Daniela Filipa Felício Marques

O Potencial dos Ácidos Gordos ω-3 nas Doenças Cardiovasculares

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 2014

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Daniela Filipa Felício Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009057, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, ____ de _____ de 2014

_____

Professora Doutora Leonor Martins Almeida

Daniela Filipa Felício Marques

Agradecimentos

Ao chegar ao fim do meu percurso académico não poderia deixar de agradecer…

Aos meus pais que, apesar de não me acompanharem neste percurso lado-a-lado, lutam ambos para um mesmo objetivo: a minha felicidade e o meu sucesso.

À minha avó, por ser "a avó babada" e por todo o esforço que faz para me ver sorrir e progredir…

À Professora Doutora Leonor Martins Almeida, por acreditar que eu seria capaz, por me fazer acreditar que eu seria capaz e por toda a atenção e ajuda na realização da minha Monografia. Muito obrigada…

Aos meus colegas e amigos por todos estes anos de companhia, amizade e apoio.

Um obrigada especial à Tatiana Sousa por todas as horas de estudo e de incertezas, por me fazer acreditar que seria capaz e por me ajudar a ser capaz,

Um obrigada à minha colega de quarto, Ana Ferreira, por me ajudar nesta etapa final e por me servir de incentivo, és, sem dúvida, um exemplo a seguir…

Por fim, um grande agradecimento a todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo contributo na minha formação pessoal e profissional.

A todos, um sincero obrigada!

Índice

Índice iv

Lista de Abreviaturas v

Resumo vi

Abstract vi

1. Introdução 1

2. As doenças cardiovasculares 2

3. Os ácidos-gordos ω-3 - *estrutura, nomenclatura, onde são encontrados e benefícios associados ao seu consumo* 2

4. Potencialidades dos ácidos-gordos ω-3 na doença cardiovascular 4

4.1. Evidências dos ácidos-gordos ω-3 na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular 4

4.2. Circuito e metabolismo dos ácidos-gordos ω-3 - *possíveis atividades anti-inflamatórias e anti-agregantes plaquetares* 5

4.3. O efeito anti-inflamatório dos ácidos-gordos ω-3 e a sua importância na aterosclerose 7

4.4. O efeito anti-agregante plaquetar 10

4.5. Efeito regularizador da ficha lipídica – *diminuição dos níveis plasmáticos de triglicéridos e potenciais implicações na aterogénese* 11

- Diminuição hepática dos níveis de ácidos-gordos e de triglicéridos e diminuição da síntese e libertação de VLDL promovida pelos AG ω-3 12
- Aumento da captação de TG pelos tecidos periféricos pelos AG ω-3 13
- Alteração do tamanho das partículas LDL pelos ácidos-gordos ω-3 14

4.6. Efeito vasodilatador e regulador da pressão arterial 15

4.7. Efeito anti-arrítmico 16

4.8. Potencialidades dos ácidos-gordos ω-3 no controlo da resistência à insulina, prevenção da diabetes e das doenças associadas 17

5. "*Índice de ómega-3*" e a prevenção das DCV 18

6. Recomendações para o consumo de ácidos-gordos ω-3 - *medicamentos, suplementos e alimentos fortificados* 18

7. Riscos do consumo de alimentos, medicamentos e suplementos contendo ácidos-gordos ω-3 20

8. Papel do farmacêutico no consumo de alimentos, medicamentos e suplementos contendo ácidos-gordos ω-3 20

9. Conclusão 21

10. Referências Bibliográficas 23

Lista de Abreviaturas

AA	Ácido araquidónico
AG	Ácidos-gordos
ALA	Ácido α-linolénico
Apo	Apoproteína
AVC	Acidente vascular cerebral
COX	Cicloxigenase
DCC	Doença(s) cardíaca(s) e coronária(s)
DCV	Doença(s) cardiovascular(es)
DGAT	Diacilglicerol acilo-transferase
DHA	Ácido docosa-hexaenóico
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EPA	Ácido eicosapentaenóico
HDL	*High density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade)
IDL	*Intermediate-density lipoprotein* (lipoproteína de densidade intermédia)
IL	Interleucina(s)
LDL	L*ow density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade)
LPL	Lipoproteína lipase
Lt	Leucotrieno(s)
LOX	Lipoxigenase
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
Pg	Prostaglandina(s)
PPAR	*Peroxisome proliferator-activated receptor*
PUFA	P*olyunsaturated fatty acids* (ácidos-gordos polinsaturados)
QM	Quilomicrons
SREBP-1c	*Sterol regulatory element-binding proteins –1c*
TG	Triacilgiceróis/Triglicéridos
TNF-α	Fator de necrose tumoral-α
Tx	Tromboxano(s)
VLDL	*Very low density lipoprotein* (lipoproteína de muito baixa densidade)
ω-3	Ómega-3

Resumo

Nos últimos anos tem sido feita uma grande campanha comercial em torno dos suplementos e alimentos enriquecidos em ácidos-gordos ómega-3 (AG ω-3) no que diz respeito aos seus benefícios na prevenção da doença cardiovascular (DCV). Desde a descoberta da relação direta entre o consumo de peixes gordos e dos seus óleos e o reduzido número de eventos cardíacos e coronários pela população Esquimó, têm sido realizados inúmeros estudos em torno desses ácidos-gordos, estando reportados diversos efeitos cardioprotetores, como é o caso da sua atividade reguladora de parâmetros bioquímicos que fazem parte da ficha lipídica, atividades anti-aterosclerótica, anti-agregante plaquetar, anti-hipertensora e anti-arrítima. Apesar dos benefícios destes compostos estarem bem documentados e de se saber que eles trazem benefícios na prevenção secundária e, potencialmente, na prevenção primária da DCV, não estão ainda inteiramente definidos quais os seus mecanismos de acção, nem quais as doses que mostram trazer maior benefício para os diferentes distúrbios cardiovasculares. Neste sentido, tem havido uma intensa investigação por parte da comunidade científica com vista a descobrir quais os mecanismos de ação exatos destes compostos para que se consiga obter o maior benefício possível da sua utilização.

Abstract

In the last few years there has been made a big commercial campaign around the supplements and fortified food with omega-3 (ω-3) fatty-acids in respect to its benefits in preventing cardiovascular disease (CVD). Since the discovery of the direct relationship between the consumption of fatty fish and their oils and the reduced number of cardiac and coronary events by Eskimo population, numerous studies have been conducted around the ω-3 fatty acids, with many reported cardioprotective effects, such as their lipid regulation activity, anti-platelet aggregation, anti-hypertensive and anti-arritmic activities. Despite the benefits of these compounds for secondary, and potentially primary, prevention of CVD are well documented, neither their mechanisms of action nor the required doses for greater benefits in different cardiovascular disorders have been fully defined yet. In this sense, there has been an intense research by the scientific community to find out the exact action mechanisms of these compounds to get the maximum benefits from their use.

1. Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo, representando cerca de 30% das causas de morte registadas no ano de 2008 ao nível mundial[1] e 40% das causas de morte registadas em Portugal[2], e estima-se que estes valores venham a aumentar, tornando-se imprescindível combater estes resultados.

Atualmente, a prevenção das DCV passa pelo controlo de fatores de risco modificáveis, como é o caso do tabagismo, maus hábitos alimentares, sedentarismo, hipercolesterolémia, obesidade, diabetes e hipertensão arterial[1,2], recorrendo a medidas farmacológicas e não-farmacológicas. Não sendo estas medidas totalmente eficazes, e tendo havido um aumento da preocupação por parte da população no que respeita às DCV, muitas pessoas optam por procurar medidas alternativas, sendo um desses exemplos o consumo de suplementos contendo ácidos-gordos polinsaturados (PUFA) ómega-3.

Desde a década de 70 que estudos observacionais demonstram que populações consumidoras de grandes quantidades de peixes gordos, como é o caso dos esquimós, têm uma menor incidência de eventos cardíacos e coronários, assim como têm um padrão lipídico sanguíneo anti-aterogénico e uma menor atividade plaquetar[3]. Estes resultados devem-se, essencialmente, à constituição lipídica das gorduras dos peixes e mamíferos que estes consomem, gorduras maioritariamente compostas por PUFA ω-3. Desde estas descobertas são vários os estudos que reportam os benefícios destes ácidos-gordos (AG) na prevenção primária e secundária das DCV. Entre os vários benefícios descritos para os PUFA ω-3, ao nível da prevenção das DCV, destacam-se os seus efeitos anti-arrítmicos, anti-agregantes, relaxantes endoteliais e anti-hipertensores, anti-inflamatórios e inibidores da progressão da placa aterosclerótica e os efeitos diminuidores dos níveis de triglicéridos, sendo uma opção terapêutica apelativa para a sociedade atual.

