

Rafael Jesus Leite Fernandes

# Os ácidos gordos ómega-3 na prevenção e na terapêutica da dislipidémia aterogénica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Leonor Martins Almeida e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Rafael Jesus Leite Fernandes

# Os ácidos gordos ómega-3 na prevenção e na terapêutica da dislipidémia aterogénica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Leonor Martins Almeida e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## Resumo

A aterosclerose é o principal fator de risco de doença cardiovascular (DCV), representando desta forma uma preocupação mundial. A placa aterosclerótica é construída através de uma sucessão de acontecimentos que levam à deposição e acumulação na íntima arterial de elementos lipídicos, entre eles as LDL oxidadas, que são reconhecidas e internalizadas pelos macrófagos neste local, formando aí as células espumosas. Todo este procedimento está intimamente relacionado com um processo inflamatório, onde várias moléculas, tais como as moléculas de adesão, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) e *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), assim como outros fatores de transcrição como o fator nuclear *kappa B* (NFkB) e o *peroxisome proliferative-activated receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ) desempenham um papel fundamental. Para além da formação da placa, em situações ateroscleróticas é favorecida a formação de trombos que podem trazer posteriores complicações, tais como enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). Os ácidos gordos ómega-3 têm-se mostrado úteis no tratamento e prevenção desta patologia, principalmente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA). Tratando-se de ácidos gordos essenciais, é importante uma alimentação adequada para garantir a sua ingestão em quantidades necessárias. A suplementação pode ser aconselhada como forma de contrariar a carência dos mesmos. Vários são os mecanismos de ação do EPA e do DHA na prevenção e no tratamento da aterosclerose, incluindo a redução da deposição lipídica arterial, a diminuição dos teores de citocinas e de células inflamatórias e a modificação na síntese dos eicosanóides. Nesta monografia, faz-se uma revisão geral do estado atual de conhecimento nesta área.

## Abstract

Atherosclerosis is the major cardiovascular risk factor, representing a major health problem and a global concern. The atherosclerotic plaque is constructed by a succession of events that lead to the deposition and accumulation of lipid elements in the arterial intima, including the oxidized LDL, which is internalized by macrophages at this site, leading to the formation of foam cells. This entire procedure is closely related to an inflammatory process, in which various molecules such as adhesion molecules, MCP-1, M-CSF, and other transcription factors such as NFkB and PPAR- $\gamma$  play a key role. Besides the plaque formation, the potential occurrence of thrombus is favored in atherosclerotic conditions which can bring further complications, such as myocardial infarction or stroke. The omega-3 fatty acids have been shown to be useful in the treatment and prevention of this disease, especially the eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. Being essential fatty acids, an adequate food supply is important to ensure the intake in required amounts. Supplementation can be recommended as a way to counter a deficit. There are several action mechanisms underlying the benefits of EPA and DHA on the prevention and treatment of atherosclerosis, including reducing blood lipid deposition, decreased levels of cytokines and inflammatory cells and changing the synthesis of eicosanoids. The aim of this monograph was to present a general review of the current state of knowledge in this area.

# Índice

<b>1. Introdução</b> .....	1
<b>2. Aterosclerose: fisiopatologia e processo inflamatório associado</b> .....	1
2.1 A retenção e oxidação de LDL na íntima arterial e a lesão do endotélio.....	1
2.2 O processo inflamatório associado .....	6
<i>Marcadores inflamatórios</i> .....	9
<b>3. Ácidos gordos ómega-3 como anti-aterogénico</b> .....	10
3.1 Os ácidos gordos ómega-3: estrutura, origem, benefícios ao seu consumo .....	10
3.2 Os ácidos gordos ómega-3 na prevenção e tratamento da aterosclerose: mecanismos subjacentes.....	13
<i>Redução da deposição lipídica arterial</i> .....	15
<i>Diminuição dos teores de citocinas e de células pró-inflamatórias</i> .....	16
<i>Modificação da síntese de eicosanoides</i> .....	17
<b>4. Papel do farmacêutico na prevenção da aterosclerose</b> .....	18
<b>5. Bibliografia</b> .....	20

## Lista de abreviaturas

ABCA-1 – ATP-binding cassette transporter

ABCG-1 – ATP-binding cassette sub-family G member 1

ACAT-1 – Acetil-CoA cholesterol aciltransferase 1

Apo B – Apolipoproteína B

ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CE – Ésteres de colesterol

CXCL16 – recetor das quimiocinas e scavenger

DHA – Ácido docosahexaenóico (*Docosahexaenoic acid*)

eNOS – Sintase do óxido nítrico endotelial (*Endotelial Nitric Oxide Sintase*)

EPA – Ácido eicosapentaenóico (*Eicosapentaenoic Acid*)

FDA – *Food and Drug Administration*

HDL – Lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoprotein*)

ICAM-1 – *Intracellular adhesion molecule-1*

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein*)

LOX-1 – *Oxidized LDL receptor-1*

LpL – Lipoproteína lípase

Lp-PLA<sub>2</sub> – Lipoproteína associada à fosfolipase A<sub>2</sub>

MCP-1 – *Monocyte chemoattractant protein-1*

M-CSF – *Macrophage colony-stimulating factor*

NF-κB – Fator nuclear kappa B (*Nuclear Factor-κB*)

NO – Óxido nítrico (*Nitric oxide*)

OxLDL – Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas

PCR – Proteína C Reativa

PDGF – fator de crescimento derivado das plaquetas (*Platelet-Derived growth factor*)

PPAR- $\gamma$  – *Peroxisome Proliferative-Activated Receptor  $\gamma$*

PUFA – Ácidos Gordos Polinsaturados

RS – Recetores *scavenger*

SAA – Proteína amiloide A sérica

SRA-I – *Scavenger receptor class A-I*

SRA-II – *Scavenger receptor class A-II*

TG – Triglicerídeos

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ )

VCAM-I – *Vascular cell adhesion molecular-I*

VSMC – Células musculares lisas vasculares (*Vascular Smooth Muscular Cells*)

w-3 – Ácidos gordos ómega-3

WHO – Organização mundial de saúde (*World Health Organization*)

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar queria deixar o meu mais sincero agradecimento à Professora Doutora Leonor Almeida por toda a orientação e o apoio que me prestou na realização desta monografia.

Agradeço também aos meus pais, pois sem eles nada disto seria possível. Obrigado pelo apoio incondicional em todas as decisões. Como não poderia deixar de ser, deixo também um agradecimento à minha irmã Silvana, por ter sido o meu pilar e por ser minha companheira para a vida.

Aos meus colegas de curso, em especial à minha amiga Rita, um obrigado pelo apoio mútuo e entreaajuda durante todo o percurso académico.

## **I. Introdução**

A aterosclerose representa uma preocupação mundial, uma vez que é um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares. Trata-se de uma patologia progressiva intimamente associada a um processo inflamatório e caracteriza-se pela acumulação de lípidos e células inflamatórias na parede dos vasos das grandes artérias (Torres *et al.*, 2015).

Os ácidos gordos ômega-3, nomeadamente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), são ácidos gordos essenciais de extrema importância para o organismo. Para além de se integrarem na membrana das células, funcionam como precursores de mediadores inflamatórios, os eicosanoides, bem como de mediadores anti-inflamatórios. Devido a estes efeitos, mostram-se úteis na prevenção da aterosclerose, reduzindo o risco de doença cardiovascular (Calder, 2012).

Ao longo deste trabalho proponho-me abordar a fisiopatologia da aterosclerose e todo o processo inflamatório envolvido. Serão também descritos os ácidos gordos ômega-3, desde a sua estrutura, fontes de obtenção e funções fisiológicas. A utilização destes ácidos gordos na prevenção da aterosclerose será evidenciada, referindo alguns dos seus mecanismos de ação, incluindo a diminuição da deposição lipídica arterial, diminuição dos teores de citocinas e de células pró-inflamatórias e modificação da síntese de eicosanoides. Por último, é referido o papel do farmacêutico na prevenção da aterosclerose, evidenciando as mudanças no estilo de vida que devem ser aconselhadas, bem como o seu papel no aconselhamento de suplementos alimentares.

## **2. Aterosclerose: Fisiopatologia e processo inflamatório associado**

### **2.1 A retenção e oxidação de LDL na íntima arterial e a lesão endotelial**

A aterosclerose é uma doença inflamatória crónica, etiologicamente multifatorial, que se caracteriza pela acumulação progressiva de lípidos e células inflamatórias na parede das artérias (Badimón *et al.*, 2009; Torres *et al.*, 2015), que levam à formação de uma placa aterosclerótica. Mesmo podendo atingir qualquer artéria, a aterosclerose tem como principais alvos a artéria aorta e as artérias coronárias e cerebrais, tendo assim como principais consequências o aneurisma aórtico, enfarte do miocárdio e isquemia cerebral (Gottlieb *et al.*, 2005).

O processo aterosclerótico pode ser iniciado com a internalização e retenção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na íntima das artérias (Torres *et al.*, 2015). As LDL têm a capacidade de entrar na parede arterial através do endotélio, onde ficam retidas na matriz extracelular



(Moura, 2010). Esta matriz é constituída por proteoglicanos que são responsáveis pela ligação à apolipoproteína B (Apo B) presente nas LDL, uma vez que o terminal NH<sub>2</sub> da apo B possui elevada afinidade para estes glicoconjugados (Goldberg *et al.*, 1998). De facto, é conhecido o poder aterogénico tanto das LDL como das lipoproteínas remanescentes dos quilomicrons e VLDL, que possuem apo B100 e apo B48 (Goldberg *et al.*, 1998). Com a internalização das LDL vai haver uma disfunção do endotélio vascular que perde assim a sua capacidade de controlar eficazmente a difusão de moléculas entre o plasma e a íntima da parede arterial, a regulação do tónus vascular, a inflamação e a prevenção de formação de trombos (Torres *et al.*, 2015).

