, 2009). Alguns estudos realizados em

seres humanos demonstraram que apenas uma pequena quantidade de ácido alfa-linolêico (ALA) é convertida em EPA e DHA (CASAGRANDE, 2013).

Plantas, diferentes dos animais podem inserir duplas ligações na molécula de ácido oléico entre as duplas ligações existentes na posição C-9 e o grupamento metil terminal da cadeia de carbonos. Muitas plantas marinhas, especialmente algas unicelulares no fito plâncton, também executam a elongação da cadeia, e, desse modo, a dessaturação do ácido alfa-linolênico gera o ácido graxo poliinsaturado ômega-3, com 20 e 22 carbonos e 5 ou 6 duplas ligações. São a formação desses ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 de cadeia longa por algas marinhas e sua transferência por meio da cadeia alimentar que promovem a abundância dos ácidos eicosapentaenoico (20:5-ômega-3) e docosahexaenoico (22:6-ômega-3) em alguns óleos de peixes marinhos (CALDER, 2002).

Os ácidos graxos das séries ω -3 e ω -6 podem ser considerados famílias “nobres”, pois os ácidos de uma série ω -3 não podem ser transformados em membros da série ω -6 e vice-versa. Isto ocorre porque a inclusão de uma dupla ligação pela Δ -dessaturase e de dois átomos de carbono pela elongase se dá entre a carboxila e a primeira dupla da cadeia carbônica do ácido graxo, não alterando desta forma a posição da dupla ligação em relação ao grupo metil terminal da cadeia carbônica (VISENTAINER & FRANCO, 2005).

Um excesso de ácido linoleico (ω -6) vai impedir a transformação de ácido alfa-linolênico (ω -3) em seus derivados EPA e DHA, ocorrendo o mesmo em caso contrário. Com um consumo menor do ácido linoléico haverá uma diminuição da formação do ácido araquidônico e conseqüentemente na produção de eicosanoides derivados deste ácido. Isto significa que deve existir uma maior proporção de ácido linoléico que de ácido alfa-linolênico, no organismo humano. Portanto, é necessário um equilíbrio entre o aporte dos dois ácidos graxos através da dieta (BARILLI, 2009).

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 são predominantes em todas as dietas, especialmente na dieta ocidental (SIMOPOULOS, 2002a). As famílias ômega-6 e ômega-3 competem pelas mesmas enzimas no processo de elongação e dessaturação (Figura 2) e não se convertem uma na outra (LEE & LIP, 2003). Portanto a eficiência na bioconversão irá depender da proporção entre ômega-6 e ômega-3 presentes na dieta. Atualmente a dieta ocidental é “deficiente” em ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, sendo a relação entre ômega-6 e ômega-3 (ω 6/ ω 3) da ordem 15 a 20:1, quando o ideal seria de 1 a 4:1 (SIMOPOULOS, 2001).

Estes ácidos graxos têm efeito nos diversos processos fisiológicos e em doenças crônicas, bem como na regulação dos níveis de lipídios do plasma, função cardiovascular e

imune, desenvolvimento neuronal e função visual. A ingestão de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e sua distribuição às células do organismo promovem efeitos na função e na composição da membrana, na síntese de eicosanóides e na sinalização e regulação da expressão gênica (GIL, 2002; LEE E LIP, 2003; CALDER, 2004). Os AGPI ω -6 são precursores de prostanóides série-2 e leucotrienos série-4, que estão associados a atividades pró-inflamatória e pró-trombótica, e os AGPI ω -3 são precursores de prostanóides série-3 e leucotrienos série-5, que estão associados às propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas (MCKENNEY, 2007).

O ômega-6 possui inúmeros efeitos sobre os lipídios sanguíneos, é responsável pela diminuição das concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c, HDL-c e aumento da susceptibilidade da LDL a oxidação, também provoca uma diminuição na produção hepática de VLDL, precursora da LDL, tanto por maior catabolismo hepático desse ácido graxo nos peroxissomos quanto por interferência com receptores nucleares. É responsável ainda pelo aumento da fluidez das membranas dos hepatócitos, alterando a atividade dos receptores LDL e da quantidade de receptores hepáticos B/E. O ômega-6 altera ainda a estrutura espacial das LDL, decorrente da configuração *cis* das moléculas poli-insaturadas dos fosfolipídios, ocupando mais espaço na lipoproteína, restringindo o volume disponível dessa partícula para transporte de colesterol. Ocorre ainda a formação de LDL com menos ésteres de colesterol por diminuir a transferência da HDL para VLDL mediada pela proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). É observada também uma redução da trigliceridemia pelo fato de estimularem a hidrólise de apoB-100 no retículo endoplasmático (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

As duas classes de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6 são metabolicamente diferentes e possuem funções fisiológicas opostas, deste modo o equilíbrio nutricional é importante para conseguir a homeostase e o desenvolvimento normal do organismo. A mudança no nível dos poliinsaturados na dieta poderia influenciar a produção e a função biológica das citocinas importantes mediadores biológicos cuja produção excessiva contribui com o desenvolvimento de diversas doenças. Os AGPI são ainda precursores de outros lipídios e de compostos chamados eicosanóides, que exercem um papel regulador tanto na fisiologia como nas condições mórbidas (ALMEIDA, 2009).