Ao longo desta monografia vão ser apresentados:

- Resultados de ensaios clínicos, estudos observacionais e metanálises relativos aos efeitos protetores dos AG ω-3 nas DCV;
- Possíveis mecanismos pelos quais os AG ω-3 exercem os seus efeitos cardioprotetores;
- Medicamentos contendo AG ω-3 existentes no mercado português e quais as suas indicações terapêuticas.

2. As doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são um grupo de doenças que se prendem com o mau funcionamento do coração ou dos vasos sanguíneos. Estas podem compreender problemas cardíacos, podem ocorrer ao nível da circulação venosa, como é o caso da trombose venosa profunda, ou podem ocorrer devido a disfunções nas paredes arteriais, como no caso da aterosclerose e das doenças arterio-coronárias e cerebro-vasculares[1]. Situações agudas, tais como ataque cardíaco, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte súbita, são também consideradas DCV[1], assim como a hipertensão arterial[2]. As DCV representam a principal causa de morte no nosso país, sendo também uma importante causa de incapacidade[2].

A principal causa das DCV é a aterosclerose[4,5], um fenómeno que tem início numa fase precoce da vida e progride silenciosamente durante anos. A deposição de gordura e tecido fibroso na parede arterial leva a que estes vasos tenham um calibre cada vez mais reduzido e que sejam muito menos flexíveis e mais frágeis. Isto pode levar a situações de isquémia ou à rutura da placa aterosclerótica, com exposição do fator tecidular e consequente formação de trombos, que podem impedir a circulação arterial-coronária e originar casos de cardiopatias isquémicas (angina de peito e EAM) e de AVC.

As DCV podem ter uma componente genética ou serem agravadas pela idade, no entanto, a maior parte das DCV resulta de um estilo de vida inapropriado e de fatores de risco modificáveis[1]. Entre os fatores de risco modificáveis destacam-se os maus hábitos alimentares (alimentações ricas em gorduras saturadas, sal e açúcares), hipertensão arterial, obesidade, diabetes, dislipidémias, sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool e o stress[1,2].

O consumo de diferentes ácidos gordos na dieta pode influenciar os riscos e a progressão das DCV. Enquanto os AG saturados estão associados a um aumento do risco cardiovascular, o consumo de alimentos ricos em PUFA, nomeadamente os ω-3, estão associados a uma proteção contra as DCV[4], podendo ajudar no controlo da evolução das DCV ou mesmo na prevenção e no controlo de alguns fatores de risco.

3. Os ácidos-gordos ω-3 - *estrutura, nomenclatura, onde são encontrados e benefícios associados ao seu consumo*

Os ácido-gordos são ácidos carboxílicos constituídos por uma cadeia hidrogeno-carbonada com número de carbonos muito variável, podendo ir de 2 a 30. Estes podem ser

classificados em saturados, insaturados ou polinsaturados, consoante o número de duplas ligações na cadeia carbonada[6]. Os AG ω-3 são polinsaturados e possuem sempre uma dupla ligação entre os carbonos 3 e 4 a contar da porção terminal da cadeia carbonada, daí o nome de ómega-3, ω-3 ou n-3, onde o n ou o ω representam o último carbono desta cadeia[6,7].

O AG ω-3 essencial à fisiologia humana é o ácido α-linolénico (ALA), a partir do qual podem ser sintetizados o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosa-hexaenóico (DHA)[7] (Figura 1), os AG ω-3 com maiores evidências no que respeita à proteção contra DCV. O ALA, tal como o ω-6 ácido linoleico, são AG essenciais, uma vez que o homem não possui as enzimas necessárias à inserção da dupla ligação nas posições n-3 e n-6[6]. Apesar do ALA poder ser convertido em EPA e posteriormente em DHA através de uma complexa série de reações, esta conversão ocorre em muito pequena extensão, sendo o EPA e o DHA, por vezes, considerados AG essenciais e obtidos sobretudo a partir da dieta[6,8].

Os EPA e DHA entram na cadeia alimentar através das algas marinhas[3]. No entanto, para o homem, a maior fonte destes AG são os peixes gordos, como é o caso do salmão, do atum, da cavala e da sardinha[7,9]. Os AG ω-3 podem ainda ser encontrados em sementes, sendo estas particularmente ricas em ALA e não em EPA ou DHA[10].

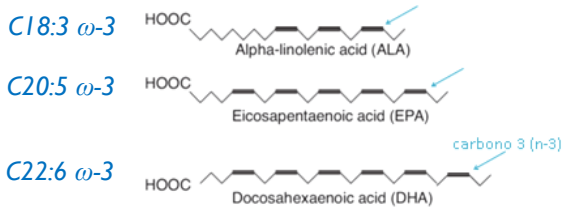

Figura 1: Estrutura dos ácidos-gordos essenciais ómega-3.

Os ω-3 EPA e DHA são parte estruturante de diversas membranas do nosso organismo. O DHA é encontrado sobretudo ao nível do sistema nervoso central e da retina[11], estando a sua deficiência associada a problemas de visão e a problemas de desenvolvimento cerebral[12]. Além disso, o DHA parece ter efeitos antidepressivos e estabilizadores do humor, podendo ser recomendados no tratamento de distúrbios psiquiátricos, e possui ainda evidências de proteção contra doenças neurodegenerativas e demência[12,13]. Estes AG estão ainda associados a diminuições de estados inflamatórios, podendo ter potencialidades no tratamento de doenças inflamatórias crónicas como a artrite reumatóide, doença inflamatória crónica intestinal, obesidade e a asma[6,14]. Os seus efeitos anti-inflamatórios podem também ter potencialidades nalguns tipos de cancro como é o caso do cancro da próstata[7]. No entanto,

onde os AG ω-3 estão mais estudados e parecem ter mais potencialidades é na prevenção da DCV.

4. Potencialidades dos ácidos-gordos ω-3 na doença cardiovascular

Na prevenção da DCV, os AG ω-3 que têm maior relevância são o **EPA** e o **DHA**.

Desde as primeiras evidências da relação entre o consumo de peixes contendo grandes quantidades de AG ω-3 e a diminuição do número de mortes por DCV, muitos estudos têm comprovado esta associação.

4.1. Evidências dos ácidos-gordos ω-3 na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular

Os AG ω-3 têm mostrado evidências no que respeita à prevenção secundária da DCV, reduzindo significativamente a mortalidade associada a doenças cardíacas e coronárias (DCC), como é o caso do EAM e da morte súbita, em populações com ou sem DCV preestabelecida[14].

Um dos estudos pioneiros nesta temática, e um dos mais importantes, foi o estudo DART (*diet and reinfarction trial*)[15]. Este foi um estudo que avaliou a influência do consumo do consumo de peixes gordos contendo AG ω-3 em homens que recuperaram de uma situação de EAM. Foram submetidos ao estudo 2033 homens e foram aleatorizados em 3 grupos de intervenção: (1) consumo de, pelo menos, 2 refeições de peixe por semana, (2) dieta rica em fibras e (3) restrição do consumo de gorduras, beneficiando o consumo de AG ω-6 (placebo). Após 2 anos de estudo, apesar de não se ter registado um menor número de eventos cardíacos isquémicos no grupo consumidor de peixe (1), em relação ao grupo controlo (3), verificou-se uma diminuição de mortalidade total em 29%, que foi inteiramente associada à diminuição de eventos cardíacos isquémicos mortais. Estes resultados podem ser explicados pelo facto dos AG ω-3 terem efeitos na diminuição da agregação plaquetar e na prevenção da fibrilhação ventricular (arritmia) em situações de isquémia, diminuindo assim a mortalidade associada a estes eventos. Deste estudo concluiu-se que a ingestão de 2 a 3 refeições de peixe por semana, mesmo após eventos coronários, traz benefícios cardiovasculares.

Mais tarde, o estudo *GISSI-prevenzione trial*[16] veio confirmar os efeitos cardio-protetores dos AG ω-3 na prevenção secundária pós-EAM. O GISSI-*prevenzione trial* tratou-se de um ensaio clínico aleatorizado onde 11324 indivíduos que tinham sofrido um EAM nos últimos 3 meses foram submetidos à suplementação com 1g/dia de EPA+DHA, com vitamina E, com

ambos ou nenhum. Ao fim de 3,5 anos de estudo, foi demonstrado que a suplementação com AG ω-3 resultava na diminuição da mortalidade total em 21%, sobretudo devido à diminuição da morte súbita (menos 45% de casos em relação ao grupo controlo). Algo que é importante referir é que se deve ter em conta que os benefícios observados para os AG ω-3 foram registados em indivíduos que já estavam a fazer outras medicações de referência de prevenção secundária pós-EAM (anti-agregantes, bloqueadores β-adrenérgicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina), o que demonstra os benefícios adicionais do consumo de AG ω-3 na prevenção de eventos cardiovasculares.