Uma vez retidas na matriz extracelular, as LDL ficam sujeitas a um vasto leque de alterações estruturais, que podem ser reações químicas, tais como reações de oxidação e acetilação (Alique *et al.*, 2015), ou reações enzimáticas, dando origem a partículas de LDL com características pró-aterogénicas (Badimon *et al.*, 2011). De facto, estas induzem a formação de células esponjosas a partir de macrófagos, a migração de células dendríticas e de células do músculo liso para o espaço subendotelial, estimulam a expressão fatores quimiotáticos e promovem a adesão e a passagem dos monócitos através do endotélio para esse espaço, levando a um quadro inflamatório de baixo nível (Badimón *et al.*, 2009; Bentzon *et al.*, 2014; Itabe, 1998; Torres *et al.*, 2015; Torzewski *et al.*, 2004).

Mediante condições de stress oxidativo, que pode incluir o aumento da produção de radicais livres, diminuição de antioxidantes ou condições propícias à oxidação mediadas por enzimas, tais como hidropoxidases ou lipoxigenases, as LDL podem sofrer processos de oxidação com formação de uma grande variedade de partículas estruturalmente distintas, com diversos graus de oxidação do colesterol, dos fosfolípidos, dos triglicéridos e das apoproteínas, o potencial de desencadear o processo aterosclerótico por diferentes mecanismos (Alique *et al.*, 2015; Badimon *et al.*, 2011).

A presença na íntima das LDL oxidadas (oxLDL) afeta a produção de óxido nítrico endotelial (NO), que possui importantes características anti-aterogénicas e anti-trombóticas levando ao seu decréscimo. O NO tem ação anti-agregante plaquetar, uma forte atividade vasodilatadora e importantes funções anti-inflamatórias. O seu decréscimo está relacionado com a redução da concentração e ativação da sintase de NO endotelial (eNOS), bem como da degradação do NO por reação com aniões superóxido formados. Num ambiente funcional, em condições fisiológicas o NO bloqueia a expressão de moléculas pro-inflamatórias, como o fator nuclear *kappa B* (NF- $\kappa$ B) e moléculas de adesão ao endotélio, tais como *intracellular adhesion molecule-*

*I* (ICAM-1) e *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), que promovem a migração de monócitos para a íntima arterial. No entanto, num ambiente aterosclerótico, este bloqueio promovido pelo NO vai ser menor, havendo uma maior expressão de moléculas de adesão e entrada de células inflamatórias, para os locais da lesão (Torres *et al.*, 2015).

As oxLDL, mesmo minimamente oxidadas, quando presentes na matriz extracelular da íntima levam à secreção pelo endotélio de fatores quimiotáticos, tais como o *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), de ativadores de monócitos, como o *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) e à expressão de algumas moléculas de adesão (Moura, 2010). Estes fatores desencadeiam o recrutamento de leucócitos, como monócitos e linfócitos T, e favorecem a sua adesão e transmigração para a parede arterial, contribuindo assim para o processo inflamatório associado à doença (Badimon *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2015).

As MCP-1 são citocinas pertencentes à família de quimiocinas CC com capacidade para regular a migração e infiltração (figura 1) de monócitos, linfócitos T e células *natural killer*, desempenhando assim um papel significativo na aterosclerose (Deshmane *et al.*, 2009). As MCP-1 são reconhecidas pelos recetores das quimiocinas C-C tipo 2 (CCR2) dos monócitos, direcionando estes para o endotélio onde entram por diapedese. Este processo ocorre preferencialmente em locais com LDL internalizadas (Badimon *et al.*, 2011). Vários estudos têm demonstrado a relação entre a MCP-1 e as doenças cardiovasculares. Por exemplo, usando modelos experimentais animais *knockout* MCP-1(-) e CCR2(-), verificou-se haver uma redução significativa da deposição lipídica arterial, o que apoia a hipótese da relevância desta quimiocina no processo aterosclerótico (Deshmane *et al.*, 2009).

Após entrada dos monócitos na íntima da artéria, o M-CSF libertado pelo endotélio estimula a sua diferenciação em macrófagos, que reconhecem e internalizam as partículas de LDL modificadas (mLDL). Este processo leva à formação de células espumosas (figura 1), que são o principal constituinte da placa aterosclerótica (Badimon *et al.*, 2011; Moore e Freeman, 2006). Para além dos macrófagos, as células do músculo liso dos vasos (VSMC) são capazes também de levar à formação de células espumosas. Após proliferação e migração dessas células do músculo liso da camada média para a íntima da artéria sob ação das mLDL, das citocinas e dos fatores de crescimento, sofre uma diferenciação fenotípica que lhes confere a capacidade de internalizar também mLDL (Bentzon *et al.*, 2014).

A internalização das LDL é mediada por recetores independentes dos recetores de LDL, tendo sido descritos por Brown e Goldstein pela primeira vez, os recetores *scavenger* (RS) como sendo os responsáveis por este processo. Os RS têm sido associados à capacidade de

regulação de cascatas de sinalização para ativação dos macrófagos, pelo metabolismo de lípidos, e por processos inflamatórios que influenciam o desenvolvimento e a estabilidade da placa aterosclerótica.

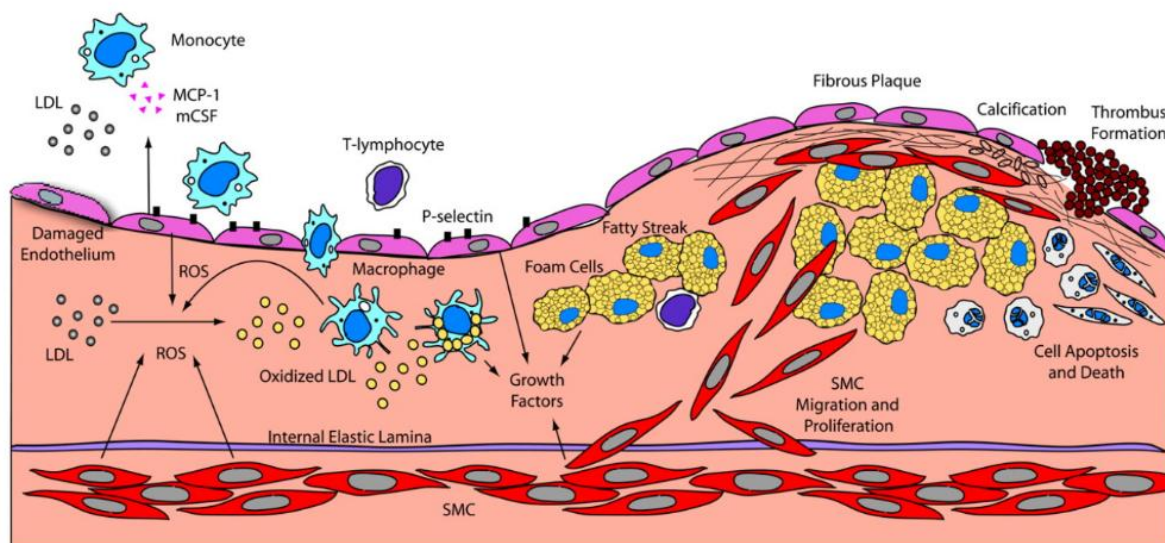


Figura 1 - Conjunto de interações dos monócitos, macrófagos e no processo de formação da placa aterosclerótica. Internalização e modificação das LDL pelas espécies reativas de oxigênio (ROS), diapedese dos monócitos, internalização das mLDL e formação de células espumosas. Migração das células musculares lisas (SMC). Formação de trombos. (Badimon et al., 2011)

Na verdade, vários recetores *scavenger* de diferentes classes parecem estar envolvidos, entre eles: *scavenger receptor class A SRA-I* e *SRA-II*, *CD36*, *Oxidized LDL receptor-1 (LOX-1)* e o recetor de quimiocinas e *scavenger (CXCL16)* (Badimon et al., 2011; Itabe, 1998; Moore e Freeman, 2006). Todos estes recetores são expressos à superfície tanto de macrófagos como de células do músculo liso. De todos os RS, os que têm mostrado evidências de maior importância no processo aterosclerótico são os SRA e os CD36, sendo responsável por cerca de 75% a 90% das internalizações de oxLDL pelos macrófagos (Yu et al., 2013).

Já no interior dos macrófagos, os ésteres de colesterol (CE) das LDL são hidrolisados em colesterol livre que apresenta toxicidade para a célula. Assim, este colesterol na forma livre sofre uma re-esterificação pela acil-CoA colesterol aciltransferase I (ACAT-1) no retículo endoplasmático e posteriormente é armazenado no citoplasma sob a forma de gotículas lipídicas. A ocorrência sucessiva deste mecanismo leva a uma acumulação excessiva deste material levando à formação das células espumosas (Yu et al., 2013).

