

EFEITOS E MECANISMOS DE AÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS N-3 NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Andréa Name Colado Simão¹
Décio Sabbatini Barbosa¹
Liane Brescovici Nunes²
Paula Godeny³
Marcell Alysson Batisti Lozovoy⁴
Isaias Dichi⁵

SIMÃO, A. N. C., BARBOSA, D. S., NUNES, L. B., GODENY, P., LOZOVOY, M.A B., DICHI, I. Efeitos e mecanismos de ação dos ácidos graxos poliinsaturados N-3 na prevenção de doenças cardiovasculares. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 11, n. 3, p. 225-233, set./dez. 2007.

RESUMO: A ingestão de óleo de peixe tem demonstrado efeitos benéficos na prevenção das doenças cardiovasculares (DCV) e este efeito está relacionado à presença de ácidos graxos poliinsaturados n-3, em especial dos ácidos eicosapentaenóico (EPA, C20:5n-3) e docosahexaenóico (DHA, C22:6n-3), encontrados nos óleos de peixes de águas frias e profundas como salmão, arenque, atum e sardinhas. Estes compostos têm demonstrado importante ação antilipêmica, antiinflamatória, antitrombótica, antiarritmica, anti-hipertensiva, entre outras. A ingestão de óleo de peixe em pacientes com doença cardíaca isquêmica e hiperlipoproteinemia diminuiu os níveis séricos de fibrinogênio, a viscosidade plasmática e a resistência vascular periférica total. Eles também atuam ajudando a manter a elasticidade da parede das artérias, impedindo a coagulação do sangue, reduzindo a pressão sanguínea e estabilizando a arritmia cardíaca. O seu principal efeito nas doenças coronárias é a redução da produção de tromboxana A2, agregante plaquetário que favorece a trombose. Outra ação destes compostos é a redução nos níveis de triacilgliceróis e da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), porém com aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL). O aumento da LDL com redução da VLDL parece estar relacionado com a conversão da VLDL em LDL ou à redução na atividade do receptor de LDL. O EPA e o DHA modulam a resposta inflamatória, atuando na diminuição da transcrição de citocinas pró-inflamatórias e na expressão de moléculas de adesão na superfície vascular. Este estudo propõe-se a revisar os principais mecanismos envolvidos na prevenção de DCV pelos ácidos graxos n-3.

PALAVRAS-CHAVE: óleos de peixe; ácidos graxos ômega-3; cardiologia; lipoproteínas.

MECHANISMS OF ACTION OF POLYUNSATURATED N-3 FATTY ACIDS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION

ABSTRACT: Fish oil ingestion has shown beneficial effects for cardiovascular disease (CVD) prevention, and this effect is related to the polyunsaturated fatty acids, specially eicosapentaenoic (EPA, C20:5n-3) and docosahexaenoic (DHA, C22:6n-3), found in fish from cold and deep water, such as salmon, tune and sardine. These compounds have important antilipidemic, antiinflammatory, antithrombotic, antiarrhythmic, and antihypertensive action. Fish oil ingestion in patients with ischemic heart disease and hyperlipoproteinemia decreased fibrinogen serum levels, plasmatic viscosity and total peripheral resistance. They also act by helping to maintain artery wall elasticity, preventing blood coagulation, reducing blood pressure and preventing fatal cardiac arrhythmias. Their major effect in coronary disease is the decrease production of thromboxane A2, platelet aggregant that favors thrombosis; another effect is the reduction of tryacylglycerol levels and very low density lipoprotein (VLDL), although with low density lipoprotein (LDL) increase. This increment seems related to the conversion of VLDL in LDL or to the decreased activity of LDL receptor. EPA and DHA modulate inflammatory reaction through the reduction of pro-inflammatory cytokines transcription and adhesion molecules expression on the vascular surface. This review proposes to study the main mechanisms evolved in CVD prevention by n-3 polyunsaturated fatty acids.

KEYWORDS: Fish Oil; N-3 Fatty Acids; Cardiology; Lipoprotein.

Introdução

Os lipídios da dieta são importantes fontes de energia e precursores de numerosos compostos biologicamente ativos. Os humanos podem sintetizar todos os lipídios necessários à saúde, com exceção dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) de cadeia longa ômega 3 (n-3) e ômega 6 (n-6) (ALEXANDER, 1998), sendo estes chamados de essenciais (CARVALHO et al., 2003). Os PUFAs n-3 e n-6 e seus derivados

originam-se dos ácidos cis-linoléico e α -linolênico, respectivamente. Com exceção dos ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs), que podem ser formados a partir dos saturados, os PUFAs não podem ser produzidos endogenamente pelos seres humanos, sendo oriundos apenas da dieta, devido à falta das enzimas dessaturases delta 12 e delta 15 (ALEXANDER, 1998).

Os ácidos graxos da família n-6 são mais prevalentes nos alimentos da dieta que os n-3, mas

¹ Docentes do Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

² Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

³ Acadêmica do curso de Farmácia-Bioquímica, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

⁴ Docente do Departamento de Bioquímica e Patologia, Faculdade Pitágoras, Londrina, Paraná, Brasil.

⁵ Docente do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

deficiências clínicas de n-6 são mais comuns que de n-3, sendo ambas, no entanto, raras (ALEXANDER, 1998).