Os eicosanóides são compostos metabólicos oxigenados dos ácidos graxos essenciais que consistem de 20 átomos de carbono. A família dos eicosanóides (Figura 5) é composta das prostaglandinas (PGs), dos tromboxanos (TXs) e prostaciclina (PCI), os quais são

denominados de prostanóides, bem como dos leucotrienos (LTs), lipoxinas (LXs), ácidos hidroperoxieicosatetraenóico, e ácidos hidroxieicosatetraenóico (MOREIRA *et al.*, 2002).

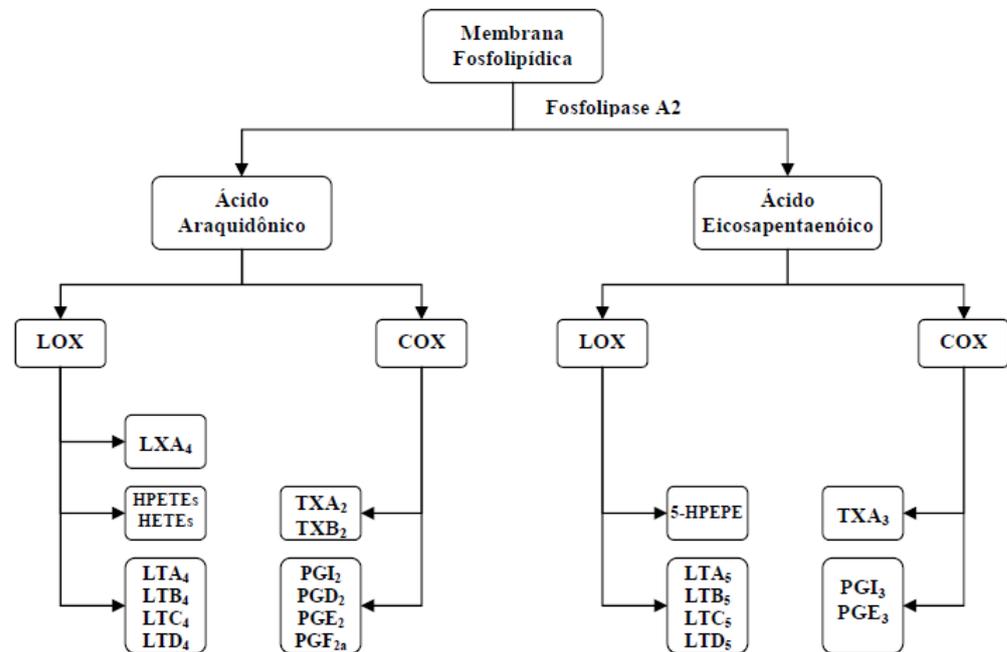


Figura 5- Biossíntese dos eicosanóides derivados de AA e do EPA.

Fonte: MOREIRA *et al.*, (2002).

O ácido di-homo- γ -linolênico origina prostaglandinas PGE₁ e PGF_{1a}, das quais a PGE₁ é a mais importante. Já o ácido araquidônico e o eicosapentaenóico são metabolizados via lipooxigenases (LOX) e ciclooxigenases (COX) para formar os eicosanóides. O AA é o precursor das prostaglandinas PGE₂, PGE₂, PGI₂ (PROSTACICLINA), PGF_{2a}, tromboxanos (TXA₂) e dos leucotrienos da série 4 (LTB₄). O EPA fornece as prostaglandinas e tromboxanos da série 3, além dos leucotrienos da série 5 (MOREIRA *et al.*, 2002).

A ingestão de EPA e DHA, provenientes de fontes como peixe ou óleo de peixe tem como efeito: 1) diminuição na produção de PGE₂; 2) uma diminuição dos TXA₂, um potente agregador de plaquetas e vasoconstritor; 3) uma diminuição na formação de LTB₄, um indutor da inflamação, e um potente indutor da quimiotaxia e aderência dos leucócitos; 4) um aumento de TXA₃, um fraco agregador de plaquetas e fraco vasoconstritor; 5) um aumento da PGI₃, levando a um aumento global no total da prostaciclina, aumentando PGI₃ sem uma diminuição na PGI₂, pois tanto PGI₂ e PGI₃ são vasodilatadores ativos e inibidores da agregação plaquetária; 6) um aumento de LTB₅, um indutor fraco da inflamação e um fraco agente quimiotático (SIMOPOULOS, 2006).

Os eicosanoides do AA são biologicamente ativos em quantidades muito pequenas e, quando produzidos em grandes quantidades, eles contribuem para a formação de trombose e ateromas, para transtornos alérgicos e inflamatórios, especialmente em pessoas suscetíveis, bem como para a proliferação de células. Assim, uma dieta rica em ácidos graxos ômega-6, origina um estado fisiológico pró-trombótico e pró-agregatório, vaso espasmo e vaso constritivo, aumenta a viscosidade sanguínea e diminui o tempo de sangramento (SIMOPOULOS, 2006).

