



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ÁCIDOS GORDOS, INFLAMAÇÃO E REGULAÇÃO DA
TRANSCRIÇÃO**

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Matos Brites
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ÁCIDOS GORDOS, INFLAMAÇÃO E REGULAÇÃO DA
TRANSCRIÇÃO**

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Matos Brites
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^a. Doutora Alexandra Maia e Silva

Outubro de 2014

Aos meus pais, irmã e namorado

AGRADECIMENTOS

Este trabalho marca o fim de um ciclo longo e intenso que se deve ao meu esforço e ao apoio de pessoas a quem não posso deixar de agradecer

Aos meus pais e à minha irmã, por todos os esforços que fizeram que me permitiram não só estudar neste instituto, mas também ter acesso a todas as ferramentas necessárias à conclusão dos meus estudos. Agradeço-lhes o amor, o carinho, a dedicação, o empenho, os valores que me transmitiram, que fizeram de mim uma pessoa melhor e me deram forças para conseguir, hoje, estar muito perto de ser Mestre em Ciências Farmacêuticas. Obrigada família!

Ao meu namorado, que mesmo nos momentos mais difíceis, não me virou costas, esteve sempre ao meu lado mostrando-me o seu apoio, carinho e amor. Durante estes anos de luta e persistência, sempre me disse uma frase que nunca esquecerei: "Se fosse fácil estariam cá outros!" Foi graças a esta frase, à sua força e demonstração de amor que muitas vezes me agarrei, para aguentar mais uma noite de estudo, mais um exame... Obrigada amor!

À minha tia Dininha que foi sempre solidária e atenta a quaisquer que fossem as minhas necessidades, mostrou sempre orgulho no meu trabalho e apoio nos momentos mais difíceis. Obrigada tia!

Às minhas amigas Andréa Amaral, Cláudia Cebola e Ana Catarina Branco, núcleo duro, que mesmo quando estão longe se fazem sentir perto. É também a elas que devo bons momentos, momentos de apoio e entreaajuda que marcam a minha vida académica. Obrigada miúdas!

À Professora Doutora Alexandra Maia e Silva, pela disponibilidade, apoio e orientação, que permitiram a realização deste trabalho.

A todos os que passaram na minha vida e deixaram marcas, que, se foram boas, ficaram como um momento feliz e que, se foram más, ficaram como ensinamento e permitiram que me tornasse na mulher forte que sou hoje.

A todos, o meu sincero obrigada!

RESUMO

A inflamação crónica é um problema de saúde mundial que pode ser desencadeado, entre outros factores, por uma dieta errada. O desequilíbrio no consumo de ácidos gordos contribui de modo determinante para esta situação.

Os ácidos gordos, enquanto macronutrientes desempenham funções na obtenção de energia necessária para o metabolismo, na homeostase, na constituição celular, na imunidade, na inflamação e na regulação da transcrição, através da sua intervenção em determinadas vias de sinalização.

Os ácidos gordos polinsaturados são constituídos por mais do que uma dupla ligação e são inúmeros, mas muitos deles apresentam características comuns, facto que permite o seu agrupamento em diferentes famílias. Os ácidos gordos polinsaturados ω 3 e ω 6 são duas famílias de ácidos gordos polinsaturados considerados essenciais para os mamíferos, uma vez que estes não são capazes de os sintetizar *de novo*, sendo necessário que os obtenham através da dieta.

Os ácidos gordos polinsaturados ω 3 actuam na via de sinalização da inflamação, inibindo factores desencadeadores da mesma, enquanto os ácidos gordos polinsaturados ω 6 podem potenciar a inflamação, através da promoção da produção de factores pró-inflamatórios. Para evitar a ocorrência de patologias de carácter inflamatório crónico, é essencial manter o consumo de um rácio equilibrado de ácidos gordos polinsaturados ω 6 e ω 3, através, por exemplo, de uma dieta do tipo da dieta Mediterrânica.

Com efeito, os ácidos gordos polinsaturados podem influenciar a transcrição genética através da sua ligação a factores de transcrição implicados no metabolismo de ácidos gordos, do colesterol e na lipogénese, podendo contribuir para o desenvolvimento de determinadas patologias ou, com efeito protector para as mesmas.

Palavras-chave: Ácidos gordos; Patologias inflamatórias; Inflamação; Transcrição genética

ABSTRACT

Chronic inflammation is a global health problem which may be triggered, among other factors, by a wrong diet. The imbalance in fatty acid consumption contributes crucially to this situation.

Fatty acids, are macronutrients that perform functions as source of energy required for metabolism, in the homeostasis, cellular constituents, in immunity, inflammation and in the regulation of transcription, through its action on certain signaling pathways.

The polyunsaturated fatty acids have more than one double bound and are a lot, but several of them have characteristics in common, which allows their grouping into different families. $\omega 3$ and $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids are two families of polyunsaturated fatty acids, which are considered essential to mammals because mammals are not able to make them *de novo*, so it's necessary to provide them through the diet.

the $\omega 3$ polyunsaturated fatty acids act in the signaling pathway of inflammation by inhibiting factors of inflammation while the $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids might potentiate the inflammation process by promoting the production of pro-inflammatory factors. In order to avoid the occurrence of chronic inflammatory diseases, it's essential to keep the consumption of a balanced ratio of polyunsaturated fatty acids $\omega 6$ and $\omega 3$, for example by having a type of diet like the Mediterranean diet.

Indeed polyunsaturated fatty acids can influence the expression of transcription factors by its connection to transcription factors involved in the metabolism of fatty acids, cholesterol and in lipogenesis and may contribute to the development of certain diseases or, have protective role for the same diseases.