O interesse nos PUFAs n-3 iniciou-se com a observação dos esquimós da Groenlândia, que, embora consumam bastante gordura, apresentam baixa incidência de DCV (BANG; DYERBERG; HJORNE, 1976), (DYERBERG; BANG; HJORNE, 1975).

Outra população que chamou a atenção dos pesquisadores foram os japoneses, que também apresentam baixa mortalidade por doenças coronarianas e consomem bastante peixe em sua dieta, sugerindo, novamente, que o consumo de peixe proteja contra doenças ateroscleróticas (TAMURA et al., 1986).

Devido à grande importância desses ácidos graxos, tem-se pesquisado métodos físicos, químicos e enzimáticos para a obtenção de concentrado de PUFAs. Hoje existem suplementos encapsulados de ácidos graxos n-3 e eles também são encontrados incorporados em produtos como leites e derivados, fórmulas lácteas infantis e ovos (CARVALHO et al., 2003).

O ácido linoléico (LA, 18:2) e o ácido α -linolênico (ALN, 18:3) representam as famílias ômega 6 (n-6) e ômega 3 (n-3), respectivamente (NAIR et al., 1997). Esses compostos possuem duas ou mais insaturações (Figura 1) e por isso são chamados PUFAs, podendo ser representados por símbolos, como C18:3n-3 representando o ALN e o C18:2n-6 representando o LA. O número justaposto ao C indica o número de átomos de carbono, o segundo número indica a quantidade de duplas ligações e o número a seguir indica a localização da 1ª dupla ligação a partir do radical metil (CARVALHO et al., 2003).

Omega 3 (ácido α -linolênico): 18 carbonos ligados, três ligações duplas, a primeira no terceiro carbono.
 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

Omega 6 (ácido linoléico): 18 carbonos ligados, 2 ligações duplas, a primeira no sexto carbono.
 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

Figura 1: Estrutura dos PUFAs n-3 e n-6. Adaptado de: Carvalho et al. (2003).

O ALN é um ácido graxo derivado de vegetais, que pode ser encontrado na canola, linhaça, soja e amendoim (O'KEEFE; HARRIS, 2000). Após a sua ingestão ele é insaturado e alongado para as outras formas de ácidos graxos, eicosapentaenóico (EPA, C20:5n-3) e docosahexaenóico (DHA, C22:6n-3) (SALEM et al., 1996). O EPA e o DHA também podem ser consumidos mediante a ingestão de óleos de peixes de águas frias e profundas (Tabela 2) como salmão, arenque, atum e sardinhas (SCHIMIDT; DYERBERG, 1994). O óleo de canola é uma opção de fonte dietética

de ácidos graxos da família n-3, principalmente para os vegetarianos e indivíduos que não consomem peixe (Mc LANNEN, 1993). Atualmente, as pesquisas têm demonstrado a importância da ingestão dos metabólitos poliinsaturados da família n-3, especialmente dos ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico.

Tabela 1: Lipídios importantes na dieta humana e sua composição percentual de ácidos graxos n-3, n-6, n-9. Adaptado de Alexander (1998).

Fonte Lipídica	Composição percentual aproximada		
	n-3	n-6	n-9
Óleo de Linhaça	Traço	75	15
Óleo de milho	Traço	70	25
Óleo de oliva	Traço	10	71
Óleo de semente de Girassol/HOS	2	60/11	25/86
Óleo de Soja	7	54	24
Óleo de Canola	11	28	60
Óleo de Peixe	37	1	13

Além do consumo de ácidos graxos n-3, deve ser destacada a importância da relação n-6:n-3 na dieta. Esta relação apresenta grande variação na dieta das populações mundiais. Na Europa e Estados Unidos, a relação de ingestão n-6:n-3 é de 50:1, no Japão é de 12:1, e nos Esquimós da Groenlândia de 1:1. A mortalidade por eventos ateroscleróticos nessas populações é de 45%, 12% e 7%, respectivamente, o que demonstra que uma dieta equilibrada (com menor razão n-6:n-3) favorece a diminuição da mortalidade cardiovascular por aterosclerose (GOODNIGHT; CAIRNS, 1995).

Atualmente, a relação de ingestão n-6:n-3 recomendada é de 4 ou menos (SIMOPOULOS, 1999), sendo que, como pode ser observado na tabela 1, os únicos óleos que têm esta relação menor que 4 são o óleo de peixe e de canola.

Portanto, levando-se em conta o destaque que a literatura tem dado, recentemente, à ingestão de PUFAs n-3 e os seus importantes efeitos benéficos, este estudo tem por objetivo estudar os efeitos e mecanismos de ação destes compostos na prevenção de doenças cardiovasculares.

DESENVOLVIMENTO

ÓLEO DE PEIXE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Vários estudos epidemiológicos têm relatado como fatores de risco para DCV: dieta rica em energia, gorduras saturadas, colesterol, sal e também o consumo de bebida alcoólica, tabagismo e sedentarismo, todos

estes implicados com determinado estilo de vida.

No *Seven Countries Study* (Finlândia, Grécia, Itália, Japão, Estados Unidos, Jugoslávia e Holanda) investigou-se o papel da dieta na incidência de DCV e chegou-se à conclusão de que não existe relação significativa entre DCV e ingestão de MUFAs e PUFAs, porém ocorre relação positiva com ácidos graxos saturados (KEYS et al., 1986).

