ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS

EFEITOS FISIOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

Os ácidos graxos poliinsaturados, ou AGPI, abrangem as famílias de ácidos graxos ômega 3 e ômega 6. Os ácidos graxos de cadeia muito longa, como os ácidos araquidônico e docosaexaenóico, desempenham importantes funções no desenvolvimento e funcionamento do cérebro e da retina.

INTRODUÇÃO

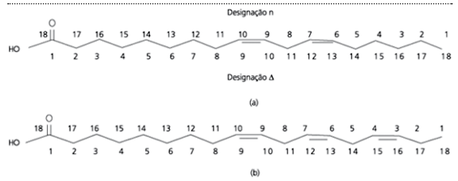
Os componentes lipídicos, especialmente os ácidos graxos, estão presentes nas mais diversas formas de vida, desempenhando importantes funções na estrutura das membranas celulares e nos processos metabólicos. Em humanos, os ácidos linoléico (18:2 n-6, AL) e alfa-linolênico (18:3 n-3, AAL) são necessários para manter sob condições normais as membranas celulares, as funções cerebrais e a transmissão de impulsos nervosos. Esses ácidos graxos também participam da transferência do oxigênio atmosférico para o plasma sanguíneo, da síntese da hemoglobina e da divisão celular, sendo denominados essenciais por não serem sintetizados pelo organismo a partir dos ácidos graxos provenientes da síntese.

Em relação ao número de insaturações, o ácido linoléico e o ácido alfa-linolênico são denominados genericamente de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), assim como outros ácidos que apresentam duas ou mais insaturações. Em relação ao tamanho da cadeia carbônica, os ácidos graxos poliinsaturados que possuem 18 ou mais átomos de carbono são denominados, por alguns autores, de ácidos de cadeia longa, no entanto, não há consenso na literatura sobre essa denominação. Alguns autores consideram ácidos graxos de cadeia longa aqueles que apresentam cadeia com número de átomos de carbono maior do que 20 átomos.

Os ácidos graxos poliinsaturados das famílias n-6 e n-3 têm sido alvo de inúmeros estudos nas últimas décadas, os quais esclarecerem muitas das suas funções no organismo humano e as reações envolvidas na sua formação a partir dos ácidos linoléico e alfa-linolênico. Esses estudos também têm destacado a importância da ingestão dos ácidos graxos poliinsaturados na fase gestacional, nos primeiros meses após o nascimento, na terceira idade e em diversas doenças, principalmente degenerativas.

As famílias n-6 e n-3 abrangem ácidos graxos que apresentam insaturações separadas apenas por um carbono metilênico, com a primeira insaturação no sexto e terceiro carbono, respectivamente, enumerado a partir do grupo metil terminal (veja Figura 1). A cadeia dos ácidos graxos também é enumerada a partir da carboxila, de acordo com a designação Δ (delta), que é mais aplicada ao estudar as reações químicas que envolvem esses ácidos. Devido às diferenças fisiológicas entre as famílias n-6 e n-3 e à simplicidade da designação n, passou a ser mais apropriado empregar esta designação ao estudar aspectos nutricionais envolvendo os ácidos graxos.

FIGURA 1 - ESTRUTURA DOS ÁCIDOS LINEOLÉICO (A) E ALFA-LINOLÊNICO (B)



Os ácidos graxos das famílias n-6 e n-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 na parte inicial da cadeia, e as dessaturases agem oxidando dois carbonos da cadeia, originando uma dupla ligação com a configuração *cis*.

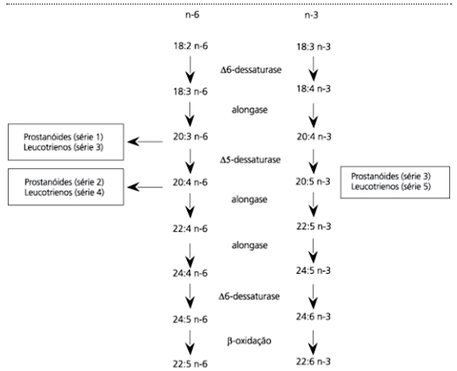
No reino vegetal é muito comum a síntese do ácido linoléico, ocorrendo também a sua conversão em alfa-linolênico pela ação de enzimas que originam dupla ligação na posição Δ15. Na classe dos mamíferos tem sido isoladas e identificadas dessaturases capazes de introduzir duplas ligações nas posições Δ5, Δ6 e Δ9. A Δ9 dessaturase atua, predominantemente, na síntese de ácidos graxos monoinsaturados, tendo como principal substrato o ácido esteárico (18:0), que é o precursor do ácido oléico (18:1 Δ9). As enzimas Δ5 e Δ6 atuam na dessaturação de ácidos graxos poliinsaturados (veja Figura 2), apresentando maior afinidade com os substratos mais insaturados, o que resulta em uma maior probabilidade da síntese dos ácidos graxos poliinsaturados da família n-3.

Essas reações ocorrem 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 n-3, ADH) e docosapentaenóico (22:5 n-6, ADP) envolve a Δ4 dessaturase, que atua sobre os ácidos 22:5 n-3 e 22:4 n-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 ADH (ácido docosahexaenóico) e ADP (ácido docosapentaenóico). Essas etapas envolvem a ação das enzimas alongase e Δ6 dessaturase, levando à formação dos ácidos 24:6 n-3 e 24:5 n-6, que nos peroxissomos sofrem a remoção de dois átomos de carbono, denominada de β-oxidação.

Em crianças com anormalidades nos peroxissomos, que resultam na síndrome de Zellweger e em suas formas variantes, a reação de β-oxidação não é efetuada, o que impede a síntese do ADH. Nessa condição, a ingestão prolongada desse ácido graxo tem-se mostrado eficiente para amenizar os sintomas relacionados com as funções visuais, hepáticas, cerebrais e musculares.