Keywords: Fatty acids; Inflammatory Diseases; Inflammation; Genetic transcription

ÍNDICE GERAL

I.	Introdução.....	21
II.	Propriedade dos ácidos gordos.....	27
2.1.	Nomenclatura dos Ácidos Gordos	27
2.2.	Ácidos Gordos Polinsaturados.....	29
2.3.	Metabolismo dos Ácidos Gordos Polinsaturados	30
2.4.	Síntese e Acção de Eicosanóides	33
2.5.	Síntese e Função de Resolvinas e Protetinas	35
III.	Ácidos gordos na dieta Humana.....	36
3.1.	Fontes de Ácidos Gordos Polinsaturados nos Alimentos	36
3.2.	Dieta Mediterrânica	37
3.3.	Suplementos de Ácidos Gordos.....	39
IV.	Ácidos Gordos Polinsaturados e Inflamação.....	41
4.1.	Inflamação	41
4.2.	Acção dos Ácidos Gordos Polinsaturados na Inflamação	44
V.	Patologias Inflamatórias Crónicas.....	49
5.1.	Artrite Reumatóide	49
5.2.	Cancro.....	51
5.3.	Diabetes tipo I e II	59
5.4.	Patologias Cardiovasculares	61
5.5.	Patologia Inflamatória Intestinal.....	58
5.6.	Patologias Neurodegenerativas.....	64
VI.	Regulação da Transcrição Genética	61
6.1.	Ácidos Gordos Polinsaturados na regulação da transcrição Genética.....	64
VII.	Conclusão	69
VIII.	Bibliografia.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da nomenclatura de ácidos gordos - Ácido Araquidónico (Halpern et al., 1997).....	28
Figura 2 - Esquema da nomenclatura da família de ácidos gordos ω 6 - Ácido araquidónico (Halpern et al., 1997).....	28
Figura 3 - Representação da estrutura de PUFAs ω 3 e ω 6 (Adaptado de Garófolo & Petrilli, 2006).....	29
Figura 4 - Processo de conversão de Ácido α - linolénico em EPA e DHA (Calder & Yaqoob, 2009).....	30
Figura 5 - Esquema do metabolismo dos PUFAS ω 6 e ω 3 (Adaptado de J. X. Kang & Liu, 2013).....	32
Figura 6 - Metabolismo de PUFAs 3 e 6 na produção de eicosanóides (Adaptado de Kang & Liu, 2013).....	33
Figura 7 - Pirâmide da Dieta Mediterrânica (Adaptado de “Plataforma contra a obesidade,” 2010).....	38
Figura 8 - Características da Inflamação (Adaptado Damiani, n.d.).....	41
Figura 9 - Esquema de comparação entre um vaso normal e um vaso quando inflamado (Adaptado de (Fortes, 2013).....	42
Figura 10 - Edema (Adaptado de Fortes, 2013).....	43
Figura 11 - Acção do EPA sobre espécies reactivas de oxigénio (Adaptado de Torres, 2012).....	45
Figura 12 - Desenvolvimento de cancro (Adaptado de Endres, 2013).....	51
Figura 13 - Metabolismo de PUFAs ω 6 (Adaptado de J. X. Kang & Liu, 2013).....	52
Figura 14 - Acção dos PUFAs ω 6 e ω 3 sobre a angiogénese (Adaptado de (J. X. Kang & Liu, 2013).....	58
Figura 15 - Mecanismo Epigenético (Adaptado de Gerhauser, 2012).....	62
Figura 16 - Regulação da Transcrição Genética (Adaptado de Ruemmele & Garnier-Lengliné, 2012).....	62
Figura 17 - Indução da secreção de insulina por PUFAs sobre GPR40 (Adaptado de Tomita et al., 2014).....	69

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados do estudo acerca do impacto do tipo de dieta na saúde (Adaptado de Bouchard-Mercier et al., 2013).....	24
Tabela 2 - Indicação da quantidade média de ALA em produtos alimentícios (Adaptado de Barceló-Coblijn & Murphy, 2009)	36
Tabela 3 - Indicação da quantidade média de EPA+DHA em diferentes peixes (Calder & Yaqoob, 2009).....	37
Tabela 4 - Resultado do estudo de (Khandelwal et al., 2014)	44
Tabela 5 - Influência dos PUFAs sobre o CD36 (Vallvé et al., 2002)	46
Tabela 6 - Acção dos PUFAs sobre os factores de inflamação (Adaptado de Simopoulos, 2011).....	47
Tabela 7 - Acção de PUFAs sobre a expressão de genes implicados no metabolismo lipídico (Adaptado de Sampath & Ntambi, 2005).....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

AA ou ARA - *Arachidonic Acid (C20:4 ω6)* (Ácido araquidónico, (C20:4 ω6))

ALA - *Acid α- Linolenic (C18:3 ω3)* (Ácido α-linolénico, (C18:3 ω3))

ApoB - *Apolipoprotein-B* (Apolipoproteína-B)

COX - Ciclooxygenase

CRP- *C-Reactive Protein* (Proteína C Reactiva)

DHA - *Docosahexaenoic Acid (22:6 ω3)* (Ácido docosahexaenóico, (22:6 ω3))

EPA - *Eicosapentaenoic Acid, (20:5 ω3)* (Ácido eicosapentaenóico, (20:5 ω3))

FADS 1 - *Fatty Acid Desaturase gene 1* (Genes codificadores da enzima delta 5)

FADS2 - *Fatty Acid Desaturase gene 2* (Genes codificadores da enzima delta 6)

g - Grama, unidade Sistema Internacional

GM-CSF - *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (Factor de estimulação de colónias de granulócitos e macrófagos)

GPR120 - *G-protein coupled receptor 120* (Receptor de membrana acoplado a Proteína G 120)

GW9508 - Agonista da GPR120

HDL - *High Density Lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

ICAM -1 - *Intracellular Adhesion Molecule 1* (Molécula de adesão intercelular 1)

IFN-γ - Interferão gama

IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 - Interleucina-1, Interleucina-6, Interleucina-8, Interleucina - 10

IMC - Índice de Massa Corporal (Kg/m^2)

IUPAC - *International Union of Pure and Applied Chemistry* (União Internacional de Química Pura e Aplicada)

LA - *Linoleic Acid* (C18:2 ω 6) (Ácido linoleico, (C18:2 ω 6))

LT - Leucotrieno

LTB4 - Leucotrieno B4

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

LOX - Lipooxigenase

mg - Miligrama, unidade Sistema Internacional

NF- κ B - Factor de transcrição nuclear kapa B

NK - *Natural Killer*

NLRP - *NOD-like Receptor* (Família de receptores tipo NOD)

NLRP1 e NLRP3 - *NOD-like Receptor 1 e 3*

NO - Óxido nítrico

Nrf2 - *Nuclear factor erythroid-derived 2*

PD1 - Protetina D1

PG - Prostaglandina

PGI - Prostaciclina

PDGF - *Platelet-derived Growth Factor* (Factor de crescimento derivado das plaquetas)