Burr et al. (1989) avaliaram o efeito da gordura do peixe na recidiva de infarto do miocárdio em homens. Estes foram divididos em dois grupos, sendo que um grupo foi orientado a consumir entre 200 e 400g de peixe semanalmente e o grupo controle não recebeu esta orientação. Os grupos foram seguidos durante dois anos. Após este período, observou-se redução de 29% da mortalidade no grupo que havia consumido dieta à base de peixe.

Lorgeril et al. (1994) observaram o efeito de uma dieta Mediterrânea rica em ALN na prevenção secundária de infarto do miocárdio, quando comparada a uma dieta usual pós-infarto e concluíram que uma dieta rica em ácidos graxos n-3 diminuiu a mortalidade por DCV. Entretanto, outros estudos não mostraram associação entre a ingestão de ácidos graxos n-3 e n-6 com a incidência de DCV (WATTS et al., 1996), (PIETINEM et al., 1997).

O *Nurses Health Study* avaliou a associação entre o consumo de peixes e o risco de doenças cardíacas em mulheres de 34 a 59 anos de idade que nunca tiveram doença cardíaca ou câncer. Essas mulheres foram acompanhadas por 16 anos; as que comeram peixes duas a quatro vezes por semana, tiveram um risco 31% menor de doença cardíaca do que aquelas que comeram peixes menos de que uma vez por mês. As mulheres que comeram peixes cinco vezes por semana tiveram um risco 45% menor de morrer de doença cardíaca do que aquelas que comeram menos peixes (HU et al., 2002).

A ingestão de cápsulas de óleo de peixe em pacientes com doença cardíaca isquêmica e hiperlipoproteinemia diminuiu os níveis séricos de fibrinogênio (fator de coagulação), a viscosidade plasmática e a resistência periférica total (TOTH et al., 1995).

A ingestão de cápsulas de óleo de peixe parece ser bem tolerada, sendo que os possíveis efeitos colaterais estão relacionados no quadro 1 (KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2002).

Quadro 1: Efeitos colaterais relacionados à ingestão de ácidos graxos n-3. Adaptado de Kris-Etherton et al. (2002).

	Desordens gastrointestinais	Hemorragia Clínica	Gosto de peixe após consumo	Aumento da glicemia*	Aumento da LDL-C **
Até de 1 g/d	Muito pouco	Muito pouco	Pouco	Muito pouco	Muito pouco
1 a 3 g/d	Moderado	Muito pouco	Moderado	Pouco	Moderado
> 3 g/d	Moderado	Pouco	Provável	Moderado	Provável

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA PREVENÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES.

A aterosclerose coronária é responsável pela alta mortalidade de indivíduos após os 40 anos, sendo o infarto do miocárdio a sua principal conseqüência (KANNEL; CASTELLI; GORDON, 1979). O risco de infarto do miocárdio, arritmia e trombose em fumantes, idosos e pessoas com placa de ateroma pré-existente podem ser diminuídos com o uso de ácidos graxos n-3 (MC CARTY, 1996). Os óleos de peixes agem ajudando a manter a elasticidade da parede das artérias (STONE, 1996), impedindo a coagulação do sangue, reduzindo a pressão sangüínea e estabilizando a arritmia cardíaca (HU et al., 2002).

O risco de DCV também está intimamente ligado aos níveis plasmáticos das lipoproteínas. Altas concentrações da lipoproteína de baixa densidade (LDL) indicam risco aumentado, enquanto que a lipoproteína de densidade alta (HDL) é considerada um fator de proteção (STEIN et al., 1996). A oxidação da lipoproteína LDL está relacionada à sua maior aterogenicidade (BRUCKDORFER, 1996).

EFEITO NA ATEROSCLEROSE

Os mecanismos pelos quais os ácidos graxos n-3 previnem DCV ateroscleróticas incluem modificações nos níveis dos lipídeos plasmáticos, alterações hepáticas no metabolismo do colesterol e redução da captação do colesterol pelo fígado (HARRIS; CONNOR; GOODNIGHT, 1981). A preservação da função endotelial, redução do colesterol plasmático e estabilidade da placa de ateroma são importantes para redução de eventos coronarianos (MEREDITH et al., 1993).

A regressão da aterosclerose correlaciona-se com o aumento de HDL e com a diminuição da LDL. Phillipson et al. (1985) verificaram que pacientes com hipertrigliceridemia, tratados com ácidos graxos n-3, apresentavam redução nos níveis de triacilgliceróis, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e LDL. Já Leaf e Weber (1988) observaram que, em pacientes

hipercolesterolêmicos que apresentavam níveis normais de triacilgliceróis, os efeitos dos ácidos graxos n-3 sobre a LDL e a HDL eram inaparentes.

EFEITO NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Estudos clínicos têm mostrado que os ácidos graxos modulam a resposta inflamatória por muitos mecanismos, inclusive atuando na diminuição da transcrição de citocinas pró-inflamatórias e na expressão de moléculas de adesão leucocitária na superfície vascular. Em particular, em estudos experimentais em modelos animais, os ácidos graxos n-3 inibiram a produção de interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (FERRUCCI et al., 2006), duas citocinas pró-inflamatórias.