Estudos recentes têm sugerido que a Δ6 dessaturase, envolvida na etapa final da síntese do ADH e ADP, corresponde à mesma enzima Δ6 empregada na dessaturação dos ácidos alfa-linolênico e linoléico. Assim, os fatores que influenciam a atividade dessa enzima têm um impacto ainda maior sobre a síntese do ADH e ADP.

FIGURA 2 - METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS DAS FAMÍLIAS N-6 E N-3



Estudos tem verificado que a atividade das enzimas Δ6 e Δ5 dessaturase é diminuída por fatores como tabagismo, consumo de álcool, diabetes, estresse, ingestão elevada de gorduras *trans* e, principalmente, pelo envelhecimento. O estresse envolve a liberação de hormônios, como as catecolaminas e os glucorticóides, que inibem fortemente a Δ6 dessaturase. No diabetes, a baixa quantidade de insulina inibe a Δ6 e a Δ5 dessaturases, pela modulação do RNA mensageiro dessas enzimas. Estudos realizados com animais demonstraram que os ácidos graxos *trans* monoinsaturados 18:1 Δ3t, 18:1 Δ4t, 18:1 Δ7t e 18:1 Δ15t exercem uma forte inibição sobre a atividade da Δ6 dessaturase, sendo que os isômeros 18:1 Δ3t 18:1 Δ9t, 18: 1 Δ13te 18:1 Δ15t são mais eficientes em inibir a Δ5 desaturase. Considerando que as gorduras parcialmente hidrogenadas apresentam quantidades significativas dos isômeros 18:1 Δ9t e 18:1 Δ13t, a ingestão elevada dessas gorduras pode resultar em uma importante diminuição da atividade da enzima Δ5 dessaturase.

Além desses fatores, estudos tem observado que a ingestão insuficiente de energia, proteínas, zinco, magnésio, cobre e das vitaminas B_3, B_6 e C, contribui para limitar a conversão dos ácidos AL e ALA em ácidos graxos poliinsaturados.

Em recém-nascidos tem sido verificado que as enzimas Δ5 e Δ6 dessaturases estão ativas, e mesmo bebês prematuros são capazes de produzir o ácido araquidônico (20:4 n-6, AA) e o ADH. Contudo, inúmeros estudos têm mostrado que o leite humano apresenta os níveis mais elevados de AA e ADH nas primeiras semanas após o parto, diminuindo a uma taxa que depende da presença desses ácidos graxos na dieta materna. Essa condição sugere que a quantidade de AA e ADH produzida pelo recém-nascido ainda é insuficiente, sendo necessária a sua ingestão.

OS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NA GESTAÇÃO, LACTÂNCIA E INFÂNCIA

O DHA é o principal componente graxo da massa cinzenta do cérebro e da retina, tanto em humanos como nos diferentes mamíferos. Assim, a importância de um adequado aporte de ácidos graxos poliinsaturados durante as primeiras etapas da vida é fundamental para a correta formação do feto e, consequentemente, do comportamento e desenvolvimento cognitivo na fase adulta.

A dieta é a principal fonte de ácidos graxos essenciais para as mulheres grávidas, e deve conter quantidades suficientes de n-6 e n-3 para satisfazer suas próprias necessidades e as do feto. Se a dieta for insuficiente, os depósitos corporais da mãe se empenharão para tentar assegurar níveis adequados ao feto. Isso significa que a alimentação das mães durante a gravidez e lactação, bem como as fórmulas lácteas devem conter quantidades adequadas de DHA e AA.

Os ácidos graxos de cadeia longa estão significativamente envolvidos no correto desenvolvimento neurológico e mental, na atenção frente a estímulos sensoriais, na função visual e no correto desenvolvimento do sistema imune. Para garantir os aportes da mãe e do feto é recomendada a ingestão diária de 13g de ácidos graxos de cadeia longa n-6, enquanto que a ingestão de ácidos graxos de cadeia longa n-3 deve ser de 1,4g durante a gravidez e 1,3g durante a lactação.

Vários estudos têm demonstrado que os recém-nascidos alimentados com leite materno têm um melhor desenvolvimento neurocognitivo, levantando-se a hipótese de que um dos fatores pode ser a presença e disponibilidade de DHA e AA presentes em quantidades relativamente elevadas no leite humano. Esta diferença se reflete na menor quantidade de DHA presente nos níveis de lipídios e eritrócitos de recém-nascidos alimentados com fórmulas lácteas com conteúdos silimares ao leite materno, mas desprovidos de DHA e AA.

A suplementação com DHA, o ácido graxo mais insaturado da série n-3,

melhora a acuidade visual, a memória visual de reconhecimento, as habilidades de aprendizagem e resolução de problemas, e o desenvolvimento mental em crianças durante o primeiro ano de vida, especialmente em recém-nascidos prematuros.

OS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO E NAS FUNÇÕES COGNITIVAS

A função e a integridade neural podem sofrer alterações permanentes por déficit de DHA e AA durante o desenvolvimento fetal e neonatal, devido a implicações no crescimento do cérebro e no desenvolvimento funcional das crianças. Estudos demonstraram que o ácido linoléico e linolênico, assim como os seus respectivos derivados AA e DHA, ativam a sintaxina 3, uma proteína essencial para o desenvolvimento e aumento da superfície dos neuronas. No entanto, em culturas de células neurais, o crescimento de neurites induzido pelo fator de crescimento do nervo aumenta com o DHA e é suprimido com AA. Parte da ação exclusiva de DHA no sistema nervoso é devido ao seu envolvimento na síntese de fosfolípidos para atender as necessidades de crescimento das membranas das neurites. Além disso, muito recentemente, foi demonstrado que o DHA exerce um efeito protetor das células fotorreceptoras e das células epiteliais da retina contra a oxidação provocada pela luz e por radicais livres de oxigênio; este efeito é mediado pela neuroprotectina D1 (NPD1), um composto oxidado derivado do DHA (10, 17 S-docosatrieno) que inibe a apoptose celular. Também é descrito um papel neuroprotetor do DHA durante o desenvolvimento de neurônios colinérgicos envolvidos nas estruturas cerebrais responsáveis pela aprendizagem e pela memória.