Por fim, um outro estudo relevante no realçar da importância do consumo de AG ω-3 na prevenção da DCV é o JELIS (*Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study*)[17]. Este estudo teve como objetivo estudar a influência do consumo destes AG em indivíduos hipercolesterolémicos utilizadores de estatinas. O que se verificou foi que a adição de 1,8 g EPA/dia ao tratamento com 5 mg *sinvastatina* ou 10 mg *pravastatina* levou a uma diminuição, em 19%, dos eventos coronários major (morte súbita, EAM fatal ou não, angina de peito instável). Verificou-se ainda que os níveis de triglicéridos plasmáticos nos indivíduos tratados com EPA + estatinas diminuíram 10%, ao passo que os tratados apenas com estatinas diminuíram 5%. Deste estudo, conclui-se que o EPA é eficaz na redução de eventos coronários, trazendo benefícios adicionais ao tratamento exclusivo com estatinas.

Em relação à prevenção primária, os resultados são escassos, mas tudo indica que os AG ω-3 possam ter benefícios cardiovasculares, sobretudo em indivíduos com dislipidémias e hiperglicémias[18].

4.2. Circuito e metabolismo dos ácidos-gordos ω-3 - *possíveis atividades anti-inflamatórias e anti-agregantes plaquetares*

As funções celulares são fortemente influenciadas pela constituição lipídica das membranas celulares. Os PUFA são constituintes importantes de todas as membranas do nosso organismo, sendo essenciais no assegurar do seu correto funcionamento. Os AG ω-3 regulam a fluidez das membranas e o funcionamento das proteínas transmembranares, incluindo recetores, enzimas e canais iónicos, e têm ainda um papel importante na regulação da sinalização celular e expressão génica, para além de servirem de substratos para a síntese de vários mediadores lipídicos relacionados com processos inflamatórios[19].

A diferente constituição lipídica das membranas vai depender do balanço lipídico no indivíduo e uma maior incorporação membranar de AG ω-3, em relação aos habituais ω-6, vai

trazer repercussões essencialmente no controlo do processo inflamatório, da *compliance* vascular, de arritmias cardíacas[14] e no controlo da agregação plaquetar.

Os AG ω-3 encontram-se essencialmente nos peixes gordos sob a forma de triacilgliceróis (TG), fosfolípidos ou ésteres de colesterol[6]. Após a sua ingestão e absorção, o EPA e o DHA (e os restantes AG da dieta) são incorporados nos quilomicron (QM) e, posteriormente, são transportados para os diferentes tecidos corporais, podendo ser incorporados em membranas celulares, ser armazenados no tecido adiposo ou ser usados para a produção de energia através da β-oxidação. Tanto o EPA como o DHA podem ser encontrados em diversas membranas celulares do nosso organismo. A sua incorporação nas membranas das plaquetas sanguíneas, nas membranas celulares cardíacas, no endotélio e nas células inflamatórias é determinante para os seus efeitos protetores nas DCV[20,21].

Os PUFA ω-6 e os ω-3 são precursores de diversas moléculas sinalizadoras, os **eicosanóides**, que desempenham um papel importante na regulação do processo inflamatório[8]. Os AG ω-3, quando incorporados nas diferentes membranas, vão causar substituição parcial dos AG ω-6, nomeadamente do ácido araquidónico (AA). Isto vai originar uma diminuição da produção de prostaglandinas (Pg), tromboxanos (Tx) e leucotrienos (Lt) pró-inflamatórios e pró-aterogénicos a partir da metabolização do AA pela cicloxigenase (COX) e pela lipoxigenase (LOX). Além disso, o EPA**,** após a sua libertação da membrana pela fosfolipase-A2, é também um substrato das COX e LOX, levando à produção de **prostaglandinas e tromboxanos da série 3** e **leucotrienos da série 5**, eicosanóides sem propriedades inflamatórias e não agregantes plaquetares, possuindo mesmo, alguns deles, propriedades anti-inflamatórias[5,13,21] (Figura 2). Assim sendo, tando os eicosanóides derivados dos PUFA ω-6 (AA) como dos PUFA ω-3 (EPA) regulam a resposta inflamatória, a agregação plaquetar e o processo vasoconstritor[7]. Alguns dos mediadores resultantes da metabolização do AA e do EPA e suas ações encontram-se na Tabela 1.

	Eicosanóides do ω-3 AA	*Ação*	*Eicosanóides do ω-6 EPA*	*Ação*
Prostaglandinas	*PgD2, E2, F2a*	Quimiotaxia	*PgD3, E3, F3a*	Impedem a migração de células inflamatórias
Prostaciclinas	*PgI2*	↑ Vasodilatação Atividade anti-agregante	*PgI3*	↑ Vasodilatação Atividade anti-agregante
Leucotrienos	*LtA4, B4, C4, D4, E4*	Quimiotaxia ↑ Permeabilidade vascular ↑ Vasoconstrição	*LtA5, B5, C5, D5, E5*	Menores propriedades inflamatórias e vasoconstritoras
Tromboxanos	*TxA2*	↑ Agregação plaquetar ↑ Vasoconstrição	*TxA3*	↓ Agregação plaquetar ↓ Vasoconstrição

Tabela 1: Os diferentes eicosanóides produzidos a partir dos ácido-araquidónico (AA) e do ácido eicosapentaenóico (EPA) e as suas diferentes funções. Pg – prostagandina; Lt – leucotrieno; Tx – tromboxano.

Paralelamente à diminuição da produção de eicosanóides, os AG ω-3 parecem estar diretamente envolvidos na diminuição do processo inflamatório devido à produção de **resolvinas** a partir da metabolização do EPA (resolvinas da série E) e do DHA (resolvinas da série D) por ação das COX e das LOX[5] (Figura 2). As resolvinas são moléculas recentemente descobertas e que estão envolvidas na resolução do processo inflamatório[3,22], levando à alteração de um meio inflamatório no sentido da homeostasia, através da inibição do recrutamento de linfócitos e neutrófilos pelo bloqueio da produção de prostaglandinas, leucotrienos e citocinas pro-inflamatórias[4,22].

Este efeito na regulação da produção dos diferentes eicosanóides e a síntese das resolvinas conferem aos AG ω-3 propriedades reguladoras do processo inflamatório e também da agregação plaquetar e da pressão arterial, fazendo com que estes estejam diretamente envolvidos na proteção contra as DCV (Figura 2). Assim sendo, estando a produção destes mediadores diretamente relacionada com a incorporação dos AG ω-3 nas diferentes membranas, o diferente equilíbrio nutricional entre AG ω-6:ω-3 parece ser preditor do risco cardiovascular[7].

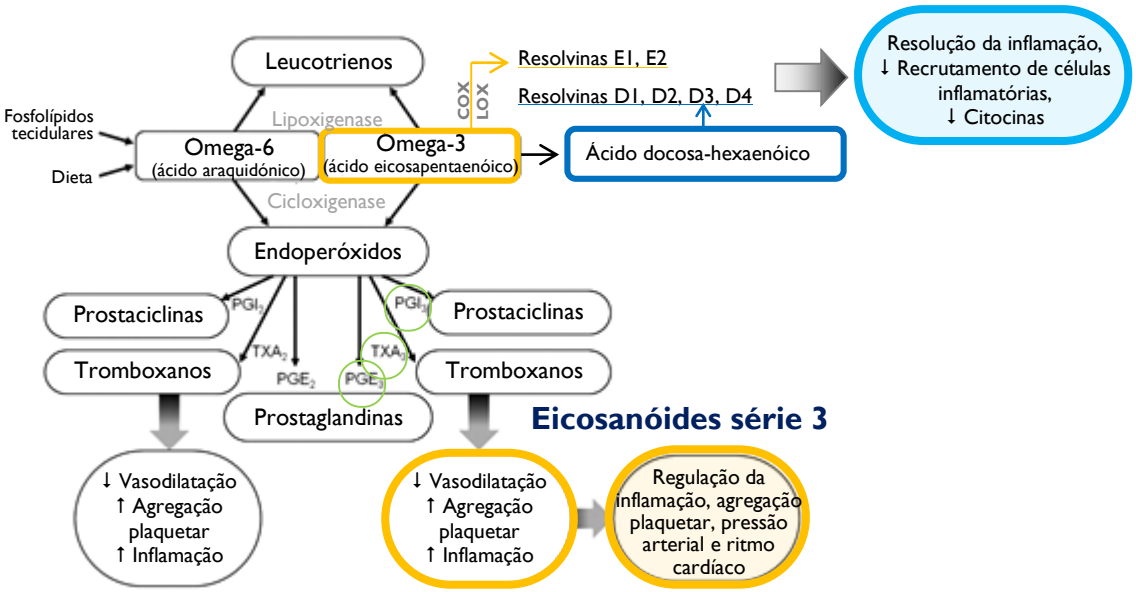

Figura 2: Metabolismo geral dos AG ω-6 (ácido arquidónico) e dos AG ω-3 (ácidos eicosapentaenóico e eicosa-hexaenóico) pela cicloxigenase e pela lipoxigenase. PG - prostaglandina; TX – tromboxano. Adaptado de Gray *et al.* (2013)[23]

4.3. O efeito anti-inflamatório dos ácidos-gordos ω-3 e a sua importância na aterosclerose

A aterosclerose é a principal causa de DCV[4], principalmente das DCC. Esta trata-se da acumulação de gorduras (principalmente de colesterol), células musculares, elastina, colagénio,

cálcio, fibrina e células inflamatórias na camada íntima arterial[24], com consequente endurecimento da parede arterial e aumento da sua fragilidade e probabilidade de rutura. A evolução da placa aterosclerótica é lenta e gradual, podendo começar na infância e desenvolver-se ao longo dos anos sem qualquer manifestação clínica[24]. Esta evolução pode ser agravada por alguns fatores como é o caso da hipercolesterolémia, hipertrigliceridémia, hipertensão arterial e do tabagismo.