Estudo realizado por Pischon et al. (2003) mostrou que a ingestão dietética de ácidos graxos n-3 e n-6 em homens e mulheres americanos era inversamente associada com níveis plasmáticos do receptor 1 e 2 de TNF- α , mas não com outras citocinas. Esta observação é importante, porque sugere que níveis fisiológicos de ácidos graxos modulam a inflamação.

Ferrucci et al. (2006) realizaram um estudo com 1123 pessoas, com idade entre 20 e 98 anos, avaliando a relação entre a concentração plasmática de ácidos graxos no plasma de jejum e os níveis de marcadores inflamatórios. Da quantidade plasmática de n-3, 13,6% era de LA; 18,8% de EPA e 67,7% de DHA e, dos ácidos graxos n-6, 75,3% eram de LA e 24,4% de ácido aracdônico (AA). Constatou-se que baixos níveis de AA e DHA foram associados com valores significativamente altos de interleucina 6 (IL-6), Interleucina -1 ra (antagonista do receptor de IL-1 - IL1-ra) e níveis significativamente baixos de TGF β (Fator de Crescimento de β). Baixas concentrações de ALN foram correlacionadas com altos níveis de Proteína C Reativa (PCR) e IL-1 e baixos níveis de EPA foram associados a valores elevados de IL-6 e baixos TGF β . Valores plasmáticos baixos de DHA foram associados fortemente a baixos níveis de Interleucina 10 (IL-10).

Quando a relação n-6:n-3 era alta, ocorreram baixos níveis de IL-10. Esses achados reforçam a hipótese de que ácidos graxos n-3 podem ser benéficos em pacientes com doenças que cursam com ativação inflamatória e disfunção endotelial, como ocorre na aterosclerose.

Analisou-se a concentração plasmática de moléculas de adesão solúveis em pacientes diabéticos e hipertrigliceridêmicos, recebendo 4g de PUFA n-3 diariamente. Inicialmente, os pacientes tinham altas concentrações de molécula de adesão intercelular (ICAM-1), de molécula de adesão vascular (VCAM-1) e de E-selectina em relação ao grupo controle.

Após seis semanas de tratamento com PUFA n-3, não foi constatada redução significativa nas moléculas de adesão solúveis. Porém, após sete meses, verificou-

se uma redução nas ICAM-1 de 9% e de E-selectina de 16% (ABE; EL-MASRI; KIMBALL, 1998).

O efeito da suplementação com PUFA n-3 em homens fumantes com hiperlipidemia também foi investigado. Estes indivíduos ingeriram 4,8g de PUFA n-3 por seis semanas e foram avaliadas algumas variáveis de hemostasia e os níveis de moléculas de adesão solúveis. Os resultados foram contraditórios, uma vez que constataram que a suplementação acarretou uma redução benéfica significativa no Fator de Von Willebrand e na trombomodulina, mas aumentou os níveis de VCAM-1 e de E-selectina (SELJEFLOT et al., 1998).

ALTERAÇÃO NOS NÍVEIS DE LIPÍDEOS PLASMÁTICOS

O mecanismo pelo qual os PUFAs n-3 têm demonstrado propriedade de reduzir as concentrações plasmáticas de triacilgliceróis parece ser a diminuição na síntese e secreção da VLDL, um precursor da LDL (NESTEL et al., 1984), (SANDERS et al., 1985). O aumento da LDL com redução da VLDL parece estar relacionado com a conversão da VLDL em LDL (SANDERS, 1987) ou a redução na atividade do receptor de LDL (ROACH et al., 1987).

Pacientes hipertrigliceridêmicos, com fenótipo IV de Fredrickson, tratados com PUFAs n-3, apresentaram diminuição da ligação da LDL aos receptores fibroblásticos e diferentes efeitos sobre as frações de partículas de VLDL. A frações de VLDL após tratamento com PUFAs n-3 apresentaram-se enriquecidas com apo-B e apo-E (HSU; LEE; CHEN, 2000). Estes autores sugeriram que a VLDL enriquecida com apo-E, por se ligar mais fortemente aos fibroblastos, compete com a LDL pelo receptor fibroblástico e, portanto, a diminuição da ligação da LDL ao receptor explica a sua maior concentração plasmática (HSU; LEE; CHEN, 2000; FIELDING; FIELDING, 1986).

A avaliação do perfil lipídico em mulheres que receberam suplementação com ácidos graxos n-3 (390mg de EPA + 252mg de DHA) diariamente, por dez dias, demonstrou alteração na composição da LDL, sem alteração na composição da VLDL e HDL. A LDL apresentou diminuição na quantidade de apo-B e fosfolipídeos, o que reflete um aumento no tamanho desta partícula, tornando-a menos aterogênica (SANCHEZ-MUNIZ; BASTIDA; TERPSTRA, 1999).

Um outro estudo demonstrou que os ácidos graxos n-3 aumentam a degradação de apo-B, explicando assim a ação hipolipidêmica da dieta com PUFAs em pacientes com hiperlipidemia, devido à produção excessiva de apo-B (PAN et al., 2004).