PMN - Leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos)

PPAR - *Peroxisome Proliferator-activated Receptor* (Receptor activado pelo proliferador do peroxissoma)

PPAR- γ - *Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ* (Receptor activado pelo proliferador do peroxissoma- γ)

PUFA - *Polyunsaturated Fatty Acid* (Ácido gordo polinsaturado)

PUFAs $\omega 3$ - *Polyunsaturated Fatty Acid $\omega 3$* (Ácido gordo polinsaturado ómega-3)

PUFAs $\omega 6$ - *Polyunsaturated Fatty Acid $\omega 6$* (Ácido gordo polinsaturado ómega-6)

RvD1 - Resolvina D1

TAG - Triglicéridos

TLR-4 - *Receptor Toll-like - 4*

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor - α* (Factor de necrose tumoral - α)

VCAM-1 - *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (Molécula de adesão de células vasculares - 1)

I. Introdução

A compreensão acerca da forma como os ácidos gordos polinsaturados actuam no organismo, quer nos processos inflamatórios, quer na regulação da transcrição genética, poderá permitir a sua utilização na prevenção e na terapêutica de patologias de carácter inflamatório crónico. Esta monografia tem como intenção relacionar a influência dos ácidos gordos polinsaturados com a inflamação e com a regulação da transcrição genética.

O processo inflamatório é uma resposta de defesa do organismo a agressões externas, como as infecções provocadas por agentes microbianos, ou endógenas e tem como objectivos eliminar a causa de agressão e restaurar o dano causado (Calder, 2006, 2010), através da interacção entre diversos tipos de células (M. Zhang et al., 2014). A inflamação promove a acção de células inflamatórias no local lesado, tais como macrófagos, que eliminam os agentes patogénicos e promovem a libertação de mediadores químicos pró-inflamatórios, que são responsáveis por desencadear a inflamação. O processo inflamatório prepara o local agredido para os processos de reparação (Calder, 2006, 2010), de modo a manter a integridade do tecido e a homeostase do organismo (Jiménez-Chillarón et al., 2012).

A homeostase consiste na capacidade do organismo em manter constantes os níveis de nutrientes, pH, temperatura, entre outros (Jiménez-Chillarón et al., 2012). Em condições de descompensação, a inflamação é exacerbada através da produção excessiva de moléculas inflamatórias, o que pode tornar a inflamação crónica e, conseqüentemente, provocar patologias inflamatórias crónicas. A exacerbção da inflamação pode ser evitada através do consumo adequado de ácidos gordos polinsaturados (Calder, 2006, 2010).

Os estudos acerca dos ácidos gordos polinsaturados tiveram início nos anos 60 (Andrade & Carmo, 2006; Connor, 2000), no entanto a noção de que o seu consumo poderia ser benéfico para diminuir o risco de vir a desenvolver algumas patologias, só ocorreu nos anos 90 (Khandelwal, Kelly, Malik, Prabhakaran, & Reddy, 2014). De modo a compreender melhor as interacções entre os ácidos gordos e o organismo, é

necessário compreender a sua constituição. Os ácidos gordos polinsaturados são constituídos por uma longa cadeia principal de carbonos, ligados entre si por ligações simples e por mais do que uma dupla (Andrade & Carmo, 2006).

Os ácidos gordos polinsaturados, pertencentes às famílias, $\omega 3$ e $\omega 6$ são considerados ácidos gordos essenciais, pois não são produzidos por mamíferos, onde o homem se inclui. Deste modo, a sua obtenção faz-se através da dieta (Andrade & Carmo, 2006; Barceló-Coblijn & Murphy, 2009; Connor, 2000; J. X. Kang & Liu, 2013; Sampath & Ntambi, 2005). Estes têm um papel fundamental na estrutura e nas funções do organismo, pois fazem parte da estrutura normal das células plasmáticas, nas quais são incorporados, participam no desenvolvimento do sistema nervoso (Blanchard, Pédrone, Catheline, Rioux, & Legrand, 2013), são substratos de moléculas inflamatórias e anti-inflamatórias, que actuam na prevenção de patologias inflamatórias crónicas (Calder, 2006, 2010; Connor, 2000) e têm acção na regulação da transcrição genética (Sampath & Ntambi, 2005).

As células têm na sua constituição um elevado teor de ácidos gordos polinsaturados e, como a composição das células não é estática, a constituição celular dependerá da quantidade de ácidos gordos polinsaturados ingeridos através da dieta. Portanto, se aumentarmos a ingestão de ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$, como é o caso do EPA e do DHA, o seu teor sobrepor-se-á ao teor de ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$, na constituição celular (Andrade & Carmo, 2006; Calder, 2012).

Existe a indicação de que uma dieta equilibrada, suplementada por ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$, pode ser um factor positivo em todas as fases da vida humana, desde a sua concepção até à velhice, pois estes actuam na prevenção da ocorrência de patologias inflamatórias crónicas como a artrite reumatóide, nas patologias inflamatórias do intestino, psoríase ou lúpus (Calder, 2006, 2010; Connor, 2000; Jiménez-Chillarón et al., 2012) e podem ainda ter um papel importante na prevenção de patologias cancerígenas (Xu & Qian, 2014), devido às suas propriedades anti-inflamatórias (Calder & Yaqoob, 2009; Forman, Stampfer, & Curhan, 2009; Simopoulos, 2011). A prevalência das patologias referidas, está relacionada com o consumo excessivo de ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$ (Tang et al., 2012). Apesar deste facto, alguns compostos da família $\omega 6$ têm demonstrado acção anti-cancerígena (Xu & Qian, 2014), como é o caso do ácido γ linoleico (Tang et al., 2012).

O consumo excessivo dos ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$, referidos atrás, deriva da manutenção de um tipo de dieta denominada ocidental, a qual tem as seguintes características: consumo elevado de cereais, aos quais são adicionados óleos vegetais ricos em ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$, como o óleo de soja, ou óleo de milho (Andrade & Carmo, 2006; Connor, 2000), baixo consumo de produtos característicos de cada região geográfica e adopção do consumo de produtos típicos de outras regiões (Connor, 2000; Féart et al., 2011), ingestão elevada de alimentos processados, de carnes provenientes de gado alimentado a ração e de óleos vegetais hidrogenados (J. X. Kang & Liu, 2013), o que no conjunto resulta no consumo excessivo de calorias (Connor, 2000; Féart et al., 2011; Jiménez-Chillarón et al., 2012). Este tipo de dieta deveria ser descontinuada e deveria manter-se um tipo de dieta que consistisse no consumo elevado de ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$, através do consumo elevado de peixe, fruta e legumes e do baixo consumo de cereais, ricos em ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$ (Andrade & Carmo, 2006; Connor, 2000).