Vários estudos têm demonstrado a existência de um efeito positivo na alimentação com fórmulas suplementadas com ácidos graxos de cadeia longa com relação ao desenvolvimento das funções cognitivas. Na verdade, em um total de seis estudos controlados em recém-nascidos prematuros, quatro não encontraram nenhum efeito sobre o índice de desenvolvimento mental de Bayley, enquanto dois apresentaram efeito utilizando o teste de Fagan.

OS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS E A FUNÇÃO VISUAL

Alguns estudos mostram a eficácia da suplementação com ácidos graxos de cadeia longa n-3 durante o desenvolvimento do sistema visual, sendo que suas proporções em eritrócitos foi positivamente correlacionada com a acuidade visual. Por outro lado, a suplementação com DHA melhora a acuidade visual em recém-nascidos prematuros em comparação com a não suplementação, atingindo níveis semelhantes aos dos bebês alimentados com leite materno. No entanto, nenhum estudo demonstrou que os ácidos graxos de cadeia longa n-3 afetam a memória de reconhecimento.

Da mesma forma, a suplementação com DHA melhora o desenvolvimento da acuidade visual de prematuros em relação aqueles que recebem baixas quantidades, embora a melhora seja muito mais rápida com o aporte direto de DHA, atingindo um desenvolvimento semelhante aos que recebem amamentação materna. O conteúdo de DHA é importante para alcançar a máxima atividade fotoquímica de rodopsina, o que aumenta a susceptiblilidade à luz e ao início do sinal nervoso; além disso, sua disponibilidade parece influenciar no desenvolvimento dos cones da fovea, que tipicamente apresetam amadurecimento mais tardio. Por outro lado, alguns estudos observaram que altos níveis de DHA na dieta afetam negativamente o desenvolvimento do sistema auditivo. Tudo isso levanta a necessidade de estudar as quantidades seguras e eficazes de ácidos graxos de cadeia longa para uso durante os períodos de gestação e lactação.

No entanto, não está claro que diferenças na acuidade visual e outras habilidades possam persistir ao longo do tempo, assim como uma experiência visual precoce pode ser crucial para futuras funções ou se sua restrição pode resultar em futuras consequências negativas. Tampouco se conhece qual a proporção de perda que pode ser induzida por um estado nutricional subótimo de ácidos graxos n-3.

OS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NO CONTROLE DOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

A inflamação é um processo celular e humoral complexo de defesa contra o ataque de agentes patógenos e a alteração de tecido mediada por fatores mecânicos ou alérgenos. No entanto, quando o agente causador persiste, a inflamação se torna crônica e os tecidos e órgãos são submetidos a alterações mais ou menos permanentes na sua funcionalidade. Algumas das doenças inflamatórias crônicas mais frequentes são a aterosclerose, a artrite reumatóide, a fibrose pulmonar, a cirrose hepática e as doenças inflamatórias do intestino.

Nas últimas décadas, tem sido observado que a mudança do perfil lipídico da dieta pode modular beneficamente os processos inflamatórios, e assim reduzir a necessidade de uso de algumas drogas antiinflamatórias que causam efeitos adversos significativos. Observou-se que um alto consumo de óleo de peixe e óleo de oliva favorece uma resposta adequada para um determinado agente patogênico e reduz os efeitos nocivos causados pela cronicidade destes processos.

Os macrófagos que atuam no tecido fagocitam no agente agressor e apresentam antígenos próprios em sua superfície, ativando a resposta imune dos linfócitos, que produzem anticorpos específicos contra este patógeno. Além disso, durante estes processos, as células envolvidas liberam estímulos quimiotáticos e enzimas para a reposição de tecidos que influenciam no processo inflamatório e ocasionam os sintomas característicos.

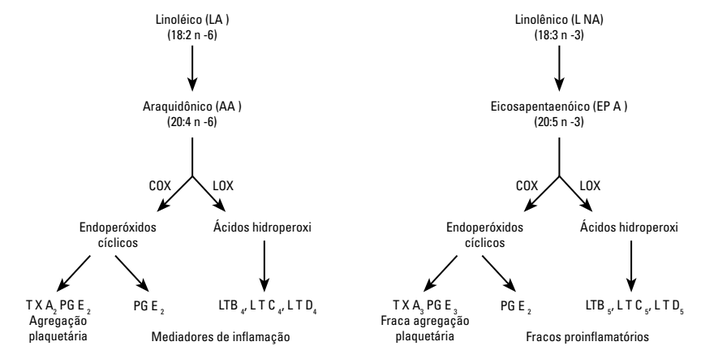
Entre os mediadores químicos da inflamação destacam-se os eicosanóides, que são produtos derivados dos ácidos graxos poliinsaturados de 20 carbonos, principalmente AA e EPA, e cuja formação depende da composição de fosfolípidos das membranas leucocitárias (veja Figura 3) que, por sua vez, é determinada pelo perfil da ingestão de ácido graxos da dieta ingerida. Os eicosanóides têm uma vida muito curta, atuam localmente de forma autócrina ou parácrina e exercem sua ação em vários processos biológicos, como inflamação e a hemostasia.

O AA é o mais importante precursor de eicosanóides, tanto qualitativa como quantitativamente.

O EPA concorre com AA pelas enzimas envolvidas em seu metabolismo, podendo inibir o metabolismo deste ácido graxo de forma competitiva e remover ou limitar a produção de eicosanóides mais pró-inflamatórios; dependendo da sua disponibilidade, serão sinstetizados eicosanóides a partir de uma ou outra série, que diferem na velocidade de sua síntese e na intensidade de seus efeitos: os eicosanóides sintetizados a partir de EPA possuem menos atividade pró-inflamatória do que aqueles sintetizados a partir de AA.