Mesa et al. (2004) realizaram estudo aleatorizado com 42 voluntários sadios que receberam 9g/dia de um óleo rico em EPA e DHA, por quatro semanas. Este trabalho demonstrou que o EPA e o DHA apresentam diferentes efeitos sobre a trombogenicidade

e oxidabilidade da LDL. O DHA não foi capaz de aumentar a suscetibilidade da LDL à oxidação e demonstrou uma tendência a diminuir a geração de trombina pela LDL.

Segundo Dhikav et al. (2004), os ácidos graxos n-3 podem diminuir o triacilglicerol e aumentar a LDL, entretanto a maioria dos especialistas concorda que esse aumento não é significativo e que o efeito benéfico na redução dos triacilgliceróis, além dos outros efeitos não relacionados aos lipídios plasmáticos, pode compensar esse efeito. O aumento nos níveis de LDL observados na suplementação com óleo de peixe pode ser inibido com o uso concomitante de cápsulas de alho (ADLER; HOLUB, 1997).

AÇÃO ANTITROMBÓTICA

A trombose é uma desregulação da hemostasia normal, que dá origem à formação patológica de trombos. Há três influências primárias que originam a formação de trombos, a chamada tríade de Virchow: lesão endotelial, estase ou turbulência do fluxo sanguíneo e hipercoagulabilidade sanguínea.

Os ácidos graxos n-3 têm, como principal efeito nas doenças coronárias, a redução da produção de tromboxana A₂ (TXA₂), agregante plaquetário que favorece a trombose. Essa redução de TXA₂ ocorre devido a que os PUFAs n-3 competem com o AA (n-6) para servir de precursor na síntese de eicosanóides, ocorrendo então uma mudança na produção destes. Ao invés de serem formadas prostaglandina (PG) e TXA das séries 2 e leucotrienos (LT) das séries 4, haverá formação de PG e TXA da série 3 e LT da série 5. O resultado dessas ações promove efeito antitrombótico por causa da vasodilatação e menor agregação plaquetária (NAIR et al., 1997).

Simopoulos (1999) descreveu o papel protetor dos ácidos graxos n-3 em doenças crônicas como a diabetes, doenças cardiovasculares, renais e inflamatórias. Resumidamente, o papel protetor dos PUFAs n-3 está relacionado à substituição de PUFAs n-6, especialmente AA, por EPA e DHA, especialmente na membrana de plaquetas, eritrócitos, neutrófilos, monócitos e células hepáticas. Portanto, a ingestão de peixe ou óleo de peixe resulta em: diminuição da produção de PGE₂ e seus metabólitos; diminuição das concentrações de TXA₂; diminuição da formação de LTB₄, que é um indutor da resposta inflamatória e agente quimiotático para leucócitos; aumento da concentração de tromboxana A₃ (TXA₃), que induz fracamente a agregação plaquetária e a vasoconstrição; aumento das concentrações de PGI₃, que é um importante vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária; aumento da concentração de LTB₅, que é um fraco agente indutor de inflamação e com baixa ação quimiotática.

PREVENÇÃO DA ARRITMIA CARDÍACA

Nair et al. (1997), em uma revisão bibliográfica sobre a prevenção da arritmia cardíaca, através da dieta com ácidos graxos n-3, relataram os seguintes mecanismos sugeridos por diferentes autores na prevenção da arritmia cardíaca: modificação do sistema eicosanóide pela dieta com ácidos graxos; modificação da composição dos ácidos graxos nos fosfolípidos de membrana; efeito direto de ácidos graxos não-esterificados no miocárdio; efeito dos PUFAs n-3 no ciclo lipídico do inositol e sinalização celular; efeito dos PUFAs n-3 nos canais de Ca²⁺ e efeito dos PUFAs n-3 nos receptores enzimáticos. Através da dieta com PUFAs ocorre uma mudança na composição dos ácidos graxos das membranas, inclusive dos sarcolemas (membranas cardíacas), sendo que essa alteração pode influenciar a disponibilidade do Ca²⁺, para excitação-contração, levando a um estado antiarrítmico. No ciclo lipídico do inositol, que ocorre na membrana das células por ativação da fosfolipase C, são formados dois segundos mensageiros; o fosfatidil inositol trifosfato (IP₃) e o diacilglicerol (DAG). O IP₃ ativa o recrutamento de Ca²⁺ do retículo endoplasmático e também facilita a entrada destes íons nas células. Esse aumento na concentração de cálcio intracelular tem sido associado a arritmias.

Os PUFAs n-3 também têm demonstrado reduzir o cálcio intracelular por inibição dos canais de cálcio e aumento da atividade da Ca²⁺-ATPase promovendo inibição do acúmulo deste, reduzindo assim a gravidade da arritmia. A infusão intravenosa de óleo de peixe contendo EPA e DHA preveniu a fibrilação ventricular induzida por isquemia em um estudo realizado em cães submetidos ao exercício. Uma vez que a infusão foi administrada 60 minutos antes da indução da isquemia, ficou comprovada a possibilidade do efeito do óleo de peixe ser mediado via incorporação dos PUFAs n-3 às membranas sarcolemiais. Outra forma de os PUFAs n-3 prevenirem as arritmias cardíacas é mediante deslocamento na produção de eicosanóides.