Bouchard-Mercier *et al* (2013) realizaram um estudo que consistiu na observação do impacto do tipo de dieta na saúde dos indivíduos. Estes investigadores elegeram 29 pessoas com base no seu tipo de dieta. Deram o nome de "prudent" à dieta rica em vegetais e frutas e denominaram "western" a dieta à base de um elevado consumo de produtos processados, sobremesas e doces. Os resultados obtidos pelos investigadores encontram-se representados na tabela 1.

Através da análise da tabela 1 podemos constatar que os indivíduos que mantêm uma dieta do tipo "prudent" apresentam os melhores valores nas diferentes variáveis em estudo, com a excepção do perímetro abdominal e do índice de massa corporal. O valor do índice de massa corporal nas mulheres que faziam a dieta "prudent" é o mais elevado de todos os grupos (30.94 ± 3.58), apesar disso também é este grupo de mulheres que apresenta os valores mais baixos de triglicéridos (1.09 ± 0.52), comparativamente com os outros grupos em estudo. Através da análise da tabela 1, também é possível verificar que os valores elevados das diferentes variáveis em estudo, como a insulina em jejum, que estão normalmente associados à resistência à insulina, os valores de glucose elevados, que estão normalmente relacionados com a ocorrência de diabetes, e os valores elevados da tensão arterial, que estão relacionados com o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, são característicos dos indivíduos que mantêm a dieta do tipo "Western" (Bouchard-Mercier et al., 2013).

Tabela 1- Resultados do estudo acerca do impacto do tipo de dieta na saúde (Adaptado de Bouchard-Mercier et al., 2013)

Variáveis em estudo	Dieta "Prudent" (pontuação mais alta)		Dieta "Western" (pontuação mais alta)	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher
IMC (Kg/m ²)	29.63 ± 5.56	30.94 ± 3.58	28.40 ± 3.18	29.73 ± 4.48
Perímetro abdominal (cm)	95.53 ± 12.86	91.14 ± 7.87	93.81 ± 9.27	86.60 ± 9.58
Tensão arterial (mmHg)				
Sistólica	107.86 ± 7.24	103.57 ± 8.92	113.22 ± 5.56	108.50 ± 6.12
Diastólica	68.86 ± 8.32	72.00 ± 8.79	74.89 ± 6.17	70.83 ± 8.66
Glucose em jejum	4.83 ± 0.63	4.66 ± 0.58	5.18 ± 0.41	5.42 ± 1.42
Insulina em jejum	73.29 ± 23.56	77.71 ± 31.39	100.78 ± 55.29	84.67 ± 24.31
CRP (mg/L)	2.02 ± 2.24	6.14 ± 9.90	3.02 ± 4.52	6.69 ± 11.01
Colesterol total (mmol/L)	5.08 ± 1.04	4.95 ± 1.23	5.29 ± 1.04	5.48 ± 1.58
LDL (mmol/L)	3.18 ± 0.97	2.76 ± 1.20	3.22 ± 0.92	3.01 ± 1.15
HDL (mmol/L)	1.33 ± 0.39	1.68 ± 0.39	1.27 ± 0.35	1.91 ± 0.64
Triglicéridos	1.24 ± 0.54	1.09 ± 0.52	1.79 ± 1.59	1.25 ± 0.69
ApoB (g/L)	0.94 ± 0.27	0.81 ± 0.29	0.98 ± 0.29	0.94 ± 0.33
Gorduras totais (%)	33.58 ± 5.32	30.73 ± 3.00	34.29 ± 3.02	32.13 ± 2.50
Gorduras saturadas (%)	9.77 ± 2.43	9.45 ± 2.32	11.54 ± 1.57	11.35 ± 0.81
Gorduras mono-insaturadas (%)	14.44 ± 2.53	13.04 ± 1.33	14.38 ± 1.68	12.90 ± 1.36
Gorduras poli-insaturadas (%)	6.61 ± 1.50	5.71 ± 0.69	5.72 ± 1.56	5.26 ± 0.70
Fibras totais (g)	31.50 ± 7.53	28.14 ± 6.77	26.60 ± 11.36	21.54 ± 5.77

Legenda: IMC- índice de massa corporal; LDL- Lipoproteína de baixa densidade; HDL - Lipoproteína de alta densidade; Apo B - Apolipoproteína B; CRP- proteína C reactiva

Todos os factores referidos atrás, levaram os investigadores a referirem que "a dieta prudent parece exercer um papel importante na protecção contra o desenvolvimento de patologias cardiovasculares e pelo contrário a dieta Western parece contribuir para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares e cancro do cólon" (p.1) (Bouchard-Mercier et al., 2013).

Actualmente, derivado da manutenção de uma dieta do tipo ocidental, verifica-se um rácio de consumo de ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$ e de ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$ superior a 10:1, valor considerado desequilibrado e prejudicial para a saúde (Blanchard et al., 2013; Forman et al., 2009; J. X. Kang & Liu, 2013). Este rácio e valores superiores a ele estão associados à incidência de patologias cardiovasculares, metabólicas e neuropsiquiátricas (Blanchard et al., 2013; J. X. Kang & Liu, 2013), que se devem à incapacidade do organismo metabolizar a elevada quantidade de ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$ ingeridos (J. X. Kang & Liu, 2013).

Esta incapacidade, deve-se ao facto de o genoma humano não se ter adaptado ao tipo de dieta actual e ainda estar adaptado ao tipo de dieta característica dos nossos ancestrais, durante a evolução da espécie (Sánchez-Moreno et al., 2011). O rácio de consumo de ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$ e ácidos gordos $\omega 3$ na época do paleolítico seria próximo de 1:1, o que se considera um rácio equilibrado para que haja homeostase inflamatória e, conseqüentemente, ausência de patologias inflamatórias crónicas (Alnouri, El-din, & Al-khalifa, 2014; Forman et al., 2009; J. X. Kang & Liu, 2013; Simopoulos, 2011).