Em situações de hipercolesterolémia, o tempo de semivida no plasma das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) aumenta, propiciando a sua entrada através do endotélio vascular e acumulação na camada íntima arterial, em particular, nos locais de maior turbulência sanguínea. No espaço sub-endotelial, as LDL sofrem oxidações pelas espécies reativas de oxigénio aí presentes, formando-se as LDL-minimamente oxidadas, o que leva ao desencadear de uma resposta inflamatória ligeira. Nesta fase dá-se o recrutamento de monócitos para a camada íntima arterial, onde se diferenciam em macrófagos que vão fagocitar as LDL alteradas, dando origem às células esponjosas (ricas em lípidos) que se vão acumular na parede arterial, originando as chamadas estrias gordas[4], o primeiro sinal visível de aterosclerose[19]. A formação destas estrias não implica obrigatoriamente que o processo aterosclerótico evolua, podendo evoluir nalguns indivíduos devido ao estado inflamatório crónico perverso que se cria após a sua formação. Nesta fase pode ocorrer a proliferação de células musculares lisas da parede endotelial e a sua migração para a camada íntima[20], o que leva a um aumento da libertação de citocinas e a expressão de moléculas de adesão celular à superfície endotelial, promovendo o recrutamento de mais células inflamatórias para a placa aterosclerótica. A contínua inclusão de LDL e de células inflamatórias na parede arterial e a proliferação de células musculares e de fibras de colagénio faz com que se forme uma placa fibrosa rígida, rica em colesterol, levando a uma diminuição do calibre dos vasos arteriais e a uma diminuição da elasticidade arterial. Neste ponto, o processo aterosclerótico torna-se irreversível, havendo à superfície da lesão aterosclerótica uma capa fibrosa fina e, no seu interior, um núcleo lipídico necrótico[4]. Nestas situações, a oclusão do lúmen arterial ou a rutura da placa e formação de trombos torna-se bastante provável, podendo isto originar situações problemáticas como o enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral[19].

Assim sendo, o principal fenómeno responsável pela progressão e pelos problemas associados à aterosclerose é o processo inflamatório[13]. Em situações fisiológicas normais, as células endoteliais sintetizam e libertam quantidades adequadas de óxido nítrico (NO) e de prostaglandinas que mantêm o equilíbrio anti-inflamatório/inflamatório. Contudo, na presença da aterosclerose, este balanço é alterado, aumentando a produção de prostaglandinas pró-

inflamatórias, citocinas e interleucinas (IL), que vão provocar a evolução e o agravamento da doença[8]. Se o processo inflamatório for travado, a velocidade de progressão da lesão é diminuída e podem mesmo ser evitados os problemas decorrentes da formação da placa aterosclerótica.

Numa situação inflamatória crónica, como é o caso da aterosclerose, o que se verifica é a infiltração contínua de células inflamatórias na camada íntima arterial, levando ao agravamento e evolução da formação da placa aterosclerótica[6]. Os AG ω-3 podem estabilizar a placa aterosclerótica, diminuindo o processo inflamatório e impedindo esta infiltração das células inflamatórias na camada íntima[4,19].

Como vimos anteriormente, os AG ω-3 possuem propriedades anti-inflamatórias que podem dever-se à diminuição da produção de eicosanóides pró-inflamatórios e ao aumento da produção de resolvinas. Por ação da fosfolipase-A2, da COX e da prostaglandina D sintetase, o ácido araquidónico é libertado da superfície das células inflamatórias e é convertido em Prostaglandina D2 (PgD2). Esta molécula é produzida em situações inflamatórias e está associada a um aumento da migração de células inflamatórias para a camada íntima arterial, inclusive em situações de aterosclerose. Os PUFA ω-3, ao diminuírem a proporção de ácido araquidónico ao nível das membranas celulares, vão diminuir a produção deste mediador inflamatório. Além disso, o EPA, ao ser metabolizado pelas mesmas enzimas, resulta na produção da PgD3, uma molécula que antagoniza os recetores da PgD2 e, consequentemente impede a migração de monócitos e neutrófilos para o interior da íntima, atrasando o processo aterosclerótico[4,6,22]. Da mesma forma, a diminuição da produção do leucotrieno B4 (LtB4), um potente quimiotático para células inflamatórias, a partir do ácido araquidónico, também leva à diminuição do recrutamento de neutrófilos, até porque o LtB5, resultante da metabolização do EPA, é cerca de 10-30 vezes menos potente no recrutamento de neutrófilos que o LtB4[6]. As resolvinas também estão associadas ao impedimento do processo de adesão, rolamento e migração de leucócitos para a camada íntima arterial, ajudando também na estabilização da placa aterosclerótica[4].

Existem ainda evidências de que os AG ω-3 diminuem a expressão do fator de transcrição NFκB, donde resulta a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como as IL-6 e IL-8, associadas, respetivamente, ao aumento da produção e à quimiotaxia de neutrófilos, e ainda a diminuição da produção da IL-1β e do TNF-α (fator de necrose tumoral-α) que promovem o aumento de moléculas de adesão endoteliais[4,14], incluindo a E-selectina, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) e a ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*). Assim

sendo, a ação dos AG ω-3 no NFκB resulta numa diminuição do recrutamento e infiltração de células inflamatórias[6,19,20].

Então, o consumo de AG ω-3 tem sido associado à ocorrência de lesões ateroscleróticas menos avançadas e a um aumento da estabilidade da placa aterosclerótica devido à menor quantidade de células inflamatórias. Para além disso, tem-se verificado que a capa fibrosa das placas é mais espessa, havendo menos risco de rutura[4].

Em conjunto, estas atividades anti-inflamatórias contribuem para o efeito anti-aterogénico dos PUFA ω-3, uma vez que o processo aterosclerótico se inicia e evolui com o recrutamento de células inflamatórias e com a produção de mediadores inflamatórios[19]. A estabilização da placa aterosclerótica pode explicar a redução nos eventos cardiovasculares fatais e não fatais associados ao consumo de AG ω-3. Além disso, estes AG ainda diminuem o processo aterosclerótico através da inibição da proliferação das células musculares lisas para o interior da camada íntima arterial[20], devido à diminuição da expressão de IL-1.

Ainda no contexto da aterosclerose, podem ser apontados outros efeitos benéficos dos AG ω-3, nomeadamente, a regularização da ficha lipídica, a diminuição da agregação plaquetar e o seu efeito vasodilatador e regulador da pressão arterial, que abaixo serão discutidos.

4.4. O efeito anti-agregante plaquetar

Os efeitos anti-agregantes e anti-trombóticos parecem explicar grande parte da diminuição dos eventos cardiovasculares pelos AG ω-3[20].

A formação de trombos, mesmo quando induzida por rutura da placa aterosclerótica, é um fenómeno dependente das plaquetas sanguíneas. Este processo inicia-se com a adesão das plaquetas a moléculas de adesão à superfície do endotélio lesado, acabando por se formar o trombo com o auxílio das proteínas envolvidas na cascata da coagulação. Assim sendo, a inibição da adesão e da agregação plaquetar é uma ótima abordagem terapêutica para a diminuição dos fenómenos tromboembólicos.

São vários os plausíveis mecanismos dos AG ω-3 na diminuição da agregação plaquetar.

Em primeiro lugar, estes compostos parecem originar uma diminuição da síntese de fatores de crescimento A e B plaquetares[21], resultando num menor número destas células sanguíneas.

Ao nível da adesão das plaquetas à superfície endotelial, o EPA está associado a uma diminuição do Fator de von Willebrand e da P-selectina, diminuindo o fenómeno de adesão plaquetar após exposição do endotélio lesado e do colagénio[25].

Para que se dê o fenómeno de agregação plaquetar é essencial a ativação das plaquetas sanguíneas. Este fenómeno é mediado pelo tromboxano A2 (TxA2), molécula resultante da metabolização do ácido araquidónico pela COX. Como descrito anteriormente, a incorporação dos AG ω-3 na membrana celular das plaquetas sanguíneas vai levar a uma diminuição da síntese de tromboxanos da série 2, nomeadamente do TxA2[25]. Além disso, a libertação destes ácidos gordos pelas plaquetas sanguíneas ativadas origina um aumento da produção de PgE3, que tem ação vasodilatadora e inibidora da agregação plaquetar[8].