Essa alteração demonstrou reduzir o risco de morte cardíaca súbita, visto que o balanço entre tromboxana A₂ (TXA₂) e prostaglandina I₂ (PGI₂) é diretamente proporcional ao risco de arritmias (NAIR et al., 1997).

REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Uma medida dietética complementar eficaz para o controle da pressão arterial em hipertensos é a ingestão de PUFAs n-3. Morris, Sacks e Rosner. (1993) e Appel et al. (1993), em metanálise, observaram que o consumo diário de 7,7g de PUFAs n-3 resultou em uma queda na pressão arterial (PA) sistólica de 4 mmHg e uma redução de 3 mmHg na PA diastólica, em comparação a PA inicial. Também relataram que a ingestão de 4,8 g de PUFAs n-3 diariamente foi responsável pela diminuição de 3 mmHg na PA sistólica e 1,5 mmHg

na PA diastólica, quando comparado a PA do início da pesquisa. Posteriormente, Toft et al. (1995) também demonstraram que os ácidos graxos n-3 diminuem os níveis de triacilgliceróis e a pressão sanguínea em hipertensos, inibem a agregação plaquetária e promovem leve redução na pressão arterial em hipertensos.

ÁCIDOS GRAXOS N-3 E ESTRESSE OXIDATIVO

Os PUFAs são altamente susceptíveis ao ataque de radicais livres, sendo que os ácidos graxos n-3 de cadeia longa, como o EPA e DHA, oxidam mais facilmente por terem maior número de duplas ligações.

Entretanto, estudos têm demonstrado resultados contraditórios em relação ao efeito do EPA e do DHA na oxidação *in vivo*.

Meydani et al. (1993) verificaram aumento nas concentrações plasmáticas de TBARS (substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico), um teste utilizado para verificar a presença de produtos de oxidação lipídica. No entanto, outros estudos têm mostrado que o consumo de ácidos graxos não altera a produção de lipoperóxidos.

Wander e Du (2000) avaliaram o efeito da suplementação com EPA e DHA na oxidação protéica e na lipoperoxidação no plasma de mulheres pós-menopausa tratadas com óleo de peixe. Utilizou-se também a vitamina E para avaliar seu possível efeito protetor. A suplementação com os ácidos graxos aumentou discretamente a lipoperoxidação verificada pelo teste de TBARS que foi inibida pela vitamina E. Por outro lado, o consumo do óleo de peixe não aumentou a oxidação protéica, independentemente da presença de vitamina E. Como o teste de TBARS sofre várias interferências e o aumento foi muito discreto e não confirmado pela avaliação da oxidação protéica, os resultados sugerem que o EPA e o DHA não aumentam a oxidação.

O estudo de pacientes com retocolite ulcerativa, utilizando 4,5g de ácidos graxos n-3 de óleo de peixe, também não demonstrou aumento do estresse oxidativo nesses pacientes. Ao contrário, os pacientes apresentaram aumento de sua capacidade total antioxidante com o uso dos ácidos graxos n-3, embora não houvesse diminuição da atividade inflamatória da doença. Os autores sugeriram uma possível ação dos ácidos graxos n-3 como removedores de radicais livres (BARBOSA et al., 2003).

EFEITO NOS NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA E DE ÓXIDO NÍTRICO

Hiperhomocisteinemia também se encontra entre os fatores de risco associados à doença cardiovascular, sendo sua redução sérica extremamente

benéfica. A homocisteína recebe um grupamento metila da metionina sintetase, que tem como co-fator a vitamina B12, e forma a metionina. Quando a homocisteína é metilada, ocorre a liberação do fator de vasodilatação endotelial que é o óxido nítrico (NO). Em condições fisiológicas, o NO reage com a homocisteína circulante, formando S-nitroso-homocisteína (SNOHO). Este composto tem uma potente atividade vasodilatadora que dura cerca de 15 minutos, bem superior à do óxido nítrico que é de poucos segundos. Os grupos sulfidrilas (SH) da homocisteína previnem a autooxidação desta substância e, por conseguinte, a geração de radicais livres. Em síntese, a toxicidade da homocisteína é neutralizada na formação de S-nitroso-homocisteína.

Durand et al. (2001) observaram diminuição nos níveis de homocisteína em indivíduos que fizeram uso de n-3, atribuída, possivelmente, ao estresse oxidativo induzido pelo óleo de peixe e a estimulação do catabolismo oxidativo da homocisteína. Por outro lado, um estudo posterior, de Piolot et al. (2003), demonstrou um aumento nos níveis de homocisteína em pacientes normolipidêmicos tratados com óleo de peixe por oito semanas. Dezesesseis indivíduos normolipidêmicos, que receberam 6g/dia de óleo de peixe, por um período de 8 semanas, apresentaram diminuição nas concentrações de VLDL, triacilgliceróis e aumento nas concentrações de glutatona total e homocisteína.

Piolot et al. (2003) relataram uma correlação positiva entre o aumento de homocisteína e o aumento nos níveis de produtos de oxidação do óxido nítrico (NO). Danishpajoo et al. (2001), em um estudo com células de mamíferos, demonstraram que o NO se liga à cobalamina (vitamina B12) alterando sua estrutura, o que resultaria na inibição da metionina sintetase, que é uma enzima responsável pela conversão de homocisteína em metionina. Isso possivelmente resultaria em aumento nos níveis de homocisteína intracelular e plasmática.