De forma a contrariar esta acumulação de lípidos existe o transporte reverso do colesterol. Neste, uma hidrolase intracelular do colesterol esterificado desempenha um papel

fundamental, revertendo a ação da ACAT-1, hidrolisando os ésteres de colesterol e originando colesterol na forma livre que migra para a membrana plasmática sob ação das HDL nascentes, nos transportadores ABC, responsáveis pela saída do colesterol para essas HDL. Assim, o colesterol vai ser retirado dos macrófagos, e recolhido pelas HDL. Os transportadores mais importantes neste processo são os ABCA-1, ABCG-1 e SR-BI (Yu *et al.*, 2013).

Torna-se fundamental haver um equilíbrio entre a entrada das LDL nessas células, a esterificação do colesterol e o seu efluxo (figura 2), de forma a evitar a sua acumulação e a formação excessiva de células espumosas e a consequente formação das estrias gordas que podem originar a placa aterosclerótica. Em doentes com aterosclerose, devido ao excesso de LDL plasmáticas e à sua retenção na íntima da artéria, este equilíbrio não é assegurado (Yu *et al.*, 2013).

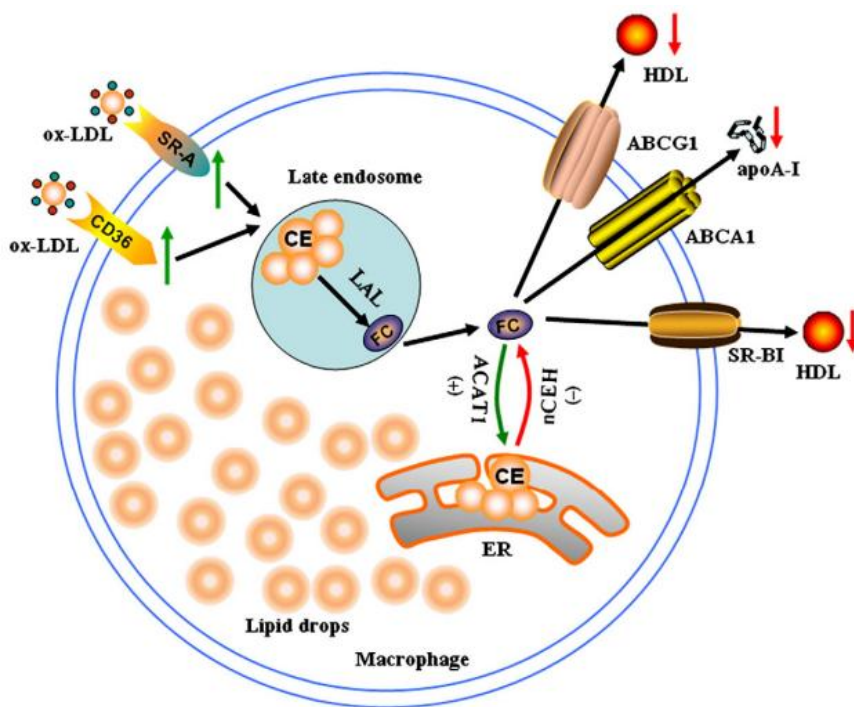


Figura 2 - Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na formação das células espumosas. Aumento do uptake de LDL oxidadas pelos macrófagos, deposição de colesterol esterificado (CE) no citosol pela ação da ACAT e diminuição do efluxo de colesterol livre (FC) pelas HDL e HDL nascentes. (+): ativação (-): inibição (Yu *et al.*, 2013)

Durante todo este processo são libertados fatores de crescimento e citocinas que estimulam a migração de VSMC da camada média das artérias para a camada íntima. Aqui, as VSMC contribuem para a formação de uma placa fibrolipídica (Torres *et al.*, 2015). Fenotipicamente podemos distinguir vários tipos de VSMC, sendo o mais frequente, e encontrado na camada média, aquele que tem como função a regulação do diâmetro do vaso através de vasodilatação

e vasoconstrição. Por outro lado, as células que são mais suscetíveis de sofrer migração para a camada íntima, e com papel relevante na aterosclerose, têm como principal função a produção de substâncias que integram a matriz extracelular, como colagénio, elastina e proteoglicanos. Assim, forma-se na lesão aterosclerótica um centro constituído por células espumosas resultantes de macrófagos ou células de músculo liso modificadas e gotículas lipídicas libertadas para o meio extracelular por morte destas células, rodeadas por uma matriz rica em colagénio, o que no seu conjunto se designa como cápsula fibrosa (Badimon *et al.*, 2011; Rudijanto, 2007). As células espumosas e os macrófagos da placa produzem metaloproteinases capazes de, consoante os seus alvos preferenciais, degradar constituintes da mesma, como o colagénio e a elastina, contribuindo para a sua rutura (Rudijanto, 2007).

A progressão da doença é caracterizada pela diminuição do número de VSMC bem como a formação de novos e frágeis vasos sanguíneos nas zonas envolventes, tornando a placa mais suscetível à rutura (Torres *et al.*, 2015). A rutura ocorre em locais onde a capa fibrosa é extremamente fina, com uma espessura média, na maioria dos casos, inferior a 65 µm (Bentzon *et al.*, 2014). A rutura da placa leva a uma exposição a inúmeros agentes trombogénicos, iniciando a ativação das plaquetas e a sua agregação, conduzindo à formação de trombos com a possível trombose subsequente (Bentzon *et al.*, 2014; Torres *et al.*, 2015).

## **2.2 O Processo inflamatório associado**

Tratando-se a aterosclerose de uma doença inflamatória crónica, torna-se pertinente fazer uma abordagem mais detalhada do processo inflamatório envolvido. Atualmente, a aterosclerose não é vista apenas como uma acumulação de lípidos na parede arterial, mas sim como um mecanismo onde o processo inflamatório desempenha um papel crucial nas várias fases da doença, desde a iniciação à progressão e eventual rutura da placa. A procura de marcadores inflamatórios envolvidos no processo da aterosclerose auxilia o diagnóstico e prognóstico da doença (Libby *et al.*, 2002).

Muitos são os elementos com papel ativo no processo inflamatório, sendo incluídas as células imunitárias, fatores de crescimento e citocinas (figura 3). São várias as evidências da relação entre imunidade inata e as lipoproteínas, sendo que estas quando modificadas são reconhecidas pelos recetores *scavenger* dos macrófagos, desencadeando por esta via uma resposta pró-inflamatória. Para além da imunidade inata, a imunidade adaptativa apresenta também um papel relevante na aterosclerose, uma vez que está envolvido o reconhecimento

de antígenos específicos pelos linfócitos T, o que leva a uma proliferação destas células e à amplificação da resposta imunitária (Libby et al., 2009).

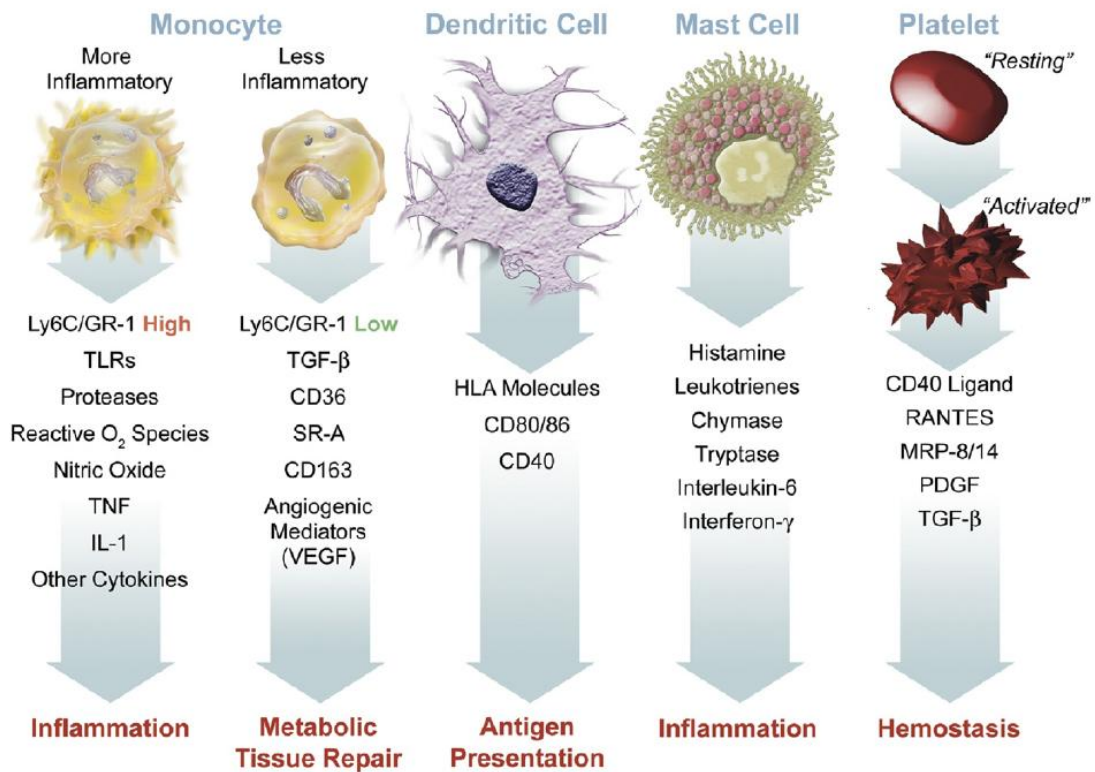


Figura 3 - Elementos envolvidos na imunidade inata. Nesta figura estão esquematizadas algumas das funções dos vários tipos de células que participam no processo aterogénico. (Libby et al., 2009)

Como já referido anteriormente no processo ateroesclerótico, devido ao estado de inflamação do endotélio provocado pela acumulação de LDL modificadas na zona da íntima arterial, há um aumento da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais que contribuem para a entrada de leucócitos para esse local, o que não se verifica no endotélio funcional. Tais células internalizadas são principalmente monócitos e linfócitos T, devido à expressão aumentada de VCAM-1 e ICAM-1, mediada não só pelas mLDL mas também pela diminuição da produção de NO. Os macrófagos resultantes da diferenciação dos monócitos na íntima vão internalizar as partículas de LDL de um modo desregulado, dando origem às células espumosas que se acumulam aí, formando as estrias gordas que constituem a lesão primária do processo ateroesclerótico. Por sua vez, os linfócitos T produzem citocinas que contribuem para o processo inflamatório (Filho et al., 2003; Libby et al., 2002; Paoletti et al., 2004). Ainda numa fase inicial, as citocinas MCP-1 e M-CSF, desempenham um papel de quimiotaxia fundamental, estimulando a migração dos monócitos do plasma para a íntima arterial, bem como a sua diferenciação em macrófagos (Libby et al., 2002).