4.7 Ômega-3 e os lipídeos sanguíneos

Rivellese *et al.*, (2003) avaliaram os efeitos de diferentes tipos de dietas, ricas em AGMI ou AGS e acrescidas de ω -3 (3,6g/dia) ou placebo, nas concentrações plasmáticas de lipoproteínas de jejum, no tamanho da partícula de LDL e lipídeos pós-prandiais em indivíduos saudáveis. Fizeram parte do estudo 162 pessoas de ambos os sexos, com idade entre 30 e 65 anos, que foram orientadas a seguir uma dieta rica em AGMI (com 8% de AGS, 23% de AGMI e 6% de AGPI) ou rica em AGS (com 17% de AGS, 14% de AGMI e 6% de AGPI), acrescidos de ω -3 (3,6g/dia) ou placebo, por 90 dias. O grupo submetido à dieta rica em AGS demonstrou maior concentração plasmática de LDL e TG. A suplementação com óleo de peixe (ω -3) foi capaz de reduzir as concentrações de TG em jejum ou pós-prandial. Apesar disso, foi possível observar um aumento das concentrações de LDL no plasma, tanto no grupo que recebeu a suplementação associada à dieta rica em AGMI, quanto à associada à dieta rica em AGS.

Em um estudo realizado por Song, Fujimoto, Miyazawa (2000), foram testado o efeito de óleos enriquecidos com DHA (15g/100g de óleo) sobre as concentrações plasmáticas de TG e fosfolipídios, e observado o estado de peroxidação no rim, fígado e plasma. Nesse estudo foi verificado que as dietas ricas em DHA aumentaram significativamente as concentrações de DHA no plasma, fígado e rins, enquanto houve uma concomitante redução no ácido araquidônico nos referidos tecidos, o que poderia interferir na fluidez das membranas. Além, disso, a suplementação com DHA foi capaz de reduzir as concentrações de TG no plasma e no fígado. Em contrapartida os animais suplementados com DHA apresentaram maior acúmulo de hidroperóxidos de fosfolipídios no plasma, fígado e rins, enquanto que as concentrações de α -tocoferol foram concomitantemente reduzidas. Ou seja, os ratos alimentados com óleos ricos em DHA tiveram maior susceptibilidade à peroxidação lipídica.

Um outro estudo, intitulado “Prevenção da Aterosclerose Coronariana Mediante Intervenção com Ácidos Graxos Ômega-3 de Origem Marinha” , constatou uma redução no desenvolvimento da aterosclerose, com a administração de baixas doses de ômega-3 (1, 65 g ao dia) (MARCHIOLI *et al.*, 2002). Ainda segundo Marchioli *et al.*, (2002) em 1999, o estudo GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell’ Infarto Miocardico Prevenzione), realizado na Itália, constituiu um trabalho típico de prevenção cardiovascular secundária, no qual 11.324 pacientes com doença cardiovascular previa, que estavam recebendo tratamento convencional, foram randomizados para quatro grupos: o primeiro com 300mg de vitamina E; o segundo com 850mg de ômega-3 (EPA e DHA); o terceiro grupo recebendo vitamina E e ômega-3, e o quarto nenhum deles. Após 3,5 anos de seguimento, o segundo grupo, com somente ômega-3, apresentou redução de 15% do enfarte do miocárdio (IAM) não fatal e de acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. Também foi observada redução de 20% na mortalidade total e redução de 45% na morte súbita, quando comparado ao grupo controle. O grupo vitamina E não mostrou benefícios. Uma análise posterior das curvas de sobrevivência nesse estudo evidenciou que os benefícios do ômega-3 ocorriam precocemente após a randomização.

Um importante estudo aleatorizou doentes que aguardavam endarterectomia carotídea, com cápsulas de óleo de peixe, cápsulas de óleo de girassol ou controle até cirurgia; depois avaliou a morfologia da placa. Os ácidos graxos ômega-3 foram prontamente incorporados às placas ateroscleróticas no grupo que recebeu óleo de peixe, estas placas tinham maior probabilidade de ter capas fibrosas espessas e menos infiltrados inflamatórios. Estas características implicam uma capa que é menos vulnerável a rupturas e indicam que os óleos de peixe podem ser importantes no estabelecimento das placas ateroscleróticas (THIES *et al.*, 2003).

Zhao *et al.*, (2004) realizaram um estudo em que marcadores inflamatórios, lipídios e lipoproteínas foram avaliados em sujeitos hipercolesterolêmicos alimentados por duas dietas pobres em gorduras saturadas e colesterol, e ricas em ácidos graxos poliinsaturados (variando em dieta), ácido linolênico (ω -3), e dieta com ácido linoleico (ω -6). Comparou-se então essas dietas com uma média da dieta americana. O estudo mostrou que o ácido linolênico (ω -3) diminuiu o risco de doenças cardiovasculares, por inibir a inflamação vascular e a ativação endotelial, além de seu efeito na diminuição dos lipídios.

O principal efeito dos ácidos graxos ômega-3 sobre as doenças coronárias estaria na sua ação sobre a agregação plaquetária, redução na produção de TXA₂ (tromboxanos da série 2) e prolongamento do tempo de sangramento (CONNOR, 2000).