Assim, parece haver uma estreita relação entre os níveis de homocisteína e óxido nítrico, sendo os efeitos adversos do primeiro contrabalançado pelos efeitos benéficos do segundo.

Considerações Finais

De acordo com os estudos apresentados nesta revisão, inúmeros são os efeitos benéficos da suplementação dietética com PUFAs n-3. Vários estudos têm demonstrado sua ação protetora no processo inflamatório da aterosclerose, na trombose, nas arritmias, hipertensão arterial, hiperlipidemia, entre outros. Embora os PUFAs tenham demonstrado efeitos indesejados, como o aumento da LDL ou do estresse oxidativo, esses resultados ainda são contraditórios e parecem secundários, quando avaliados no contexto dos benefícios alcançados. Sendo os PUFAs n-3 encontrados em boa quantidade em peixes de baixo custo, como a sardinha, acreditamos ser uma boa alternativa alimentar para a prevenção de doença e acessível à maior parte

da população. Além do mais, o consumo de alimentos ricos em ácidos graxos n-3 poderia também ser utilizado como terapia adjuvante no tratamento de várias doenças cardiovasculares.

Referências

ABE, Y.; EL-MASRI, B.; KIMBALL, K. T. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. **Atheroscler Thromb Vasc Biol.** v. 18, p. 723-731, 1998.

ADLER, A. J.; HOLUB, B. J. Effects of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men. **Am J Clin Nutr.** v. 65, p. 445-450, 1997.

ALEXANDER, W. Immunonutrition: The role of n-3 fatty acids. **Nutrition**, v. 14, n. 7-8, p. 627-633, 1998.

APPEL, L. J. et al. Does supplementation of diet with fish oil reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. **Arch Intern Med.** v. 153, p. 1429-1438, 1993.

BANG, H. O.; DYERBERG, J.; HJORNE, N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. **Acta Med Scand.** v. 200, p. 69-73, 1976.

BARBOSA, D. S. et al. Decrease oxidative stress in patients with ulcerative colitis supplemented with fish oil omega.3 fatty acids. **Nutrition**, v. 19, p. 837-842, 2003.

BRUCKDORFER, K. R. Antioxidants, lipoprotein oxidation, and arterial function. **Lipids**, v. 31, p. S83-85, 1996.

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

CARVALHO, P. O. et al. Aplicação de lipases microbianas na obtenção de concentrados de ácidos graxos poliinsaturados. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 175-180, 2003.

DANISHPAJOOH, I. O. et al. Nitric oxide inhibits methionine synthase activity in vivo and disrupts carbon flow through the folate pathway. **J Biol Chem.** v. 276, p. 27296-303, 2001.

DHIKA, V V.; ANAND, K. S.; SUDHA, R. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and cardiovascular disorders. **JACM.** v. 5, n. 2, p. 182-185, 2004.

DURAND, P. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. **Lab Invest.** v. 81, n. 5, p. 645-672, 2001.

DYERBERG, J.; BANG, H.; JORNE H. O. N-Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. **Am J Clin Nutr.** v. 28, p. 958-966, 1975.

FIELDING, P. E.; FIELDING, C. J. An apo-E-free very low density lipoprotein enriched in phosphatidylethanolamine in human plasma. **J Biol Chem.** v. 261, p. 5233-5236, 1986.

FERRUCCI, L. et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 91, n. 2, p. 439-446, 2006.

GOODNIGHT, H. T.; CAIRNS, J. A. Therapeutic use of n-3 fatty acid for vascular disease and thrombosis. **Chest.** v. 108, n. Suppl, p. 302S-4S, 1995.

HARRIS, W. S.; CONNOR, W. E.; GOODNIGHT JUNIOR, S. H. Dietary fish oil, plasma lipids and platelets in man. **Prog Lipid Res.** p. 20-75, 1981.

HSU, H. C.; LEE, Y. T.; CHEN, M. F. Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients. **Am J Clin Nutr.** v. 71, p. 28-35, 2000.

HU, F. B. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. **J Am Med Assoc.** v. 287, n. 14, p. 1815-1821, 2002.

KANNEL, E. B.; CASTELLI, W. R.; GORDON, T. Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease; new perspectives based on the Framingham study. **Ann Int Med.** v. 90, p. 85-89, 1979.

KEYS, A. et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. **Am J Epidem.** v. 124, n. 6, p. 903-915, 1986.

KRIS-ETHERTON, P. M.; HARRIS, W. S.; APPEL, L. J. Fish consumption, fish oil, Omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 19, p. 2747-2756, 2002.

LEAF, A. Some effects of n-3 fatty acids on coronary heart disease. **World Rev Nutr Diet.** v. 76, p.1-8, 1994.

LEAF, A.; WEBER, P. C. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. **N Engl J Med.** v. 318, p. 549-557, 1988.