Com a progressão do processo inflamatório, células como monócitos, macrófagos e linfócitos T, assim como outras células arteriais, aumentam a produção de compostos que ampliam e perpetuam o processo inflamatório e a formação da lesão, tais como peróxidos lipídicos, moléculas de adesão e citocinas (Moura, 2010).

Numa fase mais avançada é desencadeada a migração das VSMC da camada média para a íntima, sendo este processo mediado, em parte pela IL-1. Aqui, estas células passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, mas também os componentes da matriz extracelular que fará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura (Filho *et al.*, 2003). A produção de fator de necrose tumoral- $\beta$  e interferão gama, mediada por linfócitos T, contribui também para a ativação das VSMC (Harvey e Ramji, 2005; Libby *et al.*, 2002). Será importante salientar que todos os elementos que têm vindo a ser descritos não atuam isoladamente na aterogénese, mas sim através de uma rede de interações onde a libertação de uma molécula induz a expressão de uma outra molécula, podendo esta ativação estender-se de forma parácrina. Um exemplo deste tipo de interação, é a atuação conjunta da IL-1 com o TNF- $\alpha$ , libertados pelos macrófagos ativados, na indução da expressão do gene do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) nas células musculares lisas, que tem função mitogénica (Moura, 2010).

O processo inflamatório não está envolvido apenas na iniciação e progressão do processo aterosclerótico, mas precipita também as complicações trombóticas associadas, como a rutura da placa. Os macrófagos ativados na íntima libertam metaloproteinases que possuem propriedades proteolíticas, sendo capazes de degradar o colagénio que é o principal constituinte da capa fibrosa. Além disso, ocorre a produção do interferão gama pelos linfócitos T, o que inibe a produção de colagénio pelas células musculares lisas. O risco de trombose é aumentado pela produção de fator tecidual pelos macrófagos uma vez que este possui elevado poder de coagulação. A expressão deste fator é regulada por mediadores inflamatórios, o que demonstra a existência de relação entre a inflamação e a trombose (Harvey e Ramji, 2005; Libby *et al.*, 2002).

#### *Marcadores inflamatórios*

Os marcadores inflamatórios têm um papel muito importante para predizer o risco de um doente desenvolver eventos cardiovasculares futuros. Os marcadores podem ainda ser medidos para avaliar tanto a progressão da doença, como o seu tratamento (Filho *et al.*, 2003).

Vários elementos podem então ser considerados marcadores inflamatórios da aterosclerose, encontrando-se entre os mais importantes os seguintes: moléculas de adesão (VCAM, ICAM e seletina-E); citocinas (fator de necrose tumoral- $\alpha$ , IL-1, IL-6); proteínas de fase aguda [fibrinogénio, proteína amiloide A sérica (SAA), proteína C reativa (PCR)]; e a lipoproteína associada à fosfolipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) (Filho *et al.*, 2003).

As moléculas de adesão são então responsáveis pelo recrutamento dos leucócitos circulantes para o local de lesão, e os seus níveis podem servir de marcador para prever o risco de doença cardiovascular. No estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), foi demonstrada a relação direta entre teores elevados de ICAM-1 e de seletina-E circulantes no plasma, com o risco futuro de doença cardiovascular. Em relação à VCAM-1, foi demonstrada uma correlação direta, independente, com o risco de futuros eventos cardiovasculares (Hwang *et al.*, 1997).

As principais citocinas pró-inflamatórias são a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  (Lind, 2003). A IL-6 é uma citocina plasmática, e foi identificada como sendo um marcador da aterosclerose (Paoletti *et al.*, 2004). Para além de estimular a agregação plaquetar e a expressão do fator tecidual, a IL-6 é o principal componente de estimulação de fase aguda, sendo portanto o elemento mais relevante para a produção hepática de proteína C reativa. Acrescenta-se ainda a sua função de regulação da expressão de outras citocinas inflamatórias, tais como o TNF- $\alpha$  e a IL-1 (Haddy *et al.*, 2003; Paoletti *et al.*, 2004). Tanto a IL-6 como a IL-1 são citocinas capazes de atuar sobre muitos tipos de células, intervindo de forma ativa em respostas imunitárias humorais e celulares, envolvidas na resposta inflamatória (Lind, 2003). O TNF- $\alpha$  é também uma citocina circulante, que deriva tanto das células endoteliais e musculares lisas, como dos macrófagos. Desempenha também um papel importante na síntese das outras citocinas inflamatórias (Lind, 2003), bem como na adesão dos leucócitos ao endotélio e na produção hepática de proteína C reativa (Haddy *et al.*, 2003). O estudo *The Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) demonstrou que teores plasmáticos elevados de TNF- $\alpha$  após enfarte agudo do miocárdio aumentam a probabilidade de recorrência deste evento (Filho *et al.*, 2003; Moura, 2010).

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda comum em diversos processos inflamatórios, mas quando determinada com proteína C reativa de alta sensibilidade mostra-se bastante útil como marcador da inflamação na aterosclerose, uma vez que existe uma boa correlação entre concentrações plasmáticas de PCR moderadamente elevadas e persistentes na doença coronária arterial (Haddy *et al.*, 2003). Como referido anteriormente, a PCR é produzida no fígado, principalmente devido ao estímulo mediado pela IL-6 e TNF- $\alpha$ , e é



responsável pela ativação da cascata do complemento, induz a expressão de moléculas de adesão e do fator tecidual, aumenta os teores de MCP-I, para além de funcionar por si só como agente quimiotático (Libby e Ridker, 2004). Além disso, a PCR tem a capacidade de se ligar às partículas de LDL, facilitando a sua internalização pelos macrófagos na íntima arterial devido à interação com o recetor CD32 (Zwaka, et al., 2001). Estudos realizados em ratinhos transgênicos para a PCR humana demonstraram características protrombóticas e proaterogénicas (Libby e Ridker, 2004).

### **3. Ácidos gordos ómega-3 como anti-aterogénicos**

#### **3.1 Os ácidos gordos ómega-3: estrutura, origem, benefícios associados ao seu consumo**

Os ácidos gordos (AG) são moléculas com propriedades anfipáticas uma vez que estruturalmente são ácidos carboxílicos formados por uma cadeia hidrocarbonada com um grupo carboxilo terminal, que ioniza a pH fisiológico. Os ácidos gordos podem ser divididos em três principais grupos mediante o número de ligações duplas entre carbonos da cadeia hidrocarbonada, apresentando diferentes características fisiológicas. Dividem-se então em ácidos gordos saturados, ácidos gordos monoinsaturados e ácidos gordos polinsaturados (PUFA) (Fares *et al.*, 2014). O consumo de ácidos gordos saturados está associado a um maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, o que parece ser contrariado pelo consumo de ácidos gordos polinsaturados, que combatem este mesmo risco (Sudheendran *et al.* 2010).

Os ácidos ómega-3 ( $\omega$ -3) são ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, e a sua nomenclatura deriva da posição da primeira dupla ligação a contar do grupo metilo terminal, entre o terceiro e quarto átomos de carbono. Os átomos de hidrogénio das duplas ligações encontram-se voltados para o mesmo lado, numa configuração de isómero *cis*, o que diminui o ponto de fusão do AG. Os três AG  $\omega$ -3 com papel fisiológico importante são o ácido  $\alpha$ -linolénico [18:3(n3)], ácido eicosapentaenóico (EPA) [22:5(n3)] e ácido docosahexaenóico (DHA) [22:6(n3)] (Figura 4). Estes são considerados AG essenciais uma vez que o organismo humano é incapaz de processar a sua síntese, e têm de ser obtidos através de fontes externas, na forma de alimentação ou de suplementação. Esta incapacidade deve-se à falta da  $\Delta$ 15-

dessaturase, que é a enzima responsável pela formação da dupla ligação *cis* na posição n-3 dos AGs com mais de catorze átomos de carbono (Calder, 2012; Fares *et al.*, 2014).