Os ácidos graxos que são liberados a partir de fosfolípidos são transformados por enzimas ciclooxigenase (COX), 5-lipoxigenase (5-LOX) (veja Figura 3) e por enzimas específicas responsáveis pela síntese da prostaciclina (PC), PG, tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT) específicos que, dependendo do ácido graxo precursor e da célula onde é metabolizado, será de uma determinada série. A enzima COX é ineficiente quando se utiliza o EPA como substrato. Assim, se há aumento da ingestão de ácidos graxos n-3, pode-se deslocar o equilíbrio dos eicosanóides para a formação de

FIGURA 3 - BIOSÍNTESE DE EICOSANÓIDES E EFEITOS SOBRE A INFLAMAÇÃO



compostos com menor atividade inflamatória. Por outro lado, a utilização de dietas ricas em ácido oléico (18:1 n-9) pode inibir a formação de LTB4, já que pequenas quantidades de seu derivado eicosatrienóico da série n-9 inibem a LTA4 hidrolisada.

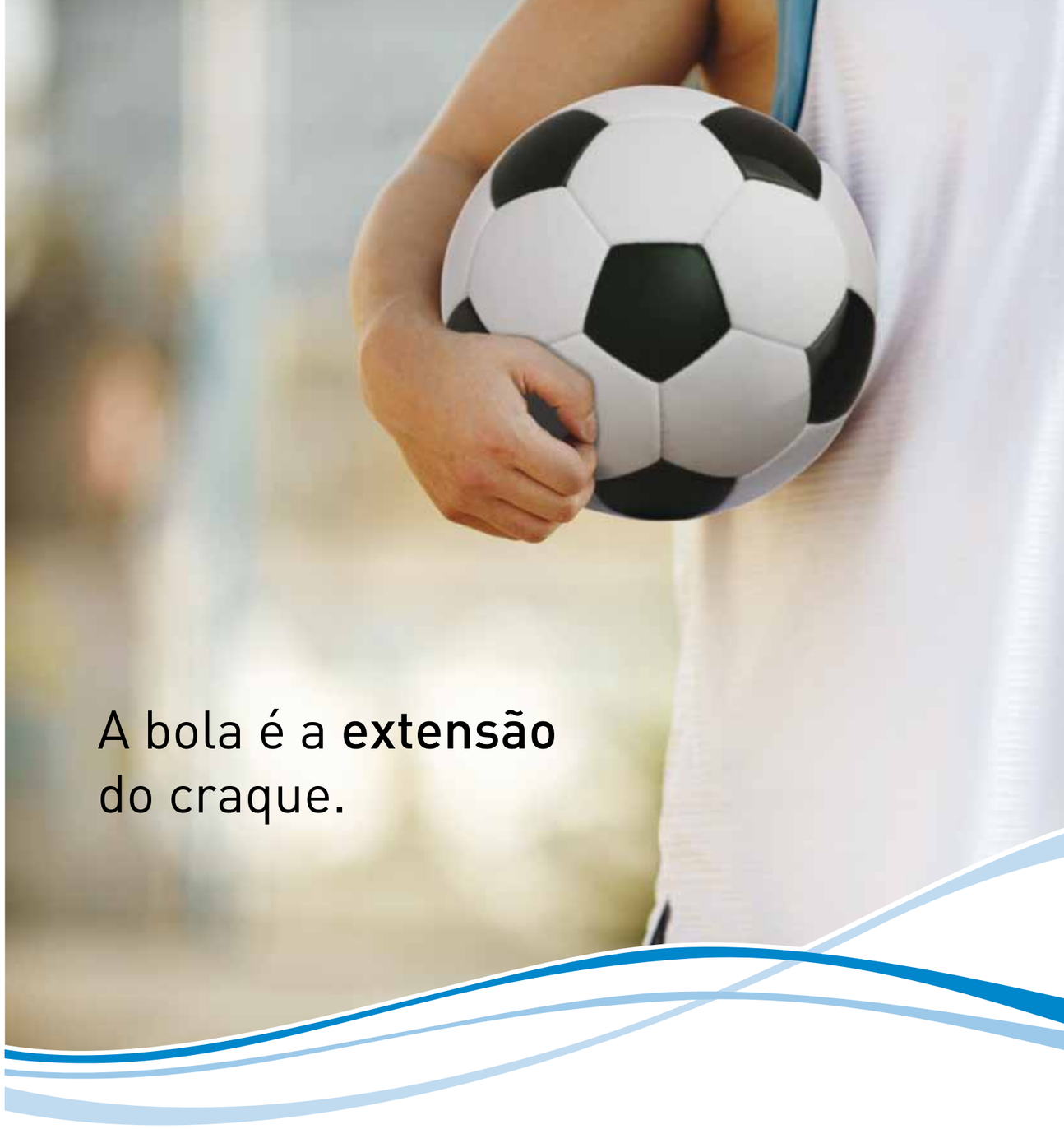
Em pesquisas, as dietas hiperlipidérmicas ricas em ácidos graxos poliinsaturados n-3 diminuiram os mediadores da inflamação estimulados durante o desenvolvimento de edemas experimentais induzidos pela administração de carragenanos. Estudos descrevem uma relação inversa e exponencial entre o teor de EPA nas membranas das células mononucleares e sua capacidade para a formação de algumas citoquinas pró-inflamatórias: interleucina 1β (IL-1β) e fator de necrose tumoral- α (TNF-α); a síntese destas citoquinas atinge um mínimo quando a quantidade de EPA nas membranas é de 1% do total de ácidos graxos. São desconhecidos os mecanismos moleculares responsáveis por estas ações, mas parece que a inibição da síntese de TNF-α induzida pela EPA se realiza através da modulação do fator nuclear NFκB. Recentemente, foi comprovado que a intervenção nutricional com óleo de peixe modula a resposta inflamatória alveolar mediante a diminuição de PGE2 TNF-αe IL-8, em comparação com os efeitos produzidos por gordura animal e óleo de girassol.