O óleo de peixe, rico em ω -3, pode diminuir a concentração plasmática de TG, possivelmente por reduzir a síntese de TG pelo fígado. Além disso, o óleo de peixe aumentaria a atividade da LPL, acelerando o catabolismo da VLDL e dos quilomícrons, contribuindo para a diminuição da trigliceridemia pós-prandial (PARK & HARRIS, 2003).

Muitos dos efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados sobre o metabolismo, a diferenciação e o crescimento celular ocorrem por meio de alterações no padrão de expressão dos genes responsivos aos Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomos (PPAR) (SAMPATH, 2004). Esses receptores são assim designados em virtude de serem receptores ativados por fármacos que induzem a proliferação de peroxissomas. Peroxissomas são organelas subcelulares pequenas, com formato oval ou espiral, circundada por uma única membrana, que está presente em todas as células dos mamíferos, exceto os eritrócitos, esta organela desempenha papel crucial no metabolismo celular. A proliferação de peroxissomas é uma resposta celular a uma variedade de compostos químicos e a certas condições fisiopatológicas, que envolvem mudanças drásticas na morfologia celular e atividades enzimáticas peroxissomais. Assim um dos mecanismos de indução de proliferação de peroxissomas ocorre via PPAR (CURI *et al.*, 2002).

Os PPAR são membros da superfamília de receptores de hormônios esteróides que atuam como fatores de transcrição ativados por ligantes, e desempenham um papel essencial na regulação e diferenciação celular, desenvolvimento e metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas (SAMPATH, 2004).

Tais receptores ocorrem em três diferentes isoformas (α , β , γ), que exibem padrões de expressão tecido-específicos e modulam a transcrição de diferentes genes envolvidos na homeostase e no metabolismo lipídico (SAMPATH, 2004).

Em geral, todos os ácidos graxos ω -3 e ω -6 ativam as três isoformas dos receptores nucleares PPAR α , β , γ , mas com diferentes afinidades pelos subtipos. O Ácido eicosapentaenóico (EPA) apresenta maior afinidade pelo PPAR α , enquanto outros AGPIs, como Ácido linoléico Conjugado (CLA), mostraram-se capazes de ativar o PPAR γ (SAMPATH, 2005). Além disso, os ácidos graxos EPA e DHA têm ação independente dos PPAR, como a boa afinidade pelas enzimas responsáveis pela síntese, esterificação e secreção de triacilglicerol, mas são substratos pobres para elas, acarretando

inibição da enzima acilCoA 1,2-diacilglicerol-O-aciltransferase e contribuindo para a redução na produção hepática de triacilglicerol (MCKENNEY, 2007).

Os ácidos graxos ômega-3 são efetivos na redução dos níveis plasmáticos de TG uma vez que a ativação do PPAR α aumenta a lipólise intravascular e o clearance das partículas ricas em TG devido a uma alteração no padrão de expressão do gene da lipoproteína lipase (LPL) que vai regular positivamente esta lipoproteína e negativamente o gene da apoCIII. A LPL é uma proteína multifuncional e desempenha papel central no metabolismo das lipoproteínas. Clinicamente a atividade ótima da LPL está relacionada a baixas concentrações de TG e altas de HDL. O PPAR α também participa do controle do transporte e da captação de ácidos graxos por estimular os genes das proteínas transportadoras de ácidos graxos (FATP) e Proteína de Ligação de Ácidos Graxos dos Adipócitos (FABP). A ação dos PPAR α resulta ainda no aumento da Carnitina Palmitoil Transferase (CPT) e de enzimas da β -oxidação tanto em mitocôndrias como em peroxissomos, além da redução da síntese e esterificação de ácidos graxos e da secreção de Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade (VLDL) (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

Outro efeito do ômega-3 é a prevenção de arritmias. Pensa-se que cerca da metade de todas as mortes por doenças coronarianas são causadas por instabilidade elétrica do miocárdio, que leva a fibrilação ventricular (arritmia cardíaca). Alguns estudos têm mostrado que o ômega-3 possui propriedades antiarrítmicas. O mecanismo subjacente a este efeito encontra-se na capacidade destes ácidos graxos em estabilizar eletricamente a contração do músculo cardíaco (CARROLL & ROTH, 2002).

Como outras substâncias com efeitos farmacológicos, o ômega-3 também possui efeitos adversos. Doses muito elevadas (420 g/dia) de ômega-3 podem estar associadas ao aumento do tempo de sangramento. No entanto, o consumo moderado (2-5 g/dia) não parece provocar estes efeitos (ERISTLAND, 2000). Os dados epidemiológicos sobre estes efeitos são escassos, porque a maioria dos estudos não distinguem AVC isquêmico de AVC hemorrágico, devido tanto ao pequeno número de acontecimentos hemorrágicos ou as informações clínicas incompletas. Em um estudo de saúde com Enfermeiras, Iso *et al.*, (2001) encontraram uma significativa associação inversa entre o consumo de peixe e o risco de eventos trombóticos. He *et al.*, (2002) não encontraram nenhuma associação significativa entre o consumo de peixes ou ômega-3 e o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico, mas indicam que é necessária mais investigação nesta área.