A diminuição dos níveis de alguns fatores envolvidos na cascata da coagulação também tem sido referenciada no contexto da atividade dos AG ω-3 na agregação plaquetar[25].

Assim, a diminuição da agregação plaquetar tem um elevado interesse em indivíduos com aterosclerose, em particular num estádio mais avançado, pois tal diminuição, em situações de rutura da placa, vai conduzir a menos situações de EAM e de AVC isquémicos[7]. No entanto, em caso de situações de AVC hemorrágico, os AG ω-3 não mostram trazer benefícios adicionais, mostrando mesmo aumentar estes eventos devido à sua atividade anti-agregante, como observado nos esquimós[26].

Em doses de 4g/dia, o efeito anti-trombótico dos AG ω-3 parece ser o principal mecanismo da sua ação na proteção da DCV[14].

4.5. Efeito regularizador da ficha lipídica – *diminuição dos níveis plasmáticos de triglicéridos e potenciais implicações na aterogénese*

Elevados níveis de colesterol-LDL e de TG, assim como baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão associados ao desenvolvimento de aterosclerose e ao surgimento de DCC[27].

Um indivíduo diz-se ter hipertrigliceridémia quando os seus níveis plasmáticos de TG estão acima de 150 mg/dL. Níveis elevados de TG aumentam o risco de pancreatite e de doenças cardíacas e coronárias, no entanto, em geral são medicados apenas indivíduos com níveis de TG acima de 500mg/dL, sendo o tratamento farmacológico normalmente feito com fibratos, niacina ou estatinas[10]. Os AG ω-3 EPA e DHA são, contudo, uma alternativa bastante eficaz mostrando, nalgumas situações, serem mais efetivos na redução dos TG que fármacos usados normalmente nestas situações[9,26].

Os triglicéridos são transportados na corrente sanguínea essencialmente por duas lipoproteínas, os quilomicron, que carregam os TG provenientes da dieta, e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), que transportam os TG endógenos, sintetizados no fígado. Situações de anomalias genéticas, como é o caso da deficiência na lipoproteína lipase (LPL), o

consumo exagerado de gorduras e hidratos de carbono, o abuso de álcool e a toma de algumas medicações (corticosteroides) fazem com que aumentem os níveis plasmáticos de TG. A principal problemática do aumento dos TG prende-se com o aumento das lipoproteínas remanescentes, os quilomicrons e as VLDL remanescentes, lipoproteínas de menores dimensões e mais reativas, que penetram mais facilmente a camada íntima, sendo potencialmente aterogénicas[21,28]. Assim, a diminuição dos TG plasmáticos e, consequentemente, dessas lipoproteínas tem particular interesse na prevenção das DCV.

De uma forma geral, a administração dos AG ω-3 EPA e DHA têm evidenciado resultados equivalentes no que diz respeito à redução dos níveis de TG plasmáticos. Os mecanismos exatos pelos quais o EPA e o DHA levam á diminuição dos TG plasmáticos ainda não estão bem estabelecidos[10], mas a diminuição dos níveis hepáticos de TG e a consequente diminuição da produção e libertação de VLDL e o aumento da captação de TG pelos tecidos periféricos são apontados como mecanismos mais prováveis.

- **Diminuição hepática dos níveis de ácidos-gordos e de triglicéridos e diminuição da síntese e libertação de VLDL promovida pelos AG ω-3**

Os AG ω-3 têm a capacidade de diminuir a lipogénese (síntese de AG) por diminuição da atividade do fator de transcrição *SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c)* que está diretamente envolvido na expressão de inúmeras enzimas envolvidas na síntese de AG, TG e colesterol, como é o caso da ácido-gordo sintetase e da acetil-coenzima A carboxilase[21]. A diminuição da síntese hepática de AG pode ainda ser mediada pela diminuição da atividade da diacilglicerol acilo-transferase (DGAT) pelos AG ω-3[10](Figura 3).

Além disso, os EPA e DHA aumentam a β-oxidação de AG. Esta ação deve-se à sua afinidade para vários subtipos dos fatores de transcrição *PPAR* (*peroxisome proliferator-activated receptor*), nomeadamente o PPAR-α, que está associado ao aumento da expressão de enzimas envolvidas na β-oxidação (Figura 3). Estudos *in vitro* e *ex vivo* mostram que os EPA e DHA induzem a expressão da Acilo-Coenzima A oxidase devido ao seu efeito ativador sobre o PPAR-α. No entanto, estudos realizados em murganhos *PPAR-α knock-out* demonstraram que os AG ω-3 continuavam a estimular a β-oxidação, sugerindo que possa haver um mecanismo alternativo que não a ação sobre o PPAR-α[10]. Os AG ω-3 estão ainda associados a um aumento dos níveis de carnitina acilotransferase, enzima que transporta os AG para a matriz mitocondrial na β-oxidação[29].

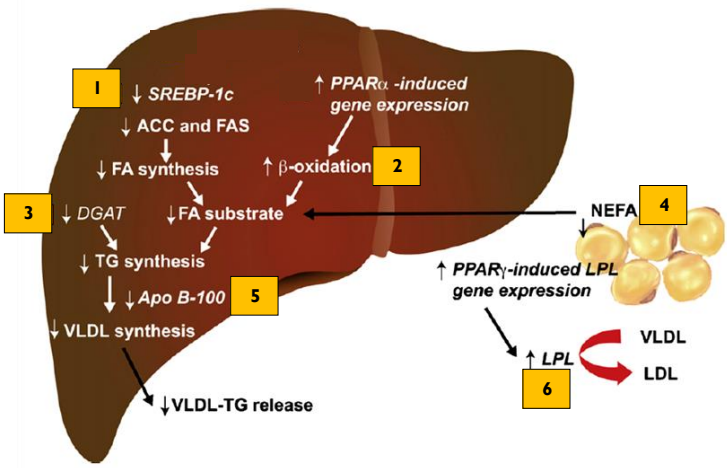

Figura 3: Potenciais mecanismos pelos quais os AG ω-3 EPA e DHA reduzem os triglicéridos (TG) plasmáticos. Diminuição da secreção de VLDL por diferentes mecanismos: **(1)** diminuição da expressão de *SREBP-1 (sterol regulatory element-binding proteins)*; **(2)** aumento da β-oxidação de AG em consequência do aumento da produção de Acilo-CoA oxidase induzido pelo PPAR-α (*peroxisome proliferator-activated receptor-α*); **(3)** diminuição da atividade de enzimas envolvidas na síntese de TG (DGAT – diacilglicerol acilo-transferase); **(4)** diminuição da libertação de ácidos-gordos livres (NEFA) do tecido adiposo; **(5)** diminuição da disponibilidade da Apo B-100; **(6)** aumento da atividade da LPL ao nível do tecido adiposo pelo aumento da expressão do PPAR-γ, o que leva ao aumento do catabolismo e da *clearance* de VLDL do plasma. (FAS – ácido-gordo sintetase; ACC – acetilo-coenzima A carboxilase; FA – ácido-gordo) Adaptado de Harris *et al.* (2008)[10]

Por outro lado, está também descrito que os EPA e DHA aumentam a degradação da apoproteína-B ao nível dos hepatócitos, em ratos, originando a diminuição da produção de VLDL. Contudo, em humanos esta via não foi ainda esclarecida[10].

Todos estes mecanismos mediados pelos AG ω-3 levam a uma diminuição dos AG hepáticos donde resulta uma diminuição da síntese e libertação de TG na corrente sanguínea na forma de VLDL (Figura 3).

- **Aumento da captação de TG pelos tecidos periféricos pelos AG ω-3**

Os AG ω-3 também ativam o PPAR-γ, levando ao aumento da expressão e ao aumento da atividade da LPL junto do tecido adiposo. Ao ser ativada, a LPL vai promover a hidrólise dos TG, no interior dos quilomicron e das VLDL, a AG e a monoacilglicerol levando à sua remoção dessas lipoproteínas, aumentando o armazenamento de AG no tecido adiposo (adipogénese)[11](Figura 3).

O aumento da atividade da LPL pelo DHA também se pode dever à ativação do *Farnesoid X receptor* nuclear. Esta ativação vai levar a uma diminuição da síntese da Apoproteína (Apo) CIII e a um aumento da Apo CII, alteração que se vai repercutir na superfície das VLDL. Tendo a Apo CII uma maior afinidade para a LPL e sendo cofator desta enzima, ao contrário das Apo

CIII, que atua como inibidora da LPL endotelial, quanto maior a sua quantidade à superfície dessas lipoproteínas, maior a remoção dos seus TG[4,27].