No entanto, devido à dificuldade de se realizar estudos apropriados, os resultados sobre o efeito dos ácidos graxos da série n-3 sobre o sistema imunológico têm sido contraditórios.

O efeito pode variar dependendo das doses utilizadas, da duração da suplementação, além do tipo de ácido graxo usado. A suplementação com 4,9g/d de DHA, durante quatro semanas, previniu a ativação de alguns parâmetros de linfócitos T em humanos saudáveis, enquanto que este efeito não foi observado quando os indivíduos foram suplementado com EPA. Por outro lado, um estudo recente mostrou que o DHA é mais eficaz no controle do efeito pró-inflamatório induzido em macrófagos ativados com lipopolissacárideo do que EPA, já que é capaz de reduzir o TNF-α, IL-1αe IL-6 antes e com menores doses do que o EPA, o qual pode ser mediado por uma maior ativação do fator nuclear NF-κB por parte do DHA.

Tal como acontece com as dietas ricas em n-3, e ao contrário do que acontece quando as dietas são ricas em LA, a produção de PGE2 e de LTB4 por macrófagos e leucócitos polimorfonucleares em modelos animais e seres humanos diminui quando são alimentados com dietas ricas em ácido oléico. Os principais estudos que avaliaram o efeito dos ácidos graxos na doença inflamatória intestinal (EII) concluiram que ambos os ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), particularmente o ácido oléico, como os ácidos graxos poliinsaturados n-3 de cadeia longa, têm propriedades antiinflamatórias devido à modulação da síntese de mediadores químicos da inflamação, especialmente eicosanóides e citoquinas pró-inflamatórias, e que sua administração por via oral é útil para o controle clínico de uma série de doenças inflamatórias de natureza autoimune, artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal.

Os primeiros estudos epidemiológicos que demonstram a importância da ingestão da dieta de ácios graxos n-3 observaram uma menor incidência de EII em esquimós. Posteriormente, vários estudos têm apoiado a utilização destes ácidos graxos como adjuvantes terapêuticos no tratamento de várias doenças inflamatórias, incluindo a EII. O efeito parece ser mediado por uma menor produção de LTB4, que se encontra elevada na mucosa intestinal inflamada, e pela inibição da síntese de algumas citoquinas pró-inflamatórias. Os doentes com EII, especificamente pacientes com colite ulcerativa, são caracterizados por perfis plasmáticos anormais de ácidos graxos poliinsaturados n-3, indicando que du-



FAZER A DIFERENÇA ESTÁ NA ESSÊNCIA DA GRANOTEC.

Os craques da Granotec formam o time mais completo do mercado, com experiências multiplas, entendem tudo de biotecnologia, nutrição e produtos que promovem o bem-estar.

www.granotec.com.br | Fone 41 3027 7722

GRANOTEC
Nutrição e Biotecnologia

novozymes
Rethink Tomorrow

rante estas doenças é produzida uma alteração no metabolismo destes ácidos graxos poliinsaturados. Um estudo demonstrou que tanto a administração de óleo de oliva virgem como azeite de oliva, conjuntamente com um suplemento de peixe, reduziu as alterações histológicas macro e microscópicas em um modelo experimental de colite ulcerativa induzido por injeção intra-retal de trinitrobencensulfônico.

Outros estudos têm demonstrado que o LA induz a produção de IL-8 nas células do músculo intestinal liso de pacientes com doença de Crohn, enquanto que a suplementação com óleo de peixe altera a composição das células periféricas de sangue e provoca a diminuição da síntese de PGE2 e interferón-α (IFN-α). Além disso, os enfartes gastrointestinais multifocais, que constituem uma das primeiras etapas no desenvolvimento da doença de Crohn, sugerem que as plaquetas e a TXA2 podem desempenhar um papel fundamental nesta doença. Assim, o tratamento com óleo de peixe pode ser aconselhável para diminuir a resposta plaquetária nestes pacientes.

Outra doença comum é a artrite reumatóide. Existem evidências de que há menor prevalência desta doença em países do Mediterrâneo, embora se desconheçam as razões para isso. Tem sido demonstrado que a inclusão dietética de quantidades elevadas de ácidos graxos n-3 orindos de óleo de peixe podem reduzir alguns parâmetros indicativos desta doença, reduzindo o uso de drogas antiinflamatórias não-esteróidicas.

Em um estudo, a ingestão de uma dieta rica em óleo de peixe em pacientes com artrite reumatóide, diminuiu a produção de IL-1 por monócitos em 38%. Por outro lado, a produção de IL-2 e do seu receptor nos linfócitos diminuiu quando foram alimentados com dietas ricas em óleo de oliva, tanto em modelos experimentais como em seres humanos saudáveis. Além disso, a produção de IL-6 por culturas de fibroblastos humanos foi menor na presença de ácido oléico, enquanto que o consumo de azeite de oliva virgem durante um período de dois meses, resultou no aumento da formação da molécula de adesão de macrófagos (MCA-1) pelos leucócitos, sugerindo implicações importantes do consumo de ácido oléico na prevenção de doenças inflamatórias. Finalmente, cabe ressaltar que o efeito benéfico do óleo de peixe nesta doença aumenta quando combinado com o óleo de oliva, o que constitui uma nova terapia para o seu tratamento.

OS LIPÍDIOS E AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A aterosclerose representa um conjunto de alterações do endotélio vascular comum a várias doenças do sistema cardiovascular (EVD), que faz com que a acumulação de lipídios na parede arterial, aumente a produção de proteínas da matriz extracelular. Atualmente, se considera a aterosclerose como uma doença de base inflamatória, já que os processos inflamatórios participam em cada uma das etapas do desenvolvimento da doença, desde a disfunção vascular até as complicações trombóticas finais.