É importante notar que as reduções na mortalidade por doença cardiovascular foram alcançadas com quantidades menores de ω -3 (EPA/DHA 360-850 mg/dia) do que a quantidade necessária para alcançar reduções significativas nos níveis de triglicerídeos (EPA/DHA de 3-4 g/dia) (CARROLL & ROTH, 2002; HU *et al.*, 2002). Estudos indicam que uma dose de 0,85 e 1,5 g/dia de EPA mais DHA (1-2 refeições de peixe / semana) parece ser eficaz e segura (VON SCHACKY, 2003). Outros órgãos aconselham que os ácidos linoléico e linolênico devem fornecer entre 3-5% e 0,5-1% de consumo de energia, respectivamente (JONES & PAPAMANJARIS, 2001). Para a prevenção primária da doença do coração, recomenda-se que os pacientes incorporarem pelo menos duas refeições contendo peixe por semana em suas dietas (KRAUSS *et al.*, 2000; VON SCHACKY, 2003).

4.8 Ácidos graxos poliinsaturados em alimentos

Os ácidos linoléico (ω -6) e alfa-linolênico (ω -3) estão presentes tanto em espécies vegetais como animais empregados na alimentação humana. Nas hortaliças, o ácido alfa-linolênico (ω -3) é encontrado em maior quantidade em espécies com folhas de coloração verde-escura, por ser um importante componente da fração dos lipídios polares contidos nos cloroplastos (SIMOPOULOS, 2002b). Também ocorre em alguns cereais e leguminosas, sendo a sua concentração muito dependente da espécie e de fatores sazonais (ETHERTON *et al.*, 2000). No reino vegetal, os AGPI-CML são encontrados em plantas inferiores, que se desenvolvem principalmente em ambientes aquáticos marinhos (SIMOPOULOS, 2002b). Os AGPI ω -6 encontram-se nas castanhas, sementes e nos óleos vegetais, como os de milho e soja (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005). Simopoulos, (2001) ressalta que em função do processo de hidrogenação, os produtos industrializados também se constituem fontes importantes de ácidos graxos poliinsaturados, principalmente da série ω -6.

O consumo de uma variedade de espécies de peixe incluindo linguado, cavala, arenque e salmão é a melhor forma de garantir uma boa ingestão de ômega-3. No mercado está disponível vários suplementos de ômega-3, mas estes fornecem diferentes quantidades de EPA e DHA (CARROLL & ROTH, 2002).

A tabela 1 apresenta as concentrações dos ácidos linoléicos e alfa-linolênico em alimentos de origem vegetal. Embora as hortaliças apresentem pequenas quantidades do ácido alfa-linolênico, devido ao seu baixo conteúdo lipídico, o consumo de vegetais, como o agrião, a couve, a alface, o espinafre e o brócolis, pode contribuir para elevar a sua ingestão, principalmente em dietas vegetarianas. Entre os cereais e as leguminosas, a aveia, o arroz, o

feijão, a ervilha e a soja, constituem importantes fontes desse ácido. Nos óleos vegetais, a maior concentração do ácido alfa-linolênico ocorre no óleo de linhaça, sendo que os óleos de canola e soja também apresentam concentrações significativas (PEREIRA & SINCLAIR, 2001).

Tabela 1- Concentração dos ácidos linoleico (ômega-6), alfa-linolênico (ômega-3) em alimentos de origem vegetal.

Hortalças	18:2 n-6(mg/g)	18:3 n-3 (mg/g)	n-6/n-3	Cereais e leguminosas	18:2 n-6 (mg/g)	18:3 n-3 (mg/g)	n-6/n-3
Agrião ¹	0,4	1,8	0,2	Arroz ²	0,6	0,1	4,8
Alface ¹	0,4	0,9	0,4	Arroz ² (parboilizado)	3,1	0,2	17,9
Brócolis ¹	0,5	1,1	0,5	Aveia ¹	24,4	1,1	22,0
Beldroega ¹	0,9	4,1	0,2	Ervilha ²	1,4	0,3	4,9
Couve ¹	1,4	1,8	0,8	Feijão ²	0,8	1,1	0,7
Couve-flor ¹	0,5	1,7	0,3	Lentilha ²	1,4	0,4	3,7
Espinafre ¹	0,3	1,3	0,2	Milho ²	58,6	1,8	32,5
Hortelã ¹	0,3	2,0	0,2	Soja ²	44,6	6,0	7,5
Frutas				Óleos			
Abacate ¹	16,7	1,3	12,5	Canola	203,0	93,0	2,2
Banana ¹	0,5	0,3	1,7	Linhaça	127,0	533,0	0,2
Mamão ¹	0,1	0,3	0,3	Milho	523,0	11,6	45,1
Manga ¹	0,4	0,1	4,0	Oliva	97,6	7,60	12,8
Morango ¹	1,8	0,7	2,6	Soja	510,0	68,0	7,5

¹Alimento cru; ²Alimento cozido.

Fonte: (PEREIRA & SINCLAIR, 2001).