Ao longo desta introdução, refere-se o quão prejudicial é o consumo em excesso de ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$ em relação ao consumo reduzido de ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$. No entanto, a carência de ambos também é prejudicial (Sampath & Ntambi, 2005) porque, como vimos anteriormente, devido à impossibilidade da sua produção por parte mamíferos, são essenciais (Andrade & Carmo, 2006; Barceló-Coblijn & Murphy, 2009; Connor, 2000; J. X. Kang & Liu, 2013; Sampath & Ntambi, 2005) e porque a sua carência provoca sintomas como pele seca, diarreia, entre outros, podendo numa situação extrema levar à morte (Sampath & Ntambi, 2005).

A sub-nutrição durante fases cruciais da vida, como a gestação, é considerada um factor de desenvolvimento de patologias crónicas na vida adulta, este facto é bastante evidente nos países em desenvolvimento (Jiménez-Chillarón et al., 2012). Durante a gestação, os

ácidos gordos polinsaturados ω 3 participam no desenvolvimento da placenta e do bebê, para o qual têm um papel bastante relevante, uma vez que promovem o desenvolvimento neuronal (Andrade & Carmo, 2006; Connor, 2000).

Deste modo torna-se evidente a necessidade do aumento do aporte de ácidos gordos polinsaturados ω 3 ao feto e ao recém-nascido. O aporte destes ácidos é conseguido através da alimentação da mãe, durante a gestação, dado que estes ácidos passam para o feto através da placenta e, após o nascimento e durante a amamentação, a ingestão de ácidos gordos polinsaturados ω 3 também está assegurada, pois eles passam para o bebê através do leite materno. Deste modo, é importante que a mãe, nestas duas fases de vida do seu bebê, aumente o aporte de ácidos gordos polinsaturados ω 3 da sua dieta (Connor, 2000).

II. Propriedade dos ácidos gordos

Os ácidos gordos são constituídos por uma cadeia longa de hidrocarbonetos, à qual se encontram ligados dois grupos moleculares distintos, cada um numa extremidade diferente. Um deles é o grupo metilo e o segundo o grupo carboxílico. Este último é reactivo, pode formar ligações com grupos álcool, como o glicerol ou o colesterol, existente nas membranas celulares e assim formar triacilglicerol ou fosfolípidos e ésteres de colesterol (Calder, 2006, 2010).

A cadeia carbonada pode conter entre 2 a 30 carbonos e as ligações entre eles podem ser duplas ou simples. Os ácidos gordos que contêm duplas ligações são denominados de ácidos gordos insaturados. Por outro lado, os ácidos gordos que têm na sua constituição duas ou mais ligações duplas são denominados ácidos gordos polinsaturados (Calder & Yaqoob, 2009; Calder, 2006, 2010).

Os ácidos gordos têm diversas funções tais como a fonte de energia (Hatanaka & Curi, 2007; Vallvé et al., 2002), através da sua oxidação que origina ATP (Hatanaka & Curi, 2007), têm função de reservatório de energia, são constituintes da bicamada fosfolipídica das células e têm acção de precursor de sinal de algumas moléculas (Sampath & Ntambi, 2005; Vallvé et al., 2002). Através da sua capacidade de alterar a expressão de genes, os ácidos gordos polinsaturados podem provocar alterações de metabolismo celular (Sampath & Ntambi, 2005) e, quando em elevada concentração, os ácidos gordos polinsaturados e os seus metabolitos podem ser citotóxicos e promover a morte celular (Vallvé et al., 2002).

2.1. Nomenclatura dos Ácidos Gordos

A nomenclatura dos ácidos gordos depende da sua constituição, nomeadamente do número de carbonos que contêm na cadeia principal, do número de duplas ligações e da posição da primeira dupla ligação, em relação à posição do grupo metilo, que é considerado o carbono ω ou carbono n (Calder & Yaqoob, 2009; Calder, 2006, 2010). Quando a posição da dupla ligação se conta a partir do grupo carboxilo, o carbono denomina-se por delta (Δ) (Mathews, Holde, & Ahern, 2000).

A estrutura geral da denominação dos ácidos gordos é a seguinte: **C n:x**. Na qual **n** consiste no número de carbonos e **x** no número de ligações duplas. Após a denominação geral, referencia-se a conformação *cis* (c), seguida da indicação Δ . Após o Δ , indicam-se as ligações duplas e qual a sua localização na cadeia carbonada (Halpern et al., 1997), tal como exemplificado na figura 1.

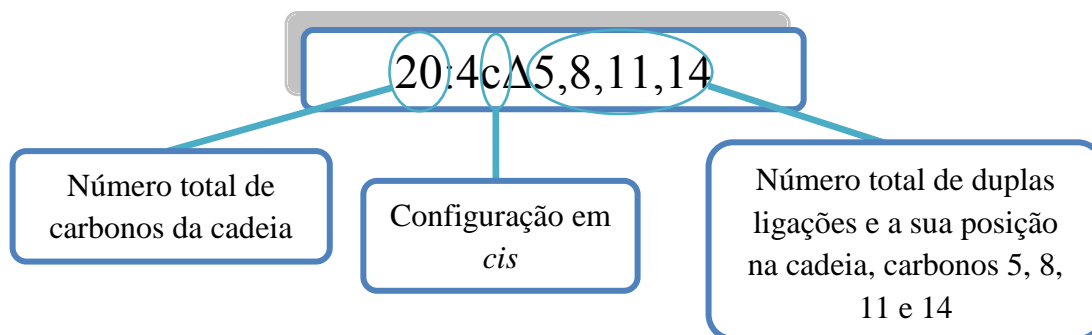


Figura 1 - Esquema da nomenclatura de ácidos gordos - Ácido Araquidónico (Halpern et al., 1997)

Existem, na cadeia carbonada, zonas susceptíveis a alteração. Os ácidos gordos cuja zona susceptível a alterações é a mesma, são considerados como pertencentes à mesma família. A determinação do nome da família de um ácido gordo corresponde à localização da última dupla ligação na cadeia carbonada (Halpern et al., 1997), como representado na figura 2.