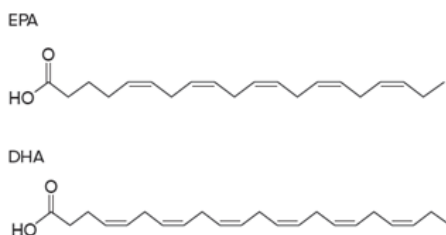


Figura 4 - Estrutura molecular do EPA e DHA (adaptado de Ito, 2015)

Biologicamente, o ácido  $\alpha$ -linolénico funciona como precursor dos EPA e DHA, e pode ser encontrado em óleos de plantas como nozes, sementes de linho, soja, colza e canola (Bradberry e Hilleman, 2013; Gester, 1998). Todavia, esta conversão no Homem é lenta e ineficaz, rondando apenas os 6% para o EPA e 3.8% para o DHA (Gester, 1998). Assim, estes ácidos gordos são obtidos quase que exclusivamente a partir da dieta, essencialmente dos óleos de peixe, sendo os mais ricos nestes AG o atum, salmão, sardinha, cavalinha, arenque e, ainda, o fígado de bacalhau (Bradberry e Hilleman, 2013; Calder, 2012). Naturalmente, dependendo das características metabólicas, da dieta e da temperatura da água, cada espécie de peixe apresenta diferentes quantidades de EPA e DHA (Calder, 2012).

Para além dos ácidos  $\omega$ -3, os ácidos  $\omega$ -6 também são AG fisiologicamente relevantes, com destaque para o ácido linoleico [18:2(n6)], que é um AG essencial. Este é um importante substrato para a síntese de ácido araquidónico [20:4(n-6)], que por sua vez vai dar origem aos leucotrienos pela via da lipo-oxigenase ou às prostaglandinas ou tromboxanos pela via da ciclo-oxigenase. A conversão de ácido linoleico em ácido araquidónico utiliza as mesmas vias enzimáticas que a conversão de ácido  $\alpha$ -linolénico em EPA (Figura 5), havendo assim uma competição pelos centros ativos das enzimas. Apesar da enzima que inicia o processo ter maior afinidade para o ácido  $\alpha$ -linolénico, o ácido linoleico tem uma vantagem competitiva devido à sua maior ingestão na dieta, formando maiores quantidades de ácido araquidónico do que de EPA, e conseqüentemente DHA. Portanto, o excesso de ácidos  $\omega$ -6 leva à produção de mediadores pró-inflamatórios, o que é contrariado pela presença de  $\omega$ -3

que promove a secreção de prostaglandinas com ação anti-inflamatória e leucotrienos menos potentes (Bradberry e Hilleman, 2013; Calder, 2012; Gester, 1998).

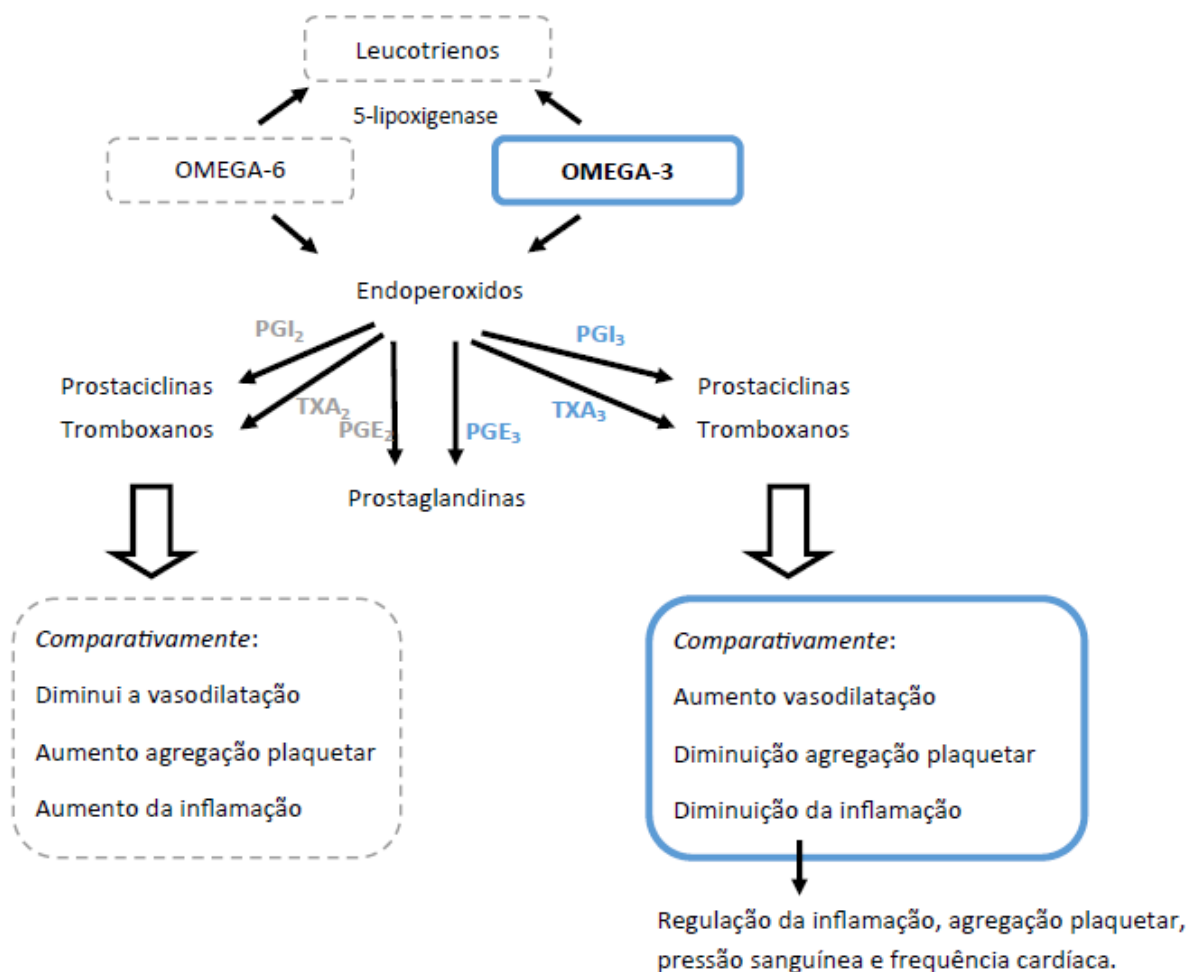


Figura 5 – Metabolismo dos ácidos ômega-6 e ácidos ômega-3 pelas vias da cicloxigenase e lipoxigenase. Formação de prostacilinas (PGI<sub>3</sub>), tromboxanos (TXA<sub>3</sub>) e prostaglandinas (PGE<sub>3</sub>) com ação anti-inflamatória, e leucotrienos menos potentes a partir dos ácidos ômega-3. (adaptado Grey, 2013)

Como largamente referido, os EPA e DHA desempenham diversas funções benéficas para a manutenção do bom funcionamento do organismo, incorporando-se na membrana celular e modulando a função proteica, sinalização celular e expressão de genes. Os efeitos benéficos mais notórios destes AG refletem-se a nível cardiovascular através: i) da redução dos níveis de triglicérides, ii) da atenuação da placa aterosclerótica, iii) dos efeitos antiarrítmico, antitrombótico e anti-inflamatório, iv) da diminuição da tensão arterial sistólica e diastólica, e v) da melhoria da função endotelial (Bradberry e Hilleman, 2013).

Os efeitos antiarrítmicos podem manifestar-se pela prevenção da fibrilhação atrial e ventricular e pela regularização da frequência cardíaca, levando a uma significativa prevenção de

ocorrência de morte súbita (Bradberry e Hilleman, 2013; Kang, 2012). Os efeitos antitrombóticos resultam da capacidade dos AG w-3 diminuírem a agregação plaquetar e melhorar o fluxo sanguíneo. Já os efeitos anti-inflamatórios derivam da redução não só das moléculas de adesão endotelial, como dos eicosanoides pró-inflamatórios e leucotrienos (Bradberry e Hilleman, 2013). Os mecanismos subjacentes ao efeito antiaterogénico dos AG w-3 serão descritos a seguir, de forma detalhada.

De referir ainda que para além do efeito cardioprotetor, o DHA apresenta um papel estrutural importante ao nível das células cerebrais e da retina. Consequentemente, um aporte adequado deste AG garante um melhor desenvolvimento cognitivo e da visão. Os AG w-3 de cadeia longa contribuem para a melhoria de comportamento e aprendizagem nas crianças, e podem diminuir a incidência de doença psiquiátrica em adultos (Calder, 2012).

Os efeitos dos PUFA de longa cadeia na melhoria da saúde parecem ser dose-dependentes, porém a dose mais adequada ainda não está totalmente estabelecida (Calder, 2012). A Organização Mundial de Saúde (WHO), a *The American Heart Association* (AHA) e a *British Nutrition Foundation* recomendam pelo menos duas a três refeições de peixes ricos em PUFA por semana, o que garante cerca de 1.25 gramas de EPA + DHA por dia. Para além destes valores, é aconselhado o uso de suplementos ricos em w-3 para indivíduos com doença coronária arterial, no entanto, de acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), não devem ser ultrapassados os 3 gramas por dia, dos quais não mais de 2 gramas devem ter origem na suplementação (Bradberry e Hilleman, 2013).

### **3.2 Ácidos gordos ómega-3 na prevenção e tratamento da Aterosclerose: mecanismos subjacentes**

Como já referido, a doença cardiovascular é influenciada pelo estilo de vida e hábitos alimentares do indivíduo, sendo que uma dieta rica em gorduras saturadas aumenta a probabilidade de incidência da doença. Opostamente, o consumo de ácidos gordos polinsaturados, especialmente os óleos de peixe ricos em EPA e DHA, surgem como uma excelente alternativa de prevenção e terapêutica desta doença (Chang e Deckelbaum, 2013).