O tipo de gordura da dieta pode ser influenciada, direta ou indiretamente, em alguns dos mediadores envolvidos na resposta inflamatória que participam no desenvolvimento da aterosclerose, como os níveis de lipídios circulantes, bem como a susceptibilidade à oxidação das lipoproteínas, o que também influencia na ativação das moléculas de adesão e outros fatores inflamatórios (veja Figura 4).

Quanto aos efeitos da gordura na dieta sobre os lipídios plasmáticos, a substituição de gordura saturada por outras mono ou poliinsaturadas resulta em diminuições significativas dos níveis de colesterol plasmático e de colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade), amplamente aceitas e que corroboram com os resultados obtidos por pesquisas em coelhos com aterosclerose. A influência dos ácidos graxos poliinsaturados na dieta, principalmente através do óleo de oliva sobre os lípidos plasmáticos tem efeito favorável, principalmente devido ao aumento de colesterol HDL e a diminuição dos níveis de colesterol total e colesterol LDL. Em contrapartida, as dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados n-6 reduzem as concentrações de colesterol total, HDL e LDL. A principal ação dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 no ser humano é a redução da concentração plasmática de TG. Finalmente, os ácidos graxos *trans* produzem efeitos diferentes em seus isômeros *cis*. A diferença do ácido oléico, que eleva os níveis de HDL, seu isómero *trans* 18:1 n-9 (elaidico), tende a elevar os níveis séricos de LDL e reduzir os de HDL, de modo que o efeito sobre a relação entre o colesterol total e o HDL parece ser mais desfavorável quando ingeridos ácidos graxos *trans* com quantidades equivalentes de ácido oléico. Portanto, o consumo elevado destes ácidos graxos não é adequado e se desconhece se os mesmos são mais ou menos prejudiciais do que os ácidos graxos saturados (AGS).

O início da formação de estrias gordurosas consiste na absorção e acúmulo das lipoproteínas em monócitos e macrófagos para formar células espumosas. A taxa de absorção depende da composição lipídica das lipoproteínas. Os quilomicrons enriquecidos em AGS e AGMI são captados mais rapidamente do que os enriquecido em ácidos graxos poliinsaturados n-6 e n-3, no entanto, esta maior taxa de absorção leva a um maior acúmulo de lipídios no interior dos macrófagos, apenas no caso das partículas enriquecidas com gordura saturada.

A oxidação do LDL provoca uma alteração da mesma, o que permite o reconhecimento pelos receptores *scavenger* dos macrófagos, levando à formação das células espumosas. Sabe-se que a resistência a oxidação lipídica das lipoproteínas pode ser modificada pelo perfil de ácidos graxos na dieta e por seu conteúdo antioxidante. Tem sido demonstrado que o consumo de uma dieta rica em azeite ou óleo de oliva virgem aumentam as partículas de LDL contra a oxidação.

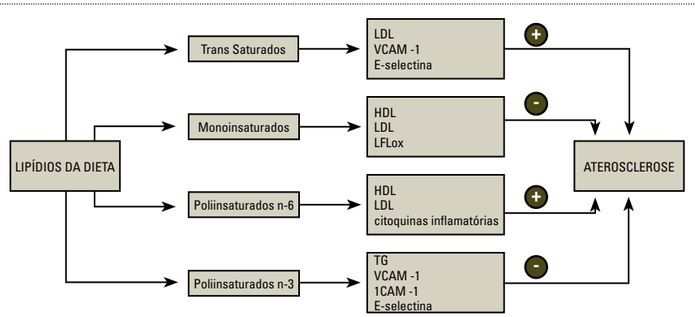
Os dados encontrados na literatura científica sobre a influência da dieta de lipídios na produção de algumas citoquinas e fatores de crescimento importantes no desenvolvimento tanto de estrias gordurosas como da camada fibrosa, são diferentes sem chegar a quaisquer conclusões definitivas. Os ácidos graxos poliinsaturados n-6 exercem uma ação pró-inflamatória, especialmente o AA; o LA pode ser considerado como um ácido graxo aterogênico, já que ativa a expressão gênica das citoquinas mediadoras da resposta imune na parede vascular ao aumentar o estresse oxidativo.

Além disso, uma dieta rica em gordura saturada e colesterol pode aumentar a expressão da molécula de adesão (VCAM-1) e E-selectina nas membranas endoteliais; em contrapartida, o DHA diminui significativamente a expressão destas moléculas, juntamente com a molécula de adesão intracelular (ICAM-1), tanto em culturas de células endoteliais como em seres humanos (veja Figura 4). Tem sido demonstrado que os linfócitos de ratos alimentados com dietas ricas em óleo de peixe produzem níveis mais baixos de mRNA e IL-1β do que aqueles alimentados com sebo bovino. Este efeito parece estar associado a inibição da transcrição gênica destas citoquinas, embora o mecanismo molecular seja desconhecido. Além disso, a suplementação com óleo de peixe em coelhos submetidos a uma lesão cirúrgica na carótida previne a formação de neoíntima, reduzindo a ativação celular.

Para explicar o efeito dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 sobre a expressão das moléculas de adesão têm sido propostos três possíveis mecanismos. O primeiro é através da alteração dos eicosanóides provenientes do AA, ativadores das citoquinas que estimulam a adesão celular. O enriquecimento de ácidos graxos poliinsaturados n-3 nas membranas celulares implica na inibição da síntese de promotores do processo inflamatório, tais como a PGE2 e LTB4. Em segundo lugar, e como já mencionado anteriormente, os ácidos graxos poliinsaturados n-3 da dieta e seus metabólitos podem influenciar diretamente a expressão gênica de muitos mediadores da resposta imune, regulando a ativação dos fatores de transcrição através da modificação dos processos de fosforilação, proteólise, ou ligação covalente, e alterando, assim, sua expressão gênica. A expressão gênica das citoquinas e das moléculas de adesão é regulada por NFκB, de modo que a fosforilação do mesmo pela proteína quinase C e a consequente dissociação de seu inibidor, o IκB, conduz à ativação de citoquinas, tais como IL-2 e IL-6, e moléculas de adesão, tais como ICAM-1.