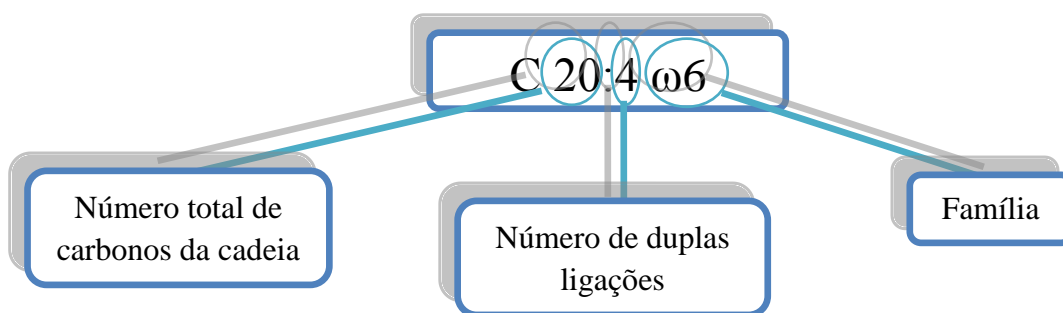


Figura 2- Esquema da nomenclatura da família de ácidos gordos $\omega 6$ - Ácido araquidónico (Halpern et al., 1997)

Portanto, quando a última dupla ligação se encontra no sexto carbono, ou seja entre os carbonos 6 e 7, a família designa-se $\omega 6$ e, no caso de a última dupla ligação se encontrar no terceiro carbono, ou seja entre os carbonos 3 e 4, a família tem a designação de $\omega 3$.

Seis e três são, respectivamente, o número de carbonos que distam do carbono metilo até à primeira dupla ligação (Andrade & Carmo, 2006; Halpern et al., 1997).

A figura 3 demonstra a estrutura dos dois ácidos gordos polinsaturados que representam cada uma das famílias. O ácido α -linolénico é considerado o representante da família de ácidos gordos polinsaturados ω 3 (Andrade & Carmo, 2006; Tomio et al., 2013) e, por sua vez, o ácido linoleico é considerado o representante da família ω 6 (Andrade & Carmo, 2006).

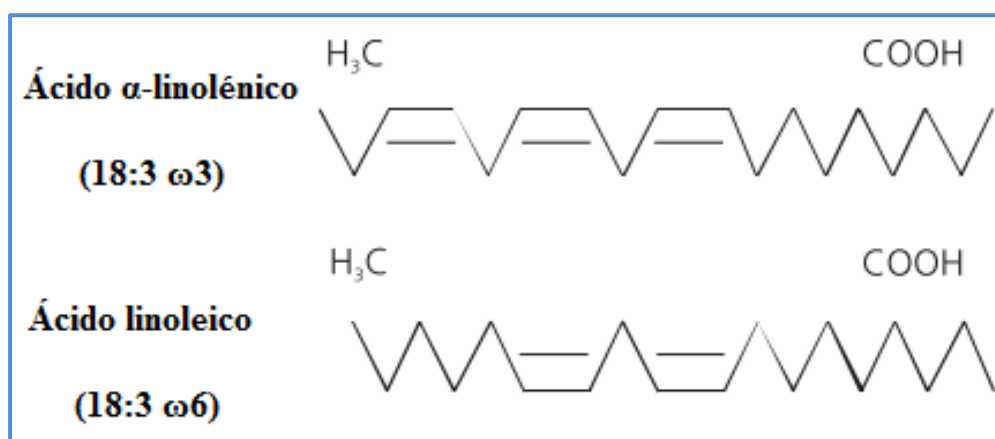


Figura 3- Representação da estrutura de PUFAs ω 3 e ω 6 (Adaptado de Garófolo & Petrilli, 2006)

2.2. Ácidos Gordos Polinsaturados

Os ácidos gordos polinsaturados ω 3 foram identificados na dieta humana durante os anos 80 (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009). O ácido gordo mais simples da família ω 3 é o ácido alfa-linolénico (C18:3 ω 3) (Calder & Yaqoob, 2009; Calder, 2006, 2010), representado na figura 3.

Os mamíferos são incapazes de sintetizar ácidos gordos polinsaturados ω 3 a partir de ω 6. No entanto, este processo ocorre em plantas, em parasitas, como é o caso do *C. elegans* (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009; Calder & Yaqoob, 2009; Calder, 2006, 2010) e em micro-organismos (Z. B. Kang et al., 2001), uma vez que estes expressam a enzima delta (Δ)-15 desaturase, o que não ocorre nos mamíferos. Desta forma, todo o aporte de ácidos gordos polinsaturados ω 3 requerido pelo organismo humano tem que advir da dieta (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009; Calder & Yaqoob, 2009; Calder, 2006, 2010). A Δ -15 desaturase tem a capacidade de adicionar duplas ligações à cadeia

carbonada entre os carbonos 3 e 4, o que lhe permite converter ácidos gordos polinsaturados $\omega 6$ em ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$ (Andrade & Carmo, 2006; Barceló-Coblijn & Murphy, 2009).

2.3. Metabolismo dos Ácidos Gordos Polinsaturados

O processo metabólico de adição de duplas ligações em ácidos gordos, existente no organismo dos mamíferos, consiste na acção das enzimas Δ -9 desaturase (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009) e das enzimas Δ -6, Δ -5 desaturase, elongase 2 e elongase 5 (Calder & Yaqoob, 2009). A enzima Δ -9 desaturase tem a capacidade de introduzir duplas ligações após o carbono 9, a contar do carbono metílico (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009), e as enzimas Δ -6 e Δ -5 desaturase e as enzimas elongase 2 e elongase 5 metabolizam os ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$, como o α -linolénico (ALA, C18:3 $\omega 3$), proveniente da dieta, em outros ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$ de cadeia mais longa, com 20 ou 22 carbonos, como o ácido docosahexanóico (DHA, C22:6 $\omega 3$) (Calder & Yaqoob, 2009), através do processo esquematizado na figura 4.