Vários são os estudos que evidenciam este efeito benéfico dos AG w-3 na doença cardiovascular. Um exemplo é o estudo *GISSI-Prevenzione*, que teve por objetivo averiguar a importância dos ácidos gordos ómega-3 e do  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) em indivíduos que sofreram enfarte do miocárdio. Foram estabelecidos quatro grupos de estudo, a cada um dos

quais foi administrado: i) 1g /dia de PUFA w-3, ii) 300mg/dia de Vitamina E, iii) ambos, ou iv) nenhum. Os resultados obtidos permitiram concluir que os AG w-3 apresentam efeitos benéficos, tendo sido verificada uma redução de 15% em eventos primários, incluindo morte, enfarte de miocárdio não fatal e AVC. Foi observada uma diminuição da mortalidade total e da mortalidade associada a eventos cardiovasculares, respetivamente, em 20% e 30% (GISSI-prevenzione investigators, 1999). No estudo JELIS (Yokoyama *et al.*, 2007), o objetivo principal passou pela verificação da eficácia do EPA na prevenção de eventos coronários *major* em indivíduos com hipercolesterolemia. Para isso, 18645 participantes foram divididos em dois grupos, em que num dos grupos foi administrada uma estatina, e ao outro a mesma estatina + 1800 mg/dia de EPA. Todos os participantes do estudo tinham nacionalidade japonesa, sendo na sua maioria mulheres pós-menopausa. Todos os indivíduos foram seguidos durante cinco anos, e os resultados obtidos permitiram concluir que o EPA reduz a probabilidade de ocorrência de eventos coronários *major*, uma vez que houve uma redução de 19% de ocorrência no grupo que recebia a estatina em combinação com EPA. Estudos mais recentes como o estudo OMEGA e o ALPHA OMEGA não apresentaram resultados tão favoráveis, dado que a administração de EPA e DHA não apresentou redução significativa na ocorrência de eventos cardiovasculares em relação aos grupos controlo (Bradberry e Hilleman, 2013). No entanto, diversas evidências indicam que os AG w-3 possuem capacidade antiaterogénico sendo por isso benéfica a sua utilização na prevenção da aterosclerose. Este efeito deve-se não só à redução das concentrações de LDL, quilomicrons, VLDL e TG, como também ao aumento das HDL, e à estabilização da placa aterosclerótica quando já instalada (Bradberry e Hilleman, 2013).

Vários são os mecanismos de ação sugeridos para a ação antiaterogénica do EPA e do DHA, sendo os principais a diminuição da deposição lipídica na íntima, diminuição de citocinas e de células pró-inflamatórias e o aumento de mediadores anti-inflamatórios (Figura 6). A seguir, descrevem-se alguns destes mecanismos de ação.

#### *Redução da deposição lipídica arterial*

Como já referido, o processo aterosclerótico é iniciado com a entrada de lipoproteínas para a íntima da parede das artérias, em particular LDL, sendo este um acontecimento fundamental do processo. A acumulação destas lipoproteínas vai desencadear uma resposta inflamatória, atraindo monócitos para o local onde se diferenciam em macrófagos que internalizam as LDL oxidadas ou modificadas, formando as células espumosas que constituem o elemento de base da placa aterosclerótica (Chang e Deckelbaum, 2013).

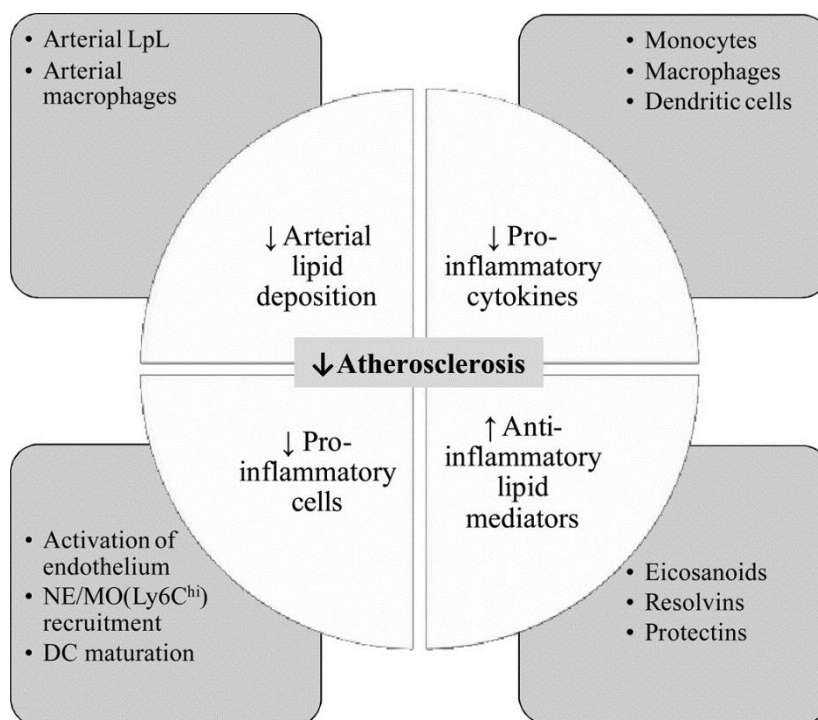


Figura 6 - Resumo de alguns dos benefícios dos AG  $\omega$ -3 (Chang e Deckelbaum, 2013)

O tipo de ácidos gordos incluídos na dieta vai influenciar a deposição lipídica arterial e formação de células espumosas. Após a absorção dos lípidos da dieta, estes vão ser transportados em quilomicrons, que rapidamente sofrem a ação da lipoproteína lipase (LpL) que hidrolisa os seus TG sendo estas lipoproteínas transformadas em quilomicrons remanescentes. É conhecido o poder aterogénico destas lipoproteínas, que contêm apo B48. O conteúdo lipídico da dieta vai influenciar tanto a internalização das lipoproteínas por parte dos macrófagos, como também a expressão e a distribuição arterial da LpL. Esta enzima tem como principal função a hidrólise dos TG das lipoproteínas, e adicionalmente parece influenciar a interligação das lipoproteínas, como LDL, quilomicrons residuais e IDL, aos proteoglicanos da matriz extracelular. Este acontecimento é evidenciado pela atividade aumentada desta enzima em lesões ateroscleróticas, tendo sido demonstrada a sua síntese por parte das células espumosas. A LpL possui um domínio de ligação para lipoproteínas, e também para glicosaminoglicanos, sugerindo que estabelece a ancoragem entre as LDL e os proteoglicanos o que contribui para a sua retenção na matriz extracelular (Botham *et al.*, 2005; Chang e Deckelbaum, 2013; Rutledge e Goldberg, 1994).

Um aumento do consumo de AG  $\omega$ -3 contribui para uma diminuição da deposição lipídica arterial uma vez que diminui o recrutamento de células inflamatórias para a íntima das artérias, reduzindo a formação de células espumosas e, conseqüentemente, a síntese LpL deles

derivada. Desta forma há uma menor ancoragem das LDL e assim uma menor deposição lipídica.

#### *Diminuição dos teores de citocinas e de células pró-inflamatórias*

Como referido, uma lesão aterosclerótica leva ao recrutamento de muitas células inflamatórias, incluindo monócitos que se diferenciam em macrófagos. Os monócitos Ly6C são um subtipo de monócitos que parece estar bastante aumentado em doentes que fazem uma dieta rica em AG saturados e que sofrem de hipercolesterolemia. Estudos indicam que um consumo aumentado de AG  $\omega$ -3 reduz significativamente esta subpopulação de células, reduzindo o risco de aterosclerose.

Um aumento da ingestão de AG  $\omega$ -3 na dieta reduz ainda a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1, VCAM-1 e E-seletina, assim como citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e TNF- $\alpha$ . Um dos mecanismos envolvidos requer o fator de transcrição *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$*  (PPAR- $\gamma$ ), que regula a expressão de genes. O PPAR- $\gamma$  encontra-se expresso nos adipócitos, mas também nas células inflamatórias, desempenhando assim um papel importante na aterosclerose uma vez que regula os mediadores inflamatórios. O PPAR- $\gamma$  é ativado pelo EPA e DHA através de uma ligação não covalente, o que leva a uma diminuição da produção de IL-6 e TNF- $\alpha$ . Em termos gerais, o PPAR- $\gamma$  é responsável pela diminuição dos teores de TG no plasma, aumento da sensibilidade à insulina e diminuição da inflamação (Calder, 2012; Chang e Deckelbaum, 2013). O NF $\kappa$ B é um outro fator de transcrição importante no processo, que codifica diversas proteínas envolvidas na inflamação como citocinas, moléculas de adesão, COX-2 e a NO sintase indutível. Estruturalmente trata-se de um trímero cuja ativação requer a fosforilação da subunidade inibidora (I $\kappa$ B), o que leva à sua dissociação, e à ativação, sendo o NF $\kappa$ B sujeito à translocação para o núcleo onde exerce a sua ação. Os AG  $\omega$ -3, especificamente o EPA e o DHA diminuem a fosforilação do I $\kappa$ B e conseqüentemente diminui a ativação do NF $\kappa$ B, o que leva a uma diminuição do estímulo inflamatório. De facto, foi já demonstrada em humanos uma diminuição na produção de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 após administração de EPA e DHA (Allam-Ndoul *et al.*, 2016; Calder, 2012; Chang e Deckelbaum, 2013). Adicionalmente, há uma relação entre estes dois fatores, havendo uma interação física do PPAR- $\gamma$  com o NF $\kappa$ B impedindo a translocação deste para o núcleo (Calder, 2012).