Os efeitos diminuidores dos TG no plasma devido ao consumo de AG ω-3 aparentam ser dose-dependentes. Para além disso, observa-se uma maior redução dos níveis de TG em indivíduos com maiores concentrações plasmáticas de TG[14].

- **Alteração do tamanho das partículas LDL pelos ácidos-gordos ω-3**

Por outro lado, o consumo de AG ω-3 tem sido relacionado com o aumento dos níveis de colesterol-LDL. Este aumento deve-se à conversão de VLDL em IDL (lipoproteínas de densidade intermédia) e posteriormente em LDL, aquando da remoção dos TG das IDL, e ocorre principalmente em indivíduos com maiores níveis plasmáticos de triglicéridos. Contudo, vários estudos demonstram que o número de partículas de LDL não aumenta efetivamente, mas sim as suas dimensões, observando-se a formação de lipoproteínas LDL maiores, menos reativas e que têm menor capacidade de permear o endotélio. Assim, este aumento das dimensões das LDL pode atenuar o perfil aterogénico destas lipoproteínas[28].

Nalgumas situações também se verificou que os AG ω-3 poderiam estar associados a um ligeiro aumento dos níveis plasmáticos de colesterol-HDL, que se sabe estar associado a uma diminuição do risco cardiovascular[9,13].

Os resultados descritos anteriormente foram demonstrados num estudo publicado em 2007 por Kelley *et al*[27]. Este estudo indicou que uma suplementação de 3 g/dia de DHA, durante 45 dias, em indivíduos do sexo masculino com hipertrigliceridémia, originava uma diminuição dos níveis plasmáticos de TG, em jejum, de 24%, associado a uma diminuição, de cerca de 92%, nas VLDL de maiores dimensões e de 53% nas IDL. Paralelamente, foi evidenciado um enorme o aumento do tamanho das LDL (120%). O estudo persistiu por mais 45 dias, mas não se verificaram alterações relativamente ao registado até então. Durante o estudo verificou-se ainda um ligeiro aumento dos níveis plasmáticos de HDL, no entanto, este aumento não foi significativo[27].

De referir que, para as doses de peixes consumidas diariamente, os efeitos redutores dos níveis de triglicéridos pelos AG ω-3 são modestos[14]. Os objetivos terapêuticos para a redução dos níveis plasmáticos de TG podem ser conseguidos com o consumo diário de 2-4 g de EPA/DHA[30].

As estatinas são um tratamento eficaz no que respeita à redução do colesterol-LDL, assim como a sua utilização está também associada a uma diminuição dos níveis de TG.

Adicionalmente, diversos estudos referem que a utilização de AG ω-3 juntamente com estatinas leva a uma melhoria mais significativa do perfil lipídico de indivíduos com hipertrigliceridémia que do as estatinas isoladamente[10]. Conforme reportado por Maki *et al*[31], a administração de 4g/dia de AG ω-3 juntamente com *sinvastatina* origina uma maior diminuição dos níveis de TG e VLDL, em comparação com a administração exclusiva de *sinvastatina*. Para além disso, verificou um ligeiro aumento dos níveis de colesterol-HDL. Assim, com base nestes resultados, pode inferir-se que a terapêutica conjunta de AG ω-3 e de estatinas melhora significativamente os níveis plasmáticos de TG, sendo benéfica no tratamento de dislipidémias mistas.

Estudos semelhantes têm evidenciado benefícios adicionais na diminuição dos níveis de TG e VLDL associados ao consumo de AG ω-3 juntamente com a administração de fibratos ou de niacina, quando comparados com estes em monoterapia[32,33].

Uma das grandes vantagens do uso de AG ω-3 no tratamento das dislipidémias é o facto destes não aumentam o risco de miopatias, ao contrário dos fibratos e das estatinas.

4.6. Efeito vasodilatador e regulador da pressão arterial

Um indivíduo diz-se hipertenso quando os seus valores de pressão arterial sistólica e diastólica estão acima de 140/90 mmHg, respetivamente. Sendo a hipertensão um fator de risco para as DCV, o controlo da pressão arterial (PA) nalguns indivíduos é fundamental na prevenção de alguns eventos cardíaco-coronários, como a aterosclerose, o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral[26].

Vários são os estudos que reportam o efeito redutor da pressão arterial pelos EPA e DHA. Numa metanálise publicada em 2014[34], que engloba o estudo de 70 ensaios clínicos aleatorizados, foi estudado o efeito, em indivíduos hipertensos e normotensos, da suplementação com 3,8 g/dia de EPA+DHA na redução da PA sistólica e diastólica quando comparada com a ingestão de placebo (óleos de outras origens). O que se verificou foi que nos indivíduos hipertensos a média de redução da PA sistólica foi de -4,51 mmHg e a diminuição da PA diastólica foi de -3,05 mmHg. Já nos indivíduos normotensos, a suplementação com AG ω-3 demonstrou também diminuir os valores de PA, embora em menor extensão. Os resultados nestes indivíduos foram de -1,45 mmHg e -0,62 mmHg, na diminuição da PA sistólica e diastólica, respetivamente[34].

O controlo da PA pelos AG ω-3 é conseguido, essencialmente, por 3 vias: (1) alteração do equilíbrio entre prostaglandinas vasodilatadoras e vasoconstritoras (diminuição do TXA2, molécula de conhecidas propriedades vasoconstritoras e promotoras da agregação plaquetar),

derivadas do metabolismo dos AG ω-3 e ω-6, respetivamente[13,20]; (2) aumento da libertação de óxido-nítrico (NO), que possui propriedades vasodilatadoras[4,14,20]; e (3) aumento da *compliance* arterial, devido à incorporação de AG ω-3 nas membranas das células endoteliais que origina um aumento da sua fluidez e flexibilidade[10,14,20], reduzindo a rigidez vascular e atenuando a evolução da aterosclerose.

Os AG ω-3 são então uma forma eficaz de controlar a PA, estando estabelecida a administração de 3-4 g de EPA+DHA/dia como dose capaz de reduzir eficazmente a PA e evitar eventos cardíaco-coronários[26]. O facto de existirem muitos tratamentos farmacológicos eficazes na redução da pressão arterial faz com que os AG ω-3 não assumam um lugar de destaque na terapêutica da hipertensão[18].

4.7. Efeito anti-arrítmico

Embora alguns resultados sejam controversos, há evidências dos efeitos anti-arrítmicos dos AG ω-3 em muitos estudos epidemiológicos. Esta ação tem particular interesse na redução do ritmo cardíaco e na prevenção da fibrilhação e da morte súbita[5].

O efeito antiarrítmico dos AG ω-3 deve-se, essencialmente, à sua interferência na eletrofisiologia cardíaca por interferência com canais iónicos. A sua interferência com estes canais pode dever-se à sua incorporação nas membranas dos cardiomiócitos, resultando num aumento da fluidez das membranas, que se reflete na alteração do funcionamento dos canais iónicos, ou pode dever-se apenas à ação direta dos AG ω-3 livres nestes canais[35]. Em particular, destacam-se os efeitos inibitórios dos canais de sódio dependentes de voltagem, donde resulta um aumento do período refratário, o que se traduz na diminuição da ritmicidade contráctil[21].

A incorporação dos AG ω-3 nas membranas celulares cardíacas está ainda associada à criação de uma situação de hiperpolarização nos cardiomiócitos, o que obriga a que seja necessária uma maior voltagem para que se abram os canais de sódio dependentes de voltagem e se dê a contração muscular cardíaca[35], o que leva a uma menor facilidade de contração cardíaca e a uma menor probabilidade de desenvolver arritmias. Este parece ser o principal mecanismo protetor em situações de isquémia, em que a falta de ATP leva a uma diminuição do funcionamento da bomba Na^+/K^+ ATP-ase, que se reflete numa diminuição do potencial de membrana e, consequentemente, numa maior probabilidade de se abrirem os canais rápidos de sódio originando, repetidamente, fenómenos de contração cardíaca (arritmias)[35].

Por outro lado, alguns estudos demostraram que os AG ω-3 podem afetar a regulação de cálcio nos cardiomiócitos, através da alteração da fisiologia dos canais lentos de cálcio,

evitando oscilações de cálcio e a sua sobrecarga em situações de isquémia[5], atenuando, assim, a sua toxicidade celular.

Relativamente à dose terapêutica, ao contrário dos restantes efeitos protetores cardiovasculares, os efeitos antiarrítmicos dos AG ω-3 são conseguidos com uma dose diária de apenas 1 g/dia destes AG[5].

As potencialidades antiarrítmicas dos EPA e DHA podem explicar, em parte, o potencial destes na prevenção de eventos cardíacos. Aliás, as evidências de que os AG ω-3 reduzem a mortalidade total em indivíduos com insuficiência cardíaca podem explicar-se pelos benefícios no ritmo cardíaco, o que leva ao aumento da performance cardíaca, aumentando o volume e a capacidade de ejeção ventricular[14].