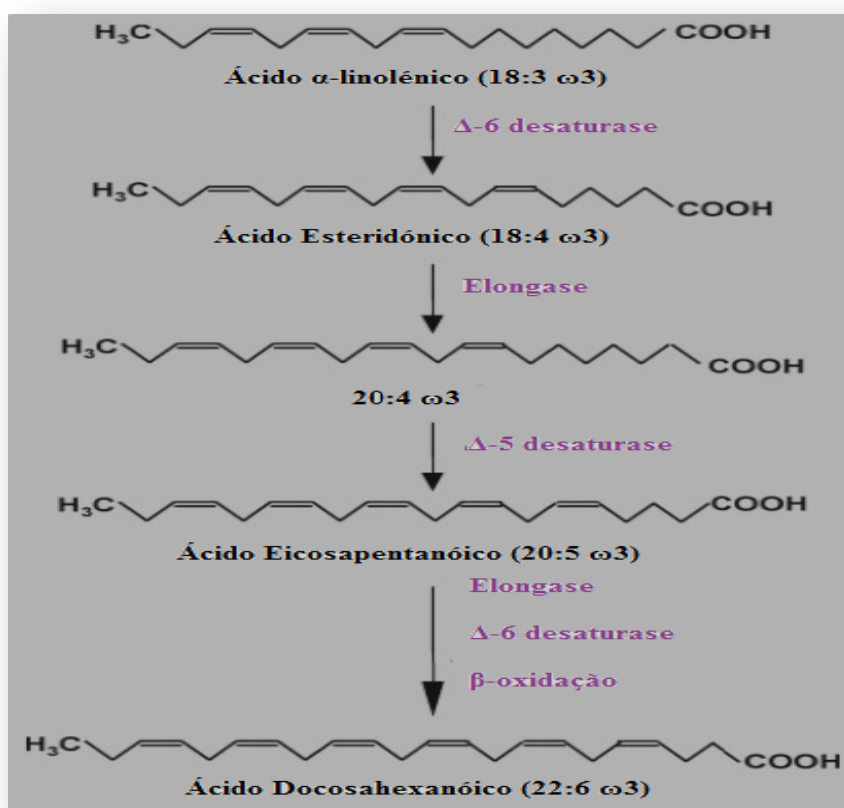


Figura 4 - Processo de conversão de Ácido α -linolénico em EPA e DHA (Calder & Yaqoob, 2009)

A figura 4 demonstra o metabolismo do ALA em DHA, que consiste numa primeira conversão do ALA (C18:3 ω 3), pela Δ 6-desaturase, em ácido esteridónico (C18:4 ω 3). Posteriormente, o ácido esteridónico (C18:4 ω 3) é sujeito a metabolização por uma elongase e dá origem ao ácido C20:4 ω 3. Este, por sua vez, é convertido em ácido eicosapentanóico (EPA, C20:5 ω 3) através da acção da enzima Δ -5 desaturase.

O EPA pode ser metabolizado por elongases, Δ -6 desaturase e β oxidação que promovem a sua converção em ácido docosahexanóico (DHA, C22:6 ω 3 (Calder & Yaqoob, 2009). O DHA consiste no ácido gordo polinsaturado mais abundante no cérebro (Connor, 2000; Orr et al., 2013; Simopoulos, 2011), retina e espermatozóides (Connor, 2000) e é considerado fundamental para o desenvolvimento da retina e dos neurónios, devido à sua acção na plasticidade sináptica e na sinaptogénese (Orr et al., 2013; Simopoulos, 2011).

A conversão de ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) ocorre no retículo endoplasmático liso, sendo o fígado o órgão onde é produzido em maior quantidade (Andrade & Carmo, 2006; Blanchard et al., 2013). A conversão de PUFAs ω 3 em outros PUFAs ω 3 de cadeia mais longa, representada na figura 4, foi confirmada através da análise do conteúdo de ácidos gordos do fígado e do plasma de ratos (Tu, Cook-Johnson, James, Muhlhäusler, & Gibson, 2010).

Tendo em conta estes dados, poder-se-ia pensar que bastaria aumentar a toma de ALA para que os níveis dos diversos PUFAs ω 3 atingissem o pico ideal para a saúde. No entanto, verifica-se que a conversão do ALA não depende da dose ingerida, que a conversão de ALA em EPA e DPA é baixa e que a realização de todo o processo de metabolização até chegar ao DHA tem baixos resultados (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009; Calder & Yaqoob, 2009; Tu et al., 2010), pois, como referido por Blanchard et al "estima-se que apenas 0,05% do ALA seja convertido em DHA em humanos" (p.388) (2013). Pelas razões expostas, podemos afirmar que os valores de PUFAs ω 3, com impacto benéfico para a saúde, não se tornam elevados apenas com o aumento do consumo de ALA (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009; Calder & Yaqoob, 2009; Tu et al., 2010).

Os ácidos gordos são metabolizados em diferentes órgãos (Blanchard et al., 2013) e tanto os PUFAs ω 3 como os ω 6 utilizam as mesmas enzimas de metabolização, as Δ -5 e Δ -6 desaturases, como representado na figura 5, o que obriga a uma competição entre

eles por essas enzimas (Barceló-Coblijn & Murphy, 2009; Blanchard et al., 2013; Tu et al., 2010). No entanto, ao contrário de outros órgãos, tanto o cérebro como o coração, têm a necessidade de obter PUFAs $\omega 3$, através da circulação sanguínea (Blanchard et al., 2013).