### *Modificação da síntese de eicosanoides*

Os eicosanoides são importantes mediadores no desenvolvimento de respostas inflamatórias, e derivam dos substratos ácido araquidônico e EPA. Pertencem à família dos eicosanoides as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, e são maioritariamente derivados do ácido araquidônico devido à maior abundância de AG w-6 na dieta. Para além das já referidas funções a nível da inflamação, os eicosanoides apresentam um papel interventivo no sistema imunitário, agregação plaquetar, contração do músculo liso e em funções renais. Um consumo aumentado de AG w-3 vai diminuir os eicosanoides derivados do ácido araquidônico, e aumentar os derivados do EPA que são eicosanoides alternativos com estruturas distintas dos derivados do primeiro, tipicamente menos potentes. Esta diminuição de potência está relacionada com uma menor capacidade de interação com os recetores de eicosanoides, o que é favorável em casos de aterosclerose uma vez que diminui a inflamação e consequentemente o agravamento da lesão (Calder, 2012).

Um outro grupo de substâncias com efeito benéfico na aterosclerose, e derivados dos AG w-3, engloba as resolutinas e protetinas. Estes compostos são produtos de reação derivados principalmente da via das lipoxigenases que juntamente com as lipoxinas formadas também por esta via a partir do ácido araquidônico, possuem um efeito anti-inflamatório, ao contrário dos leucotrienos que têm uma ação pró-inflamatória. Os leucotrienos e lipoxinas são derivados do ácido araquidônico, enquanto as resolutinas derivam tanto do EPA e do DHA e as protetinas apenas do DHA. Várias são as funções dos leucotienos que contribuem para a progressão da aterosclerose, nomeadamente a ativação do recrutamento e adesão de leucócitos ao endotélio, com a subsequente transmigração. Contrariamente, as lipoxinas, resolutinas e protetinas atuam geralmente de forma a antagonizar estes efeitos dos leucotrienos (Hersberger, 2010). Assim sendo, as resolutinas e protetinas apresentam um potente efeito anti-inflamatório, tendo sido demonstrado em vários estudos a sua capacidade de diminuir a infiltração de neutrófilos, nomeadamente as resolutinas E1 e D1 e a protetina D1. Acrescenta-se a sua capacidade de diminuir a secreção de citocinas, como a IL-1 $\beta$  pela resolutina D1 e protetina D1, bem como o TNF- $\alpha$  pela protetina D1 (Calder, 2012; Hersberger, 2010). Para além destes efeitos as resolutinas têm ainda a capacidade de evitar lesões cerebrais após um AVC e de melhorar a sensibilidade à insulina (Hersberger, 2010). A protetina D1 demonstrou ter um papel importante na proteção de tecidos a diversos agentes de agressão, incluindo os tecidos do sistema nervoso, podendo então ser útil na prevenção de eventos neurodegenerativos (Calder, 2012).



#### **4. Papel do Farmacêutico na prevenção da Aterosclerose**

Devido ao seu contacto privilegiado com o utente e ao reconhecimento como fonte segura de informação, o farmacêutico comunitário deve participar ativamente na prevenção da aterosclerose, esclarecendo sobre as suas causas e fatores de risco, aconselhando estilos de vida saudáveis e, quando adequado, o uso de suplementação (O'Loughlin *et al.*, 1999).

Embora não sejam totalmente conhecidas as causas da aterosclerose, sabe-se que certos hábitos e comportamentos podem levar ao desenvolvimento de uma lesão aterosclerótica. Os principais fatores de risco conhecidos passam por teores plasmáticos elevados de colesterol total e col-LDL, baixos teores de HDL, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade e estilos de vida sedentários. Desta forma é possível minimizar a ocorrência destes eventos adotando estilos de vida saudáveis, através de alterações alimentares e prática de exercício físico (Torres *et al.*, 2015). Deve assim alertar-se para a importância da redução do consumo de gorduras saturadas, que se encontram nos produtos de origem animal, assim como de gorduras *trans* presentes em óleos e alimentos processados, uma vez que induzem o aumento dos teores de LDL no plasma e reduzem os teores de HDL. Porém, é importante passar a mensagem de que é fundamental para o bom funcionamento do organismo o consumo de gorduras saudáveis, que se encontram em sementes e frutos secos, tais como sementes de girassol, amêndoas e nozes, pelo seu teor em gorduras mono e polinsaturadas. É aconselhada a inclusão de, pelo menos, duas a três refeições por semana de peixes ricos em AG w-3, de forma a suprimir as necessidades destes componentes, bem como nas restantes refeições dar preferência a carnes brancas, como frango e peru, relativamente a carnes vermelhas. Deve também incluir-se bastante fruta e legumes na dieta, indo de encontro à dieta mediterrânea.

Devido às suas competências na análise de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, o farmacêutico deve incentivar a medição regular dos valores de colesterol total, col-LDL e de col-HDL e triglicédeos, bem como a medição da tensão arterial e de glicémia e, desta forma, fazer um acompanhamento mais próximo do doente.

Em casos que o individuo tem um risco aumentado de doença cardiovascular, a intervenção para a prevenção da aterosclerose, poderá passar pelo incentivo ao uso de suplementos alimentares ricos em óleos de peixe. Estas formulações são fáceis de encontrar em farmácias comunitárias, não sendo sujeitas a prescrição médica. Apresentam vários efeitos benéficos, tais como diminuição das concentrações plasmáticas de triglicédeos e colesterol, controlo da pressão arterial e diminuição da agregação plaquetar. Geralmente, em todas as formulações

comercializadas, a dose aconselhada é uma a duas cápsulas, três vezes por dia, devendo sempre alertar-se para a possibilidade de sentir efeitos adversos, como diarreia, náuseas e gosto de peixe na boca, que são geralmente sentidos quando a dose é demasiado alta. Uma vez que um dos efeitos dos AG ómega-3 é diminuir a agregação plaquetar é importante averiguar se o doente está sob terapêutica com algum anticoagulante oral, para evitar possíveis interações (Bucci e Buies Creek, 1992). Para além dos benefícios a nível cardiovascular, devem também ser referidas as vantagens a nível do cérebro e da visão, contribuindo para uma melhoria não só da memória e do cansaço mental, como também do funcionamento da retina (Swanson, Block e Mousa, 2012).

Em jeito de conclusão, devido à expressão da aterosclerose como um problema de saúde mundial, é fundamental o papel do farmacêutico na prevenção e controlo desta patologia. A aterosclerose é o principal fator de risco para a DCV, e contribui para elevados níveis de mortalidade na população (Torres *et al.*, 2015). Para além de todas as mudanças no estilo de vida que devem ser aconselhadas, o ómega-3 constitui também uma alternativa que tem demonstrado a sua eficácia, devido à sua ação por diversos mecanismos. Os resultados dos estudos que têm vindo a ser feitos demonstram uma melhoria na aterosclerose com a utilização destes AG, sendo por isso importante explorar mais esta alternativa.

## Bibliografia

- ALIQUE, M., LUNA, C., CARRACEDO, J., AND RAMÍREZ, R., (2015) "LDL Biochemical Modifications: A Link between Atherosclerosis and Aging." *Food & Nutrition research* 59: (2015) 1–6.
- ALLAM-NDOUL, B., GUÉNARD, F., BARBIER, O., AND VOHL, M., (2016) "Effect of N-3 Fatty Acids on the Expression of Inflammatory Genes in THP-1 Macrophages." *Lipids in Health and Disease* 15(1): 69.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4820929&tool=pmcentrez&endertype=abstract>.
- BADIMON, L., STOREY, R. F. AND VILAHUR, G. (2011) "Update on Lipids, Inflammation and Atherothrombosis." *Thrombosis and Haemostasis* 105(SUPPL. 1): 34–42.
- BADIMÓN, L., VILAHUR, G., AND PADRÓ, T. (2009). "Lipoproteins , Platelets , and Atherothrombosis" 62(X): 1161–78.
- BENTZON, J. F., OTSUKA, F., VIRMANI, R. AND FALK, E. (2014) "Mechanisms of Plaque Formation and Rupture." *Circulation Research* 114(12): 1852–66.
- BOTHAM, K. M., BRAVO, E., ELLIOTT, J. AND WHEELER-JONES, C. P. D. (2005) "Direct Interaction of Dietary Lipids Carried in Chylomicron Remnants with Cells of the Artery Wall: Implications for Atherosclerosis Development." *Current pharmaceutical design* 11(28): 3681–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305504>.
- BRADBERRY, J. C., AND HILLEMANN, D. E. (2013) "Overview of Omega-3 Fatty Acid Therapies." *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* 38(11): 681–91.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3875260&tool=pmcentrez&endertype=abstract> (April 19, 2016).
- BUCCI, KATHRYN K., AND N.C. BUIES CREEK. (1992) "Fish Oil Supplements." *American Pharmacy* 32(6): 48–50. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160345015310965>.
- CALDER, P. C. (2012) "Mechanisms of Action of (N-3) Fatty Acids." *The Journal of nutrition* 142(3): 592S – 599S.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22279140>  
[http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Mechanisms+of+Action+of+\(+n-3+\)+Fatty+Acids+I+,+2#4](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Mechanisms+of+Action+of+(+n-3+)+Fatty+Acids+I+,+2#4).
- CHANG, C. L., AND DECKELBAUM, R. J. (2013) "Omega-3 Fatty Acids: Mechanisms Underlying 'Protective Effects' in Atherosclerosis." *Current opinion in lipidology* 24(4): 345–50.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3918949&tool=pmcentrez&endertype=abstract> (June 4, 2016).
- DESHMANE, S. L., KREMLEV, S., AMINI, S. AND SAWAYA, B. E. (2009) "Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview." *Journal of Interferon & Cytokine Research* 29(6): 313–26. <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jir.2008.0027>.
- GISSI-Prevenzione Investigators, "Dietary Supplementation with N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Vitamin E after Myocardial Infarction: Results of the GISSI-Prevenzione Trial. Gruppo Italiano per Lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico." 1999. *The Lancet (London, England)* 354(9177): 447–55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10465168> (April 6, 2016).
- FARES, H., LAVIE, C. J., DINICOLANTONIO, J. J., O'KEEFE, J. H., MILANO R. V., (2014) "Omega-3 Fatty Acids: A Growing Ocean of Choices." *Current atherosclerosis reports* 16(2): 389.
- FILHO, A. C., ARAÚJO R. C., GALVÃO, T. G., CHAGAS, A. C. P. (2003) "Inflamação E Aterosclerose : Integração de Novas Teorias E Valorização Dos Novos Marcadores." *Rev Bras Cardiol Invas* 11(3): 14–19.
- GESTER, HELGA. (1998) "Can Adults Adequately Convert Alpha-Linolenic Acid (18:3n-3) to Eicosapentaenoic Acid (20:5n-3) and Docosahexaenoic Acid (22:6n-3)." *Int J Vitam Nutr*