LORGERIL, M. et al. Mediterranean alpha linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart

- disease. **Lancet**, v. 343, n. 8911, p. 1454-1459, 1994.
- MC CARTY, M. K. Fish oil and other nutritional adjuvants for treatment of congestive heart failure. **Med Hypotheses**, v. 17, p. 256-263, 1996.
- MC LANNEN, P. L. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats. **Am J Clin Nutr**. v. 57, p. 207-212, 1993.
- MEREDITH, I. T. et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestation of coronary artery disease. **Circulation**, v. 87, n. Suppl 5, p. v56-v66, 1993.
- MESA, M. D. et al. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on the oxidizability and thrombogenicity of low-density lipoprotein. **Atherosclerosis**, v. 175, p. 333-343, 2004.
- MEYDANI, M. et al. Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. **Am J Physiol**. v. 264, p. R992-998, 1993.
- MORRIS, M. C.; SACKS, F.; ROSNER, B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. **Circulation**, v. 88, p. 523-533, 1993.
- NAIR, S. S. D. et al. Prevention of Cardiac Arrhythmia by Dietary (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Mechanism of Action. **J Nutri**. v. 127, n. 3, p. 383-393, 1997.
- NESTEL, P. J. et al. Suppression by diets rich in fish oil of very-low-density lipoprotein production in man. **J Clin Invest**. v. 74, p. 82-89, 1984.
- O'KEEFE, J. H.; HARRIS, W. From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age. **Mayo Clin Proc**. v. 75, p. 607-614, 2000.
- PAN, M. et al. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. **J Clin Invest**. v. 113, n. 9, p. 1277-1287, 2004.
- PHILLIPSON, B. E. et al. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. **N Engl J Med**. v. 312, p. 1210, 1985.
- PIETINEN, P. et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort Finnish men. The Alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. **Am J Epidemiol**. v. 145, n. 10, p. 876-887, 1997.
- PIOLOT, A. et al. Effects of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health. **J Lab Clin Med**. v. 141, n. 1, p. 41-49, 2003.
- PISCHON, T. et al. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among U.S. men and women. **Circulation**, v. 108, p. 155-160, 2003.
- ROACH, P. D. et al. The effects of dietary fish oil on hepatic high density and low density lipoprotein receptor activities in the rat. **FEBS Lett**. v. 1, p. 159-162, 1987.
- SALEM JUNIOR, N. et al. Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. **Proc Natl Acad Sci**. v. 93, p. 49-54, 1996.
- SANCHEZ-MUNIZ, F. J.; BASTIDA, S.; TERPSTRA, A. H. M. Small supplements of n-3 fatty acids change serum low density lipoprotein composition by decreasing phospholipid and apolipoprotein B concentrations in young adult women. **Eur J Nutr**. v. 38, p. 20-27, 1999.
- SANDERS, T. B. A. Influence of moderate intakes of fish oil on blood lipids. In: Land WEM. **Polyunsaturated fatty acids and eicosanoids**. Champaign, IL: American Oil Chemists Society, p.70-86, 1987.
- SANDERS, T. A. B. et al. Triglyceride lowering effects of marine polyunsaturates in patients with hypertriglyceridemia. **Arterioscl**. v. 5, p. 459-465, 1985.
- SCHMIDT, E. B.; DYERBERG, J. Omega-3 fatty acids. Current status in cardiovascular medicine. **Drugs**, v. 47, p. 405-424, 1994.
- SELJEFLOT, I. et al. Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. **Eur J Clin Invest**. v. 28, p. 629-635, 1998.
- SIMOPOULOS, A. P. Essential fatty acids in health and chronic disease. **Am J Clin Nutr**. v. 70, n. Suppl, p. 560S-569S, 1999.
- STEIN, Y. et al. Antiatherogenicity of high-density lipoproteins. **Isr J Med Sci**. v. 32, p. 503-508, 1996.
- STONE, N. J. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. **Circulation**, v. 94, p. 2337-2340, 1996.
- TAMURA, Y. et al. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid (EPA) in Japan. **Prog**

Lipid Res. v. 25, p. 461–466, 1986.

TOFTL, I. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. **Ann Intern Med.** v.123, p. 911-918, 1995.

TOTH, K. et al. Hemorheological and hemodynamical effects of fish oil (AMEU) in patients with ischemic heart disease and hyperlipoproteinemia. **Clin Hemorheol.** v.15, p. 867-875, 1995.

WANDER, R. C.; DU, S. H. Oxidation of plasma proteins is not increased after supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. **Am J Clin Nutr.** v. 72, p. 731-737, 2000.

WATTS, G. F. et al. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. **Am J Clin Nutr.** v. 64, n. 2 p. 202-209, 1996.

Recebido em: 04/03/2008

Aceito em: 10/04/2008

Received on: 04/03/2008

Accepted on: 10/04/2008

UNIVERSIDADE PARANAENSE

QUEM QUER SER CIENTISTA LEVANTE O BRAÇO 2008



ESTIMULE SUA CRIATIVIDADE E SENSO CRÍTICO

Através do Programa de Iniciação Científica – PIC, você pode participar de projetos de Pesquisa coordenados por pesquisadores mestres e doutores da Unipar. Além de muito conhecimento e experiência, você ainda pode receber uma bolsa auxílio através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC.

INFORMAÇÕES:

IPEAC - Campus Umuarama (Sede)

NISEPS (Unidades)

e-mail: copic@unipar.br

www.unipar.br/pesquisa