O ácido alfa-linolênico e os AGPI-CML estão presentes em alimentos de origem animal, como peixes e aves, sendo as suas quantidades muito dependentes da dieta a que esses animais foram submetidos (SIMOPOULOS, 2002a). Assim, inúmeros estudos têm sido conduzidos com o objetivo de estabelecer as quantidades mais apropriadas para a incorporação do ácido alfa-linolênico nas rações dos animais, que possibilitem o aumento da sua conversão enzimática para AGPI-CML, resultando em maiores quantidades de EPA e DHA nos alimentos provenientes desses animais (MARTIN, 2006).

Segundo Martin, (2006) entre os peixes, os de origem marinha, como a sardinha e o salmão, geralmente apresentam quantidades maiores de ácido eicosapentanóico e ácido docosahexanóico que os peixes oriundos de águas continentais. Isso ocorre, devido à expressiva quantidade desses ácidos graxos no fitoplâncton, que provê a sua distribuição ao longo da cadeia alimentar marinha. Nos alimentos provenientes de animais terrestres, que não foram submetidos a dietas com fontes adicionais de ácido alfa-linolênico, geralmente não se observa a presença de EPA e DHA. Contudo, alguns desses alimentos são fontes de AA.

A tabela 2 mostra a quantidade de ácidos graxos ômega-3 a ser ingerida diariamente por homens e mulheres para se alcançar a recomendação de se atingir aproximadamente 1g de ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico por dia segundo Gebauer *et al.*, 2006.

Tabela 2- quantidade de ácidos graxos ômega-3 a ser ingerida diariamente por homens e mulheres.

	Homens	Mulheres
Fontes de ALA	(1,6 g ALA/dia)	(1,1 g ALA/dia)
Semente de abóbora	890 g	612 g
Azeite de oliva	211 g	145,5 g
Óleo de soja	17,7 g	12 g
Óleo de nozes	15 g	10,6 g
Linhaça	19,3 g	13,3 g
Nozes (Inglesa)	17,6 g	12,2 g
Óleo de linhaça	3,0 g	2,04 g

Fonte: Gebauer *et al.*, 2006.

Considerando o grande avanço da ciência da nutrição, constata-se ação direta e/ou indireta de vários nutrientes na redução do risco e tratamento de doenças. A escolha por uma alimentação saudável tem sido uma preocupação constante, seja para diminuir peso corporal, melhorar a saúde ou satisfazer as necessidades fisiológicas. Fortes evidências demonstram que mudanças no estilo reduzem a prevalência de eventos cardiovasculares, assim os fatores alimentares vêm merecendo destaque, pois podem influenciar diretamente na aterogênese (COZZOLINO & COMINETTI, 2013).

5 CONCLUSÃO

De acordo com os dados da literatura a possibilidade de inserir na alimentação itens que possam auxiliar processos patológicos, ou até prevenir determinadas doenças, faz com que a população consuma desenfreadamente os chamados “alimentos funcionais”. Segundo pesquisadores o ácido graxo poliinsaturado ômega-3 está incluído nessa categoria por produzir efeitos fisiológicos benéficos sobre determinadas doenças.

Entretanto, a família dos ácidos graxos poliinsaturados não é composta apenas pelo ômega-3, o ômega-6 também faz parte dessa família. Esses dois ácidos graxos possuem diferentes propriedades e também diferentes efeitos fisiológicos.

Diversos artigos comprovam que o ômega-3 previne e auxilia o tratamento de doenças cardiovasculares. Este ácido graxo poliinsaturado ocasiona uma redução dos parâmetros bioquímicos, diminuindo a concentração plasmática de triglicerídeos através da diminuição da síntese de triglicerídeos pelo fígado, e também pelo aumento da atividade da LPL, acelerando o catabolismo da VLDL e dos quilomícrons.

Em relação ao ômega-6 os pesquisadores relatam diversos efeitos. Alguns relatam que o ômega-6 possui atividade sobre o colesterol total, diminuindo a concentração plasmática do mesmo, e acarreta também redução dos níveis de triglicerídeos por estimular a apoproteína B-100. Outros pesquisadores relatam que este ácido graxo possui propriedades pró-inflamatórias e, em excesso, o ômega-6 contribuirá para a formação de placas ateroscleróticas. É necessário um estudo mais aprofundado para que se possa entender melhor os efeitos do ômega-6 sobre as doenças cardiovasculares.

Como outras substâncias, o ômega-3 e o ômega-6 deve ser utilizado com cautela, na concentração adequada com o seu consumo orientado por um profissional da área, pois, semelhante a outras substâncias, o ômega-3 consumido em excesso pode causar efeitos colaterais indesejados, como, por exemplo, aumentar o risco de AVC, por afinar excessivamente o sangue.

Deve haver um equilíbrio no consumo de ácidos graxos, a dieta ocidental tem uma proporção relativamente alta de ácidos graxos ômega-6 em relação a ômega-3. O excesso de ácido linoléico impede a conversão do ácido α -linolênico em seus derivados (EPA e DHA), sendo estes os maiores responsáveis pelos efeitos benéficos do ômega-3.

O estilo de vida moderno e o consumo de uma dieta desequilibrada, muitas vezes deficiente em alimentos ricos em ômega-3, torna cada vez mais necessário observar o consumo de

alimentos e/ou suplementos ricos em ácidos graxos ômega-3 nas quantidades necessárias para a prevenção de doenças crônicas e inflamatórias.