- Res. 68: 159–73.
- GOLDBERG, I. J., WAGNER, W. G., PANG, L., PAKA, L., CURTISS, L. K., DELOZIER, J. A., SHELNESS, G. S., YOUNG, C. S. H., PILLARISSETTI, S. (1998) "The NH<sub>2</sub>-Terminal Region of Apolipoprotein B Is Sufficient for Lipoprotein Association with Glycosaminoglycans." *Journal of Biological Chemistry* 273(52): 35355–61.
- GOTTLIEB, M., BONARDI, G. AND MORIGUCHI, E. (2005) "Fisiopatologia E Aspectos Inflamatórios Da Aterosclerose." *Scientia Medica* 15: 203–7.
- GRAY, B., STEYN, F., DAVIES, P. AND VITETTA, L. (2013) "Omega-3 fatty acids: a review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management." *European Journal of Clinical Nutrition* 67: 1234-1242.
- GUO, Y., LI, B., XU, X., WU, R. AND LI, W. (2015) "sPLA<sub>2</sub>-IIA Augments Oxidized LDL-Induced MCP-1 Expression in Vitro through Activation of Akt." *Cellular Physiology and Biochemistry* 37(4): 1345–54.
- HADDY, N., SASS, C., DROESCH, S., ZAIYOU, M., SIEST, G., PONTHEUX, A., LAMBERT, D., AND VISVIKIS, S. (2003) "IL-6, TNF- $\alpha$  And Atherosclerosis Risk Indicators in a Healthy Family Population: The STANISLAS Cohort." *Atherosclerosis* 170(2): 277–83.
- HARVEY, E. J., AND RAMJI, D. P. (2005) "Interferon- $\gamma$  And Atherosclerosis: Pro- or Anti-Atherogenic?" *Cardiovascular Research* 67(1): 11–20.
- HERSBERGER, M. (2010) "Potential Role of the Lipoxygenase Derived Lipid Mediators in Atherosclerosis: Leukotrienes, Lipoxins and Resolvins." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 48(8): 1063–73.
- HWANG, S. J., BALLANTYNE, C. M., SHARRETT, A. R., SMITH, L. C., DAVIS, C. E., GOTTO, A. M. AND BOERWINKLE, E. (1997) "Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-Selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases : The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study." *Circulation* 96(12): 4219–25. <http://circ.ahajournals.org/content/96/12/4219.abstract> (June 4, 2016).
- ITABE, HIROYUKI. (1998) "Oxidized Phospholipids as a New Landmark in Atherosclerosis." *Progress in Lipid Research* 37(2-3): 181–207.
- ITO, M K. (2015) "A Comparative Overview of Prescription Omega-3 Fatty Acid Products." *P T* 40(12): 826–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681905>.
- KANG, J X. (2012) "Reduction of Heart Rate by Omega-3 Fatty Acids and the Potential Underlying Mechanisms." *Frontiers in Physiology* 3 OCT(October): 1–6.
- LIBBY, P., AND RIDKER, P. M. (2004) "Inflammation and Atherosclerosis: Role of C-Reactive Protein in Risk Assessment." *The American journal of medicine* 116 Suppl (6): 9S – 16S. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934304000725> (June 4, 2016).
- LIBBY, P., RIDKER, P. M., AND HANSSON, G. K. (2009) "Inflammation in Atherosclerosis. From Pathophysiology to Practice." *Journal of the American College of Cardiology* 54(23): 2129–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>.
- LIBBY, P., RIDKER, P. M. AND MASERI, A. (2002) "Inflammation and Atherosclerosis." *Circulation* 105(9): 1135–43.
- LIND, L. (2003) "Circulating Markers of Inflammation and Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 169(2): 203–14.
- MOORE, K. J., AND FREEMAN, M. W. (2006) "Scavenger Receptors in Atherosclerosis: Beyond Lipid Uptake." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26(8): 1702–11.
- MOURA, J. (2010) "Oxidação Das Lipoproteínas Humanas de Baixa Densidade , Inflamação E Aterosclerose." : 544.
- O'LOUGHLIN, J., MASSON, P., DÉRY, V. AND FAGNAN., D. (1999) "The Role of Community Pharmacists in Health Education and Disease Prevention: A Survey of Their Interests and Needs in Relation to Cardiovascular Disease." *Preventive medicine* 28(3):

- 324–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072752> (June 4, 2016).
- PAOLETTI, R., GOTTO, A. M., AND HAJJAR, D. P. (2004) “Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy.” *Circulation* 109(23 Suppl 1): III20–26. <http://15198962>.
- RUDIJANTO, A. 2007. “The Role of Vascular Smooth Muscle Cells on the Pathogenesis of Atherosclerosis.” *Acta medica Indonesiana* 39(2): 86–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17933075>.
- RUTLEDGE, J. C., AND GOLDBERG, I. J. (1994) “Lipoprotein Lipase (LpL) Affects Low Density Lipoprotein (LDL) Flux through Vascular Tissue: Evidence That LpL Increases LDL Accumulation in Vascular Tissue.” *Journal of lipid research* 35(7): 1152–60. [papers2://publication/uuid/FB2FDAC3-9DD1-4423-9D1B-EB96C44F9790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/115260/).
- SUDHEENDRAN, S., CHANG, C. C. AND DECKELBAUM, R. J. (2010) “N-3 vs. Saturated Fatty Acids: Effects on the Arterial Wall.” *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82(4-6): 205–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2010.02.020>.
- SWANSON, D., BLOCK, R. AND MOUSA, S. A. (2012) “Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits throughout Life.” *Advances in Nutrition: An ...* 3(1): 1–7. <http://advances.nutrition.org/content/3/1/1.short>.
- TORRES, N., GUEVARA-CRUZ, M., VELAZQUEZ-VILLEGAS, L. A. AND TOVAR, A. R. (2015) “Nutrition and Atherosclerosis.” *Archives of Medical Research* 46(5): 408–26.
- TORZEWSKI, M., SURIYAPHOL, P., PAPROTKA, K., SPATH, L., OCHSENHIRT, V., SCHMITT, A., HAN, S., HUSMANN, M., GERL, V. B., BHAKDI, S., LACKNER, K. J. (2004). “Enzymatic Modification of Low-Density Lipoprotein in the Arterial Wall: A New Role for Plasmin and Matrix Metalloproteinases in Atherogenesis.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 24(11): 2130–36.
- YOKOYAMA, M. MATSUZAWA, Y., SAITO, Y., ISHIKAWA, Y., OIKAWA, S., SASAKI, J., HISHIDA, H., ITAKURA, H., KITA, T., KITABATAKE, A., NAKAYA, N., SAKATA, T., SHIMADA, K., SHIRATO, K. (2007) “Effects of Eicosapentaenoic Acid on Major Coronary Events in Hypercholesterolaemic Patients (JELIS): A Randomised Open-Label, Blinded Endpoint Analysis.” *Lancet (London, England)* 369(9567): 1090–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398308> (May 20, 2016).
- YU, X., FU, Y., ZHANG, D., YIN, K AND TANG, C. (2013) “Foam Cells in Atherosclerosis.” *Clinica Chimica Acta* 424: 245–52. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898113002477> (October 7, 2015).
- ZWAKA, T. P., HOMBACH, V. AND TORZEWSKI, J. (2001) “C-Reactive Protein-Mediated Low Density Lipoprotein Uptake by Macrophages: Implications for Atherosclerosis.” *Circulation* 103(9): 1194–97.