4.8. Potencialidades dos ácidos-gordos ω-3 no controlo da resistência à insulina, prevenção da diabetes e das doenças associadas

A diabetes é também uma patologia de incidência crescente na sociedade atual e está associada a uma grande taxa de morbilidade e mortalidade. Sendo a diabetes um dos fatores de risco para as DCV, aumentando o risco de mortalidade cardiovascular de 40% para 200%[36], o seu controlo em indivíduos considerados de risco é fundamental.

O consumo exagerado de gorduras, com aumento dos níveis plasmáticos de TG e alteração da ficha lipídica, para além de estar associado à obesidade, pode estar também associado a situações de hiperglicémia, hiperinsulinémia e de resistência à insulina[11]. Neste contexto, vários estudos publicados demonstram que os AG ω-3 podem ter potencialidades na melhoria da resistência à insulina, na prevenção da diabetes e no controlo da sua evolução.

Embora não haja resultados explícitos no que respeita à diminuição dos níveis de glicémia, está descrito que a alimentação rica em AG ω-3 consegue prevenir situações de diabetes *mellitus* tipo 2, como foi observado nos países nórdicos que consomem grandes quantidades de peixe, estando mesmo provado que estes AG impedem a evolução de situações de resistência à insulina para diabetes propriamente dita em indivíduos com excesso de peso[36]. Isto parece estar relacionado com o aumento da expressão de transportadores *Glut 4* ao nível do tecido adiposo e ao nível do músculo-esquelético, devido à alteração da composição dos fosfolípidos membranares[11]. O simples facto dos AG ω-3 também diminuírem os níveis de TG plasmáticos, faz com que haja um incremento da sensibilidade à insulina e uma diminuição da sua secreção, evitando situações de hiperinsulinémia associadas às grandes quantidades de AG plasmáticas[11]. Além disso, tem-se verificado ainda uma relação inversa

entre o consumo de AG ω-3 e a acumulação de gordura visceral, que está associada a situações de resistência à insulina[36].

Assim, para além de estarem associados a uma melhoria da resistência à insulina, o facto dos AG ω-3 também regularizarem a ficha lipídica e a pressão arterial e diminuírem o processo inflamatório fazem com que estejam associados a uma redução das complicações da síndrome metabólica[36], uma doença responsável por imensas mortes por problemas cardiovasculares.

5. "*Índice de ómega-3*" e a prevenção das DCV

O índice de ómega-3 é uma ferramenta que está a ser estudada como preditora do risco cardiovascular. Uma vez que os níveis sanguíneos de AG, incluindo os de ω-3, variam bastante ao longo do dia, a sua quantificação plasmática pode não ser um fiel indicador dos seus níveis nas membranas celulares e, consequentemente, do seu efeito cardio-protetor. Tendo-se verificado que os teores de EPA e DHA nas membranas dos eritrócitos se mantinham estáveis durante semanas, a sua quantificação nestas células pode ser usada como marcadora do *status* DHA/EPA no organismo. Assim, o índice de ómega-3 define-se como "*a percentagem de EPA+DHA, em relação aos ácidos-gordos totais, nas membranas dos eritrócitos*" e quanto maior o índice ω-3, menor o risco cardiovascular. Assume-se então que um indivíduo tem baixo risco cardiovascular se o seu índice ω-3 estiver acima de 8% e que o individuo está sob alto risco se o índice estiver abaixo de 4%, estando em risco moderado entre os 4-8%[18,26].

6. Recomendações para o consumo de ácidos-gordos ω-3 - *medicamentos, suplementos e alimentos fortificados*

Sendo os AG ω-3 essenciais à fisiologia humana, o consumo de alimentos ricos nestes compostos é imprescindível. A *American Heart Association* recomenda a ingestão de, pelo menos, duas refeições de peixe (preferencialmente peixes gordos) por semana, com vista a reduzir o risco de morte por DCC[12,20]. No entanto, em muitos países o consumo destes AG não cumpre estes requisitos[26]. No caso de indivíduos com DCC documentada, as recomendações da *American Heart Association* são de 1 g/dia de EPA+DHA, para além da alimentação equilibrada[10,18].

Como referido anteriormente, há situações em que a medicação ou a suplementação pode assumir alguma importância, como são o caso da prevenção secundária pós-EAM e das

hipertrigliceridémias. No entanto, o consumo de alimentos ricos em AG ω-3 continua a ser a forma preferida da ingestão destes compostos.

O primeiro medicamento contendo AG ω-3 aprovado e o único existente em Portugal é o *Omacor*®. Este é um medicamento de prescrição médica obrigatória e pertence ao grupo farmacoterapêutico 3.7 "Aparelho Cardiovascular; Antidislipidémicos", estando aprovado para utilização em **hipertrigliceridémias** e na **prevenção secundária pós-EAM**[30]. Cada cápsula de *Omacor*® contém aproximadamente 1000 mg de ésteres de AG ω-3 (EPA e DHA) e, em situações de hipertrigliceridémias, podem ser usadas em monoterapia ou juntamente com estatinas, estando aconselhado a indivíduos com níveis de TG entre 200-499 mg/dL a toma de 4 cápsulas por dia (4 g de ésteres de ω-3/dia). Para a prevenção secundária pós-EAM, a indicação é de 1 cápsula/dia, sendo sempre usados como coadjuvantes de tratamentos de primeira linha (tratamentos com estatinas, anti-agregantes, β-bloqueantes, IECA entre outros)[30,37].

Está referenciado que o *Omacor*® não causa grandes efeitos adversos, estando apenas descritas situações de distúrbios gastrointestinais, cefaleias e pequenas alterações dos níveis das enzimas hepáticas (dentro dos valores de referência). No que diz respeito a interações medicamentosas, o resumo das características do medicamento do *Omacor*® refere apenas precauções adicionais nos indivíduos que fazem terapia com anticoagulantes, devido ao risco de hemorragia, devendo ser feito um controlo mais apertado das dosagens dos AG ω-3 nestas situações[30].

Em relação à toma deste medicamento por crianças, grávidas e lactantes, a toma deve sempre ser fundamentada, pois não há estudos de utilização do *Omacor*® nestas situações[30].

No que diz respeito aos suplementos alimentares contendo AG ω-3, existem, possivelmente, centenas no mercado nacional. Devido à grande quantidade de suplementos existente, não é possível obter uma lista detalhada de todos os suplementos no mercado português. Além disso, há que ter em atenção que diferentes suplementos contêm diferentes dosagens de AG ω-3, assim como podem ter outro tipo de compostos, não podendo a sua indicação ser feita sempre da mesma forma. No entanto, devido aos benefícios já atribuídos aos AG ω-3, o uso de suplementos pode ser igualmente benéfico nalgumas situações, sobretudo quando o indivíduo está sob risco cardiovascular e faz uma dieta pobre em peixe[18].

A fortificação de alimentos com estes AG essenciais é também uma realidade[12,13]. Atualmente comercializam-se imensos alimentos fortificados com ω-3, como são o caso de muitas margarinas, leites e iogurtes, mas, como estão presentes nestes alimentos em pequenas quantidades, os benefícios da fortificação são um assunto pertinente a discutir.

7. Riscos do consumo de alimentos, medicamentos e suplementos contendo ácidos-gordos ω-3

De um modo geral, o consumo de alimentos, medicamentos e suplementos contendo ω-3 não apresenta grandes riscos para a população geral.

Relativamente ao consumo do peixe rico em AG ω-3, o maior problema prende-se com a contaminação ambiental. Muitos dos peixes ricos nestes tipos de AG podem estar contaminados com metais pesados como o mercúrio, com dioxinas, ou com outros contaminantes ambientais, podendo ser desaconselhado o seu consumo. No entanto, estes compostos encontram-se essencialmente em peixes maiores, mais velhos, predadores e mamíferos, devendo ser evitados peixes como o tubarão e o peixe-espada. A maioria dos outros peixes (como o atum ou o salmão) apresentam baixas concentrações destes compostos, o que implica que os benefícios conferidos pelo seu consumo prevalecem em relação aos riscos[12].

Outro problema decorrente do consumo de grandes quantidades de AG ω-3 é o risco de hemorragias devido às propriedades anti-agregantes e anticoagulantes conferidas a estes compostos[18]. Ingestões diárias altas (superiores a 3 g/dia) de AG ω-3 estão associadas a estes eventos, de modo que não é aconselhado o consumo superior a 3-4 g/dia sem indicação médica[12]. Sempre que se faz terapêutica anticoagulante ou anti-agregante, estes cuidados devem ser reforçados.