Além disso, tem sido mostrado que os ácidos graxos poliinsaturados n-3 podem influenciar a produção de óxido nítrico (N_O), e que diminuem a expressão de TNF-α através do fator de transcrição NFαB, inibindo, portanto, a estimulação do VCAM-1 e ICAM-1. O óxido nítrico apresenta uma ação redox através da interação com os radicais livres e, dependendo da sua concentração, pode causar a indução ou inibição da peroxidação lipídica. Numerosos estudos puseram em evidência a importância do papel desempenhado pelo óxido nítrico no desenvolvimento da aterosclerose; parece ser amplamente aceito o possível efeito estimulador do óleo de peixe na produção de óxido nítrico, no entanto, os resultados não são totalmente claros, uma vez que foram observados efeitos ativadores, neutros, ou mesmo, inibidores da produção de óxido nítrico.

FIGURA 4 - EFEITO DA DIETA DE LIPÍDIOS NO DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE



OS LIPÍDIOS E OUTRAS PATOLOGIAS

Estudos tem observado que a dieta de lipídios pode afetar alguns parâmetros indicativos do estado de outras doenças associadas com algumas perturbações do sistema imune e processos inflamatórios, embora sua patologia não seja exclusivamente inflamatória. Estes efeitos podem ser exercidos através de uma ação antiinflamatória, de modo que as doenças renais (nefropatia), pulmonares (asma e fibrose cística), neurais (doença de Alzheimer, depressão, esquizofrenia, hiperatividade, esclerose múltipla, isquemia e distúrbios peroxissomais), e doenças da pele, como dermatite atópica, podem melhorar com terapias baseadas em uma suplementação com ácidos graxos n-3. Este tratamento se baseia na suposição de que os ácidos graxos poliinsaturados n-3 podem limitar a produção e a ação de citoquinas e eicosanóides induzida por uma lesão imunológica crônica, além da redução de LT pró-inflamatória.

Por outro lado, estudos tem sido realizados com relação aos efeitos potencialmente benéficos dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 no desenvolvimento e progressão do câncer, especialmente câncer em seres humanos, os quais têm sido relacionados ao estilo de vida, exercícios físicos e com a dieta, tais como câncer de cólon, de mama, de próstata e de ovários. Os estudos sugerem que uma ingestão relativamente elevada de ácidos graxos poliinsaturados n-3 pode inibir, pelo menos em parte, o processo de apoptose das células tumorais, induzir sua diferenciação, e inibir a angiogênese em torno do tumor, evitando assim o seu crescimento, e modulando os mecanismos de interferência na atividade de enzimas e proteínas envolvidas com a sinalização intracelular e com a proliferação celular. Alguns destes efeitos podem estar relacionados com a melhora da função de macrófagos e linfócitos T induzida pelo óleo de peixe. Além disso, estudos pré-clínicos indicam que esses ácidos graxos também podem beneficiar os pacientes tratados com quimioterapia e, inclusive, melhorar os sintomas relacionados a alguns tipos de câncer, como o de pâncreas.

Foto DSM

Concluindo, os ácidos graxos poliinsaturados n-3 têm efeitos benéficos durante a lactação, gravidez e infância, especialmente no sistema nervoso em desenvolvimento e em certas funções cognitivas associadas com o desenvolvimento e função visual. Do mesmo modo, os ácidos graxos poliinsaturados n-3 são utilizados com vantagem no tratamento de numerosas patologias inflamatórias, devido ao seu papel como precursores dos mediadores químicos com baixa atividade pró-inflamatória e os seus efeitos na redução da produção de várias citoquinas inflamatórias. Ao contrário, os ácidos graxos poliinsaturados n-6, embora necessários, podem ser prejudiciais em certas situações patológicas, especialmente aqueles com base inflamatória. A Associação Internacional para o Estudo de Acidos Graxos e Lipídios (ISAGSL) recomenda que a ingestão diária de EPA e DHA seja de 650mg/d, com um mínimo de 100mg/d.

TABELA 1 - CONCENTRAÇÃO DOS ÁCIDOS LINOLÉICO E ALFA-LINOLÉICO EM ALIMENTOS DE ORIGEM VEGETAL							
Hortaliças	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] (parbolizado)	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

[1]Alimento cru; [2]Alimento cozido

Estes números só são alcançados em indivíduos que ingerem peixe e outros frutos do mar regularmente. O consumo de 30 a 60g/dia de óleo de peixe pode atender estas necessidades. No entanto, muitos setores da população não ingerem peixe o suficiente para que cumpram a ingestão recomendada. O importante é encontrar o equilíbrio dos componentes graxos ingeridos sem renunciar a nenhum tipo de alimento para assegurar níveis adequados de todos os nutrientes necessários.

OS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NOS ALIMENTOS

Os ácidos linoléico e alfa-linolênico estão presentes tanto em espécies vegetais como animais empregados na alimentação humana. Nas hortaliças, o ácido alfa-linolênico 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. Também ocorre em alguns cereais e leguminosas, sendo a sua concentração muito dependente da espécie e de fatores sazonais. No reino vegetal, os ácidos graxos poliinsaturados são encontrados em plantas inferiores, que se desenvolvem principalmente em ambientes aquáticos marinhos.

A Tabela 1 apresenta as concentrações dos ácidos linoléico 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.