Porém, não só a ingestão de ômega-3 irá reduzir o risco do aparecimento de problemas cardiovasculares. Modificações no estilo de vida, mudanças nos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos regulares constituem medidas determinantes para a redução do risco e tratamento das doenças cardiovasculares.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, KCL; BOAVENTURA, GT; GUZMAN-SILVA, MG. A linhaça (*Linum usitatissimum*) como fonte de ácido α -linolênico na formação da bainha de mielina. **Revista de Nutrição**, v.22(5), p.747-754, Campinas, 2009.

BARILLI, DJ. Incorporação de ácido linoléico conjugado (CLA) e ácido α -linolênico (LNA) em filés de Pacu (*Piaractus mesopotamicus*). Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2009.

BERTOLAMI, MC. A conexão entre as lipoproteínas e a aterosclerose. **Revista da Sociedade de Cardiologia**. v.10, n.6, p.694-699, 2000.

BIGGERSTAFF, KD; WOOTEN, JS. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. **Advances in Physiology Education**. v.28, p.105-106, 2004.

CALDER, PC; GRIMBLE, RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **European Journal of Clinical Nutrition**. v.56 (Suppl 3), p.14-19, 2002.

CALDER, PC. Long-chain n-3 fatty acids and cardiovascular disease: further evidence and insights. **Nutrition Research**, v.24, p.761-772, 2004.

CARRAPEIRO, MM. Efeito do uso combinado de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e estatinas sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com dislipidemia. Dissertação (Mestrado em Nutrição Experimental) - Universidade de São Paulo, Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental. Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, 2010.

CARROLL, DN; ROTH, MT. Evidence for the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids. **Annals of Pharmacotherapy**. v.36, p.1950-1956, 2002.

CASAGRANDE, FS. Efeito da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no perfil lipídico e mediadores inflamatórios de pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao exercício físico supervisionado. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2013.

CHOY, PC; SIOW, YL; MYMIN, DOK. Lipids and atherosclerosis. **Biochemistry and Cell Biology**. v.82, p.212-224, 2004.

CONDE, RS; BOSCO, SMD. **Nutrição e Saúde**, 1ed. Lajeado: Univates, p.58-62, 2013.

CONNOR, WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.71(suppl), p.171S-175S, 2000.

COTRAN, RS; SCHOEN, FJ. Vasos Sanguíneos. In: COTRAN, RS; KUMAR, V; COLLINS, TR: **Patologia Estrutural e Funcional**. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.441-458, 2000.

COZZOLINO, SMF; COMINETTI, C. **Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença**. 1ed. Barueri: Manole, p.813-815, 2013.

CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto**. 2ed. Barueri, SP: Manole, 2005.

CURI, R; POMPÉIA, C; MIYASAKA, CK *et al.*, **Entendendo a gordura – os ácidos graxos**. 1ed. Baruer: Manole, 2013.

DÂMASO, A. **Nutrição e Exercício na Prevenção de Doenças**. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

DIN, JNN; FLAPAN, AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease: fishing for a natural treatment. **British Medical Journal**. v.328(7430), p.30-35, 2004.

ERISTLAND, J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.71(Suppl), p.197–201, 2000.

GEBAUER, SK; PSOTA, TL; HARRIS WS; KRIS-ETHERTON, PM. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.83(6 Suppl), p.1526S-1535S, 2006.

GIANNINI, Denise Tavares. Recomendações nutricionais do adolescente. **Revista Adolescência e Saúde**. v.4(1), 2007.

GIBNEY, MJ; VORSTER, HH; KOK, FJ. **Introdução a nutrição humana**. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.75-105, 2005.

GIL, AC. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2002.

GIL, A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory disease. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v.56, n.8, p.388-396, 2002.

GONÇALVES, MC et al. Berinjela (*solanum melangena L.*) mito ou realidade no combate as dislipidemias. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.16(2), p.252-257, 2006.

HE, K; RIMM, EB; MERCHANT, A *et al.* Fish consumption and risk of stroke in men. **The Journal of the American Medical Association**. v.288, p.3130–3136, 2002.

HE, K. Fish, long-chain ômega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular disease- eat fish or take fish oil supplements. **Progress in Cardiovascular Diseases**. v.52, n.2, p.95-114, 2009.

HU, FB; BRONNER, L; WILLETT, WC *et al.* Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. **The Journal of the American Medical Association**. v.287, p.1815–1821, 2002.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington: **National Academy Press**. p.422-541, 2005.

ISO, H; REXRODE, KM; STAMPFER, MJ *et al.* Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. **The Journal of the American Medical Association**. v.285, p.304–312, 2001.

JAMES, MJ; GIBSON, RA; CLELAND, LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 2000.

JONES, PJH; PAPAMANDJARI, AA. Lipids: cellular metabolism. In Present Knowledge in Nutrition, eds BA Bowman & RM Russell, **International Life Sciences Institute**, p.104–114, 2001.

JUMP, DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. **The Journal of Biological Chemistry**. v.277, n.11, p.8755-8758, 2002.