8. Papel do farmacêutico no consumo de alimentos, medicamentos e suplementos contendo ácidos-gordos ω-3

Num contexto de promoção da saúde individual e pública, o farmacêutico deve, em primeiro lugar, aconselhar um estilo de vida saudável. O seu fácil acesso à população e a sua credibilidade perante a sociedade permitem que o farmacêutico seja uma pessoa influente e que os seus conselhos sejam ouvidos pela maioria da população. Na prevenção da DCV, uma alimentação regrada e equilibrada é fundamental, assim como a prática regular de exercício físico e o não consumo de álcool ou tabaco. O farmacêutico tem então a obrigação de apelar a estas boas práticas, não só em situações de DCV, mas a toda a população. Relativamente ao caso específico das DCV, o farmacêutico pode ainda dar alguns conselhos alimentares, como o incentivo ao consumo de, pelo menos, 2 a 3 refeições de peixe por semana e o evitar de grandes quantidades de sal e de alimentos ricos em gorduras saturadas.

Quando estas práticas não são suficientes, o farmacêutico pode aconselhar a toma de suplementos alimentares. A *American Dietetic Association* defende que a suplementação nutricional pode ser dada em situações de extrema necessidade, isto é, quando se verifique que um dado indivíduo tem falta de um nutriente específico[12]. Então, em situações em que o indivíduo não faz grandes refeições de peixe e não consegue controlar os níveis de triglicéridos, o farmacêutico pode aconselhar a administração de suplementos contendo AG ω-3. Há que ter atenção os variadíssimos suplementos com AG ω-3 no mercado. Nestas situações, o farmacêutico deve aconselhar o que melhor se destina àquele paciente específico, devendo ter em atenção à possível existência, nesses suplementos, de outros compostos com atividade terapêutica e também as diferentes dosagens de AG ω-3.

O farmacêutico tem ainda que dar atenção a potenciais terapêuticas concomitantes ou à toma de outros suplementos por parte do doente. A título de exemplo, em indivíduos que fazem terapia anticoagulante deve haver cuidado na administração de suplementos com estes ácidos gordos devido ao risco de hemorragias[12,30], devendo o farmacêutico aconselhar o seguimento médico nestas situações.

O farmacêutico assume, então, um papel importantíssimo no correto aconselhamento do doente relativamente a indicações terapêuticas, objetivos da suplementação, posologias, informações de efeitos adversos e possíveis interações. Assim, deve manter-se atualizado em relação a este tipo de produtos de modo a saber aconselhar e a identificar necessidades dos seus utentes.

9. Conclusão

Devido à crescente taxa de mortalidade associada a DCV, a procura de alternativas terapêuticas às existentes no mercado é uma realidade. Desde que foi estabelecida a relação entre o elevado consumo de peixes gordos e a menor incidência de morte por eventos cardiovasculares na população esquimó, a possível interferência dos AG ω-3 na prevenção primária e secundária de DCV tem sido intensamente estudada.

Neste sentido, os estudos pioneiros neste âmbito mostraram, efectivamente, que o consumo de AG ω-3 estava associado a diminuição de eventos cardiovasculares, tais como o EAM, as arritmias e a fibrilhação cardíaca e ainda a morte súbita. Nesses estudos experimentais, numa primeira instância, os AG ω-3 pareciam ser importantes particularmente na prevenção secundária da DCV, através da diminuição das arritmias e da agregação plaquetar. Apesar de não haver dúvidas de que a falta de AG ω-3 traz inúmeros distúrbios

fisiológicos ao nível do sistema nervoso central, da visão e também ao nível cardiovascular, estudos mais recentes questionam o verdadeiro impacto dos AG ω-3 na prevenção secundária de DCV.

Atualmente, após a descoberta da sua ação benéfica no perfil de eicosanóides, na produção das resolvinas e ao nível da inibição da expressão de genes pró-inflamatórios, a sua ação anti-inflamatória tem sido sugerida com um dos seus principais mecanismos cardioprotetores, através da prevenção da progressão da aterosclerose e da estabilização da placa aterosclerótica. A sua bem documentada ação na redução dos níveis de triglicéridos e, ainda, na melhoria da pressão arterial, da agregação plaquetar e da resistência à insulina, são também razões plausíveis para a prevenção de eventos cardiovasculares. No entanto, há ainda uma lacuna a preencher no que respeita aos mecanismos exatos responsáveis pela prevenção primária e secundária das DCV pelos AG ω-3 e nos benefícios que daqui poderão advir para a aferição das doses de EPA e DHA para as quais se verifiquem os melhores efeitos cardioprotetores.

10. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). *Fact sheet N°317* (2013). [Online] Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/. Accessed May 1, 2014.

2. Ministério da Saúde - Portugal. Doenças cardiovasculares. *Enciclopédia da saúde - Doenças do Aparelho Circulatório* (2009) [Online] Available at: http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm. Accessed May 1, 2014.

3. De Caterina R. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* (2011) 364(25) 2439-50.

4. Sudheendran S, Chang CC, Deckelbaum RJ. N-3 vs. saturated fatty acids: effects on the arterial wall. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (2010) 82(4-6) 205-9.

5. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (2008) 79(3-5) 109-15.

6. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther* (2014) 141(3) 272-82.

7. Fares H, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Milani R V. Omega-3 fatty acids: a growing ocean of choices. *Curr Atheroscler Rep* (2014) 16(2) 389.

8. Dessì M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V., Addessi E, Di Daniele N. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. *ISRN Inflamm* (2013) 2013, Article ID:191823.

9. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* (2008) 6(3) 391-09.

10. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* (2008) 197(1) 12-24.

11. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* (2006) 17(1) 1-13.

12. Kris-Etherton PM, Hill AM. N-3 fatty acids: food or supplements? *J Am Diet Assoc* (2008) 108(7) 1125-30.

13. Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc* (2009) 109(4) 668-79.

14. Mozaffarian D, Wu JHY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* (2011) 58(20) 2047-67.

15. Burr M, Gilbert J, Holliday R, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, Sweetnam PM, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *The Lancet* (1989) 2(8666) 757-61.

16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet* (1999) 354(9177) 447-55.

17. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki 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. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet* (2007) 369(9567) 1090-98.

18. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *The Lancet* (2010) 376(9740) 540-50.

19. Calder PC. The role of marine omega-3 (n-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol Nutr Food Res* (2012) 56(7) 1073-80.

20. Torrejon C, Jung UJ, Deckelbaum RJ. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: actions and molecular mechanisms. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (2007) 77(5-6) 319-26.

21. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J* (2012) 33(4) 436-43.

22. Calder P. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr* (2012) 142(3) 592-99.

23. Gray B, Steyn F, Davies PSW, Vitetta L. Omega-3 fatty acids: a review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management. *Eur J Clin Nutr* (2013) 67(12) 1234-42.

24. Burnett JR, Coronary artery disease: lipid metabolism. *In* Clinical Chemistry. Theory, Analysis, Correlation, Kaplan LA and Pesce AJ, Eds (2010), Chap. 37, 691-721. Mosby Elsevier Inc.

25. Phang M, Lincz LF, Garg ML. Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid Supplementations Reduce Platelet Aggregation and Hemostatic Markers Differentially in Men. *J Nutr* (2013) 143(4) 457-63.

26. Nicholson T, Khademi H, Moghadasian MH. The role of marine n-3 fatty acids in improving cardiovascular health: a review. *Food Funct* (2013) 4(3) 357-65.

27. Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am J Clin Nutr* (2007) 86(2) 324-33.

28. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl* (2013) 14(2) 237-42.

29. Kim J, Li Y, Watkins BA. Fat to treat fat: emerging relationship between dietary PUFA, endocannabinoids, and obesity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* (2013) 104-105 32-41.

30. Pronova BioPharma Norge AS. Resumo das Características do Medicamento Omacor®. *INFARMED* (2013). [Online] Available at: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35001&tipo_doc=rcm

31. Maki KC, Lubin BC, Reeves MS, Dicklin MR, Harris WS. Prescription omega-3 acid ethyl esters plus simvastatin 20 and 80 mg: effects in mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol* (2009) 3 33-38.

32. Shearer GC, Pottala J V., Hansen SN, Brandenburg V, Harris WS. Effects of prescription niacin and omega-3 fatty acids on lipids and vascular function in metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *J Lipid Res* (2012) 53 2429-2435.

33. Roth EM, Bays HE, Forker AD, Maki KC, Carter R, Doyle RT, Stein EA. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* (2009) 54 196-203.

34. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Hypertens* (2014) 27(7) 885-96.

35. Richardson ES, Iaizzo P a, Xiao Y-F. Electrophysiological mechanisms of the anti-arrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *J Cardiovasc Transl Res* (2011) 4(1) 42-52.

36. Nettleton JA, Katz R. N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Type 2 Diabetes: a Review. *J Am Diet Assoc* (2005) 105(3) 428-40.

37. Hoy SM, Keating GM. Omega-3 Ethylester Concentrate Post-Myocardial Infarction and the Treatment of Hypertriglyceridaemia. *Drugs* (2009) 69(8) 1077-1105.