O ácido alfa-linolênico e os ácidos graxos poliinsaturados 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. 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 ácidos graxos poliinsaturados, resultando em maiores quantidades de AEP e ADH nos alimentos provenientes desses animais.

A Tabela 2 relaciona as quantidades de AL, AAL, AA, AEP e ADH em alimentos de origem animal.

Entre os peixes, os de origem marinha, como a sardinha e o salmão, geralmente apresentam quantidades maiores de AEP e ADH do 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 AAL, geralmente não se observa a presença de AEP e ADH. Contudo, alguns desses alimentos são fontes de AA.

TABELA 2 - CONCENTRAÇÃO DOS ÁCIDOS LINOLÉICO, ALFA-LINOLÊNICO, ARAQUIDÔNICO, EICOSAPENTAENÓICO E DOCOSAESAENÓICO EM ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL					
Alimento	18:2 n-6 (mg/g)	18:3 n-3 (mg/g)	20:4 n-3(mg/g)	20:6 n-3(mg/g)	22:6 n-3(mg/g)
Carne bovina[1]	4,1	0,4	0,5	-	-
Carne de frango[1]	46,5	2,5	1,6	0,2	0,2
Bagre[3]	26,2	1,8	1,0	1,2	2,2
Carpa[2]	6,6	3,5	2,0	3,1	1,5
Salmão[2]	2,2	3,8	3,4	4,1	14,3
Sardinha[1a]	35,4	5,0	-	4,7	5,1
Tilápia[2]	2,9	0,5	3,5	-	1,3
Truta[2]	2,2	2,0	2,4	2,6	6,7
Leite de vaca[1]	16,7	0,8	-	-	-
Leite de cabra[1]	10,9	0,4	-	-	-
Salsicha (bovina)[1]	5,7	0,5	-	-	-
Ovos (galinha)[1]	26,1	0,5	5,0	-	1,1

[1]Alimento fresco; [2]Cozido; [3]Grelhado, [a]enlatada com óleo de soja

ÔMEGA 3 DHA DE FONTE VEGETAL

Em sua infinita sabedoria, a mãe natureza conferiu a várias espécies de algas propriedades de impressionante utilidade. Empresas especializadas realizaram diversos avanços para honrar organizações e indivíduos que transformam tecnologia originalmente desenvolvida para a exploração espacial em produtos que ajudam a melhorar a qualidade de vida na terra.

Algas incríveis. As algas são um reino à parte (protista) na natureza e possuem muitas vias bioquímicas diferentes das plantas, animais, fungos e bactérias. Os cientistas acreditam que as algas representam um recurso genético virtualmente inexplorado que pode ser pesquisado para uma diversidade de aplicações de grande benefício à saúde humana. Existe uma biblioteca de mais de 3.500 espécies vivas de microalgas e um banco de dados correspondente que estão dentre os maiores recursos disponíveis no mundo.

Descobrindo o DHA. Pesquisadores estudaram o uso benéfico de algas em vôos espaciais de longa duração e identificaram, posteriormente, uma cepa de algas que é naturalmente uma grande produtora de ácido decosahexanóico (*docosahexaenoic acid*, DHA). Duas cepas fermentáveis de algas que produzem óleos ricos em DHA foram identificadas e processos patenteados foram desenvolvidos para coletar o óleo. O óleo pode ser prontamente acrescentado a alimentos, bebidas, suplementos e leites em pó para bebês para garantir que as pessoas recebam o suficiente desse importante nutriente.

Benefícios do DHA à saúde. O ômega 3 DHA é importante para a saúde do cérebro, olhos e coração em todos as fases da vida. Ele é a principal gordura estrutural presente no cérebro e olhos, sendo responsável por até 97% dos ácidos graxos ômega 3 no cérebro e 93% nos olhos, além de ser um componente essencial do coração. Centenas de estudos continuam a enfatizar os muitos benefícios do DHA para as pessoas durante toda a vida.

Produzindo *life'sDHA*™. A impressionante alga produtora de DHA é cultivada do início ao fim em grandes fermentadores de aço inoxidável, inspecionados pela FDA, em processo controlado, seguindo as regulamentações atuais de boas práticas de fabricação. O resultado é um óleo límpido de cor âmbar rico em DHA, naturalmente livre de peixe e que não dá motivos para preocupação com contaminantes do mar. É interessante observar que a maioria das pessoas acredita que os peixes produzem o seu próprio DHA, quando, na verdade, é a alga na sua cadeia alimentar que os torna uma fonte rica de DHA.

***life'sDHA* no mercado.** O *life'sDHA*™ é usado para enriquecer uma ampla gama de alimentos, bebidas e suplementos, sendo acrescentado a mais de 99% das formulas infantis nos EUA e incluído em mais de 80 países. As algas também podem ser secas antes da extração do DHA, resultando em um floco seco de microalga usado especificamente para a suplementação de ração animal.

DSM

CONCLUSÃO

Os efeitos benéficos dos ácidos graxos poliinsaturados para a saúde humana são evidentes. Durante a gestação, período neonatal e toda a etapa de crescimento do bebê, a oferta desses ácidos graxos em quantidades adequadas é fundamental para o bom desenvolvimento e funcionamento do cérebro e da retina. Por essa razão, a mãe desempenha um papel priomordial na oferta desses ácidos graxos, devendo consumir uma dieta rica em alimentos fontes, para atender não só as necessidades da criança em cada uma dessas etapas, como também as suas.

Alguns estudos observaram vantagens no desenvolvimento infantil com a utilização de fórmulas fortificadas com ácidos graxos poliinsaturados. Porém, não resta dúvida que o leite materno é a melhor e mais adequada forma de oferecer esses ácidos graxos para o bebê.

Além disso, os ácidos graxos poliinsaturados desempenham uma função muito importante na prevenção e tratamento de diversas enfermidades, como doenças cardiovasculares, câncer de cólon, doenças imunológicas, entre outras.