KRAUSS, RM; ECKEL, RH; HOWARD, B *et al.* AHA Dietary Guidelines: revision a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. **Circulation**. v.102, p.2284–2299, 2000.

KRIS-ETHERTON, PM; TAYLOR, DS; YU-POTH, S *et al.* Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.71(1Suppl), p.79S-88, 2000.

LEE, KW; LIP, GY. The role of ômega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. **Quarterly Journal of Medicine**. v.96, n.7, p.465-480, 2003.

LENFANT, C. Can we prevent cardiovascular diseases in low and middle-income countries? **Bull World Health Organ**. n.79, p.980-982. 2001.

LOTTENBERG, AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabolica**. v.53, n.5, 2009.

MAHAN, LK; ESCOTT-STRUMP, S. Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. 11e. Singapore, **Elsevier**, 2004.

MARCHIOLI, R; BAZI, F; BOMBA, H *et al.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acid after myocardial infarction. **Circulation**. v.105, p.1897-1903, 2002.

MARTIN, AC. *et al.* Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6, importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**. v.19(6), p.761-770, Campinas, 2006.

MARTINEZ, TLR; SALGADO, FW. **Dislipidemias e risco cardiovascular**, São Paulo, p.4-32, 2003.

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

- MCKENNEY, JM; SICA D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. **American Journal of Healthy System Pharmacy**. v.64(6), p.595-605, 2007.
- MOREIRA, NX; CURI, R; MANCINI FJ. Ácidos graxos: uma revisão. **Revista Nutrire**. v.24, p.105-123,2002.
- MORENO, J.J.; MITJAVILA, M.T. The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis. **Journal of nutritional biochemistry**. v.14, n.4, p.182-195, 2003.
- MOZAFFARIAN, D; RIMM, EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. **The Journal of the American Medical Association**. v.296(15), p.1885-1999, 2006.
- PACKARD RRS; LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. **Clinical Chemistry**. v.54, p.24-38, 2008.
- PAIVA MS; OLIVEIRA RT; OLIVEIRA LARR *et al*. Proteína C-reativa como marcador prognóstico pós-intervenção coronária percutânea. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**. v.14, n.1, p.71-75, 2006.
- PARK, Y; HARRIS, WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. **The Journal of Lipid Research**. v.44, p.455-463, 2003.
- PEREIRA, C; LI, D; SINCLAIR, AJ. The alpha-linolenic acid content of green vegetables commonly available in Australia. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**. v.71(4), p.223-228, 2001.
- PERINI JAL *et al*. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**. v.23(6), p.1075-1086, Campinas, 2010.
- PRESTES, MLM. A pesquisa e a construção do conhecimento: do planejamento aos textos, da escola à academia. **Revista Atual e Amplificada**. São Paulo: Rêspel, 2003.
- QUILES, JL; HUERTAS, JR; OCHOA, JJ; *et al*. Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interactions on blood lipids in the rat. **Nutrition**. v.19, p.363-368, 2003.
- RAPOSO, LF. Efeitos dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolism d lipídeos e risco de aterosclerose. **Revista de Nutrição**. v.23, p.871-879, 2010.
- RIBEIRO, APB. *et al*. Interesterificação química alternativa para obtenção de gorduras Zero *trans*. **Química Nova**. v.30, n.5, 2007.
- RIVELLESE, AA; MAFFETTONE, A; VESSBY, *et al*. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and postprandial lipid metabolism in healthy subjects. **Atherosclerosis**. v.167, p.149-158, 2003.
- SAMPATH, H; NTAMBI, JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. **Nutrition Reviews**. v.62(9), p.333-339, 2004.

SAMPATH, H; NTAMBI, JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. **Annual Review of Nutrition**. v.25, p.317-340, 2005.

SANTOS, LES; BORTO-LOZO, EAFQ. Ingestão de ômega-3: considerações sobre potenciais benefícios no metabolismo lipídico. **PUBLICATIO UEPG**, v.14(2), p.161-170, 2008.

SIMOPOULOS, AP. Evolutionary aspects of diet, essential fatty acids and cardiovascular disease. **European Heart Journal**. v.3(suppl.D), p.D8-D21, 2001.

SIMOPOULOS, AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **Journal of the American College Nutrition**. v.6, p.495-505, 2002a.

SIMOPOULOS AP. Omega-3 fatty acids in wild plants, nuts and seeds. Asia Pacific **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.11(6), p.S163-173, 2002b.

SIMOPOULOS, AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v.60, p.502-507, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia, v.101, n.4, 2013.

SONG, JH; FUJIMOTO, K; MIYAZA, WAT. Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils. **Journal of Nutrition**. v.130, p.3028-3033, 2000.

THIES, F; GARRY, JM; YAGOOB, P *et al.* Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. **Lancet**. v.361, p.477-85, 2003.

VISENTAINER, JV; SOUZA, N.E; MAKOTO, M *et al.* Influence of diets enriched with flaxseed oil on the alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acid in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Food Chemistry**. v.90, p.557-560, 2005.

VON SCHACKY, C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. **Current Atherosclerosis Report**. v.5, p.39-145, 2003.

ZHAO, G. et al. Dietary: linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. **Journal of Nutrition**. v.134, p.2991-2997, 2004.