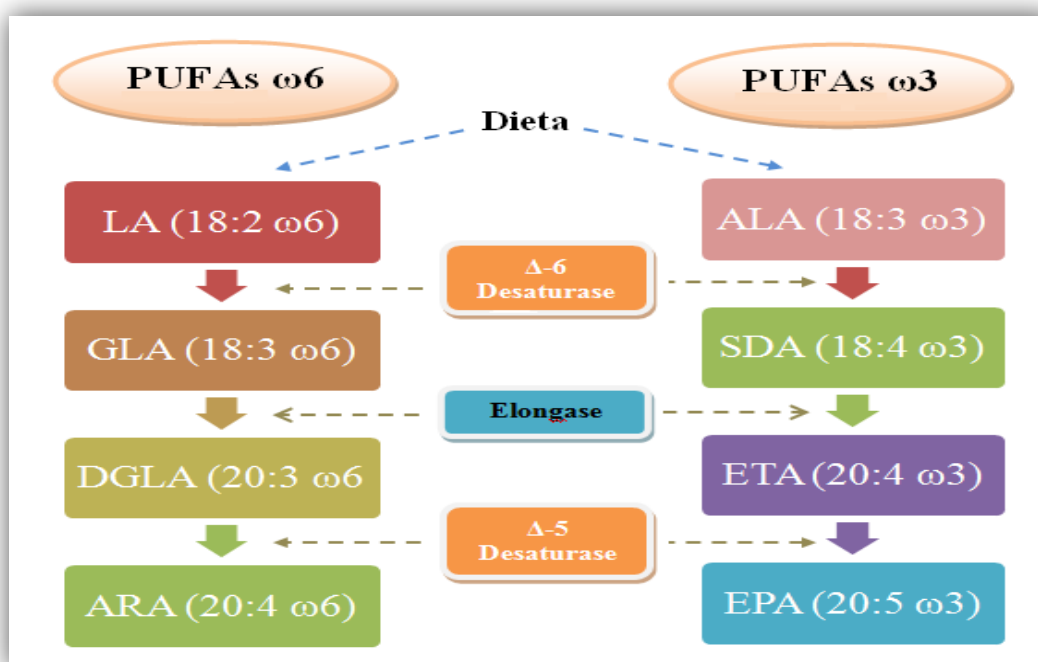


Figura 5- Esquema do metabolismo dos PUFAs $\omega 6$ e $\omega 3$ (Adaptado de J. X. Kang & Liu, 2013)

O processo da conversão de PUFAs $\omega 3$ a partir de ALA envolve uma fase limitante, a utilização da enzima Δ -6 desaturase (Andrade & Carmo, 2006; Blanchard et al., 2013; Pender-cudlip et al., 2013), que condiciona o rácio de consumo ideal de PUFAs $\omega 3$ e $\omega 6$, por via da dieta (Blanchard et al., 2013).

Tendo em conta a relação de competição entre as enzimas, Tu *et al* (2010) referem "a possibilidade de haver uma gestão da expressão dos genes precursores das enzimas Δ -5 e Δ -6 desaturases" (p.61), que são os FADS1 e FADS2, respectivamente. Ou seja, Tu *et al* referem que "no caso de haver um baixo consumo de PUFAs a expressão dos genes FADS1 e FADS2 aumenta, de modo a garantir que, mesmo em baixo número, os PUFAs são metabolizados para terem função" (p.61) (2010).

Deste modo, quando se produzem metabolitos de PUFAs ω_3 , obter-se-ão factores inflamatórios muito menos potentes que os produzidos por PUFAs ω_6 . Por essa razão, os metabolitos de ALA são considerados essencialmente anti-inflamatórios, enquanto os metabolitos de ARA, devido ao facto de terem função inflamatória elevada, são considerados essencialmente inflamatórios (Calder, 2012; Khandelwal et al., 2014).

2.4. Síntese e Acção de Eicosanóides

Para além do metabolismo de PUFAs por enzimas desaturases e elongases, os PUFAs ω_6 , como o ácido araquidónico (ARA), e os PUFAs ω_3 , como o EPA e o DHA, são metabolizados por enzimas COX, LOX e Cyp 450 e dão origem a eicosanóides (Calder, 2006, 2010, 2012; J. X. Kang & Liu, 2013), tal como esquematizado na figura 6.

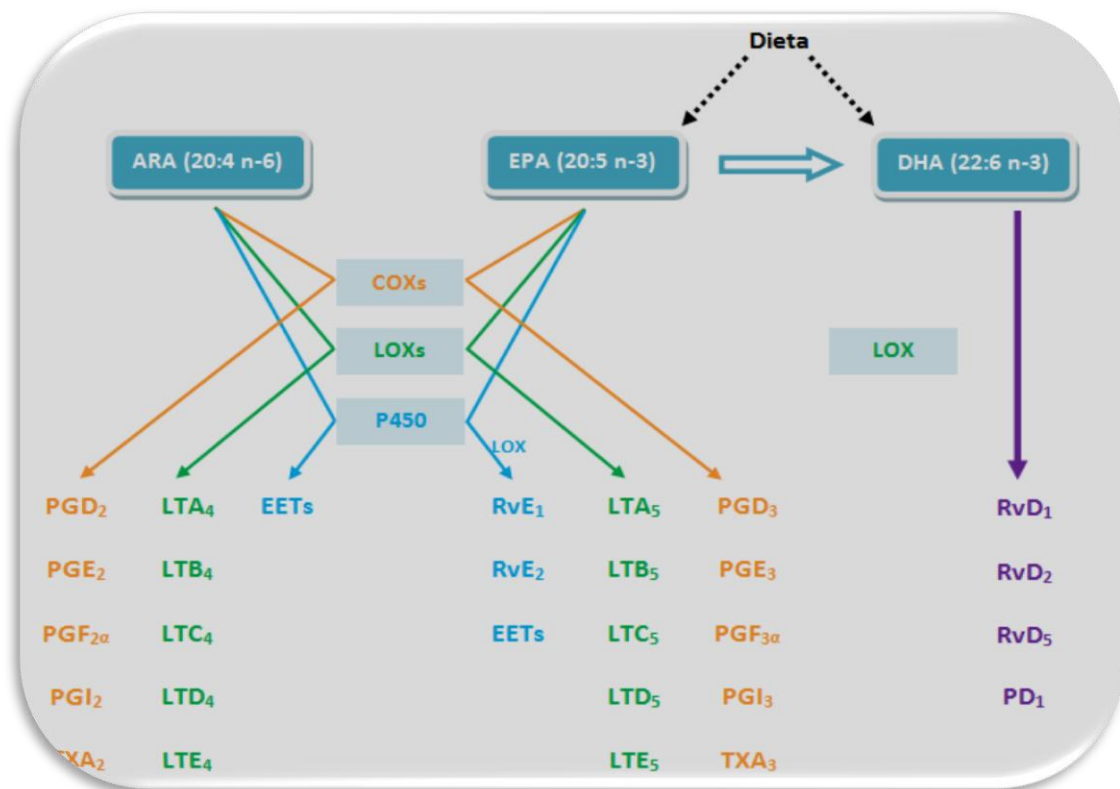


Figura 6- Metabolismo de PUFAs 3 e 6 na produção de eicosanóides (Adaptado de Kang & Liu, 2013)

Através da análise da figura 7, podemos verificar que ao ser metabolizado pela COX, o ARA origina prostaglandinas D (PGD), prostaglandinas E (PGE), prostaciclina (PGI) e tromboxano A (TXA) de série 2 (J. X. Kang & Liu, 2013; Xiao et al., 2012). Por outro lado, quando metabolizado pela enzima LOX, o ARA, origina leucotrieno A (LTA), leucotrieno B (LTB), leucotrieno C (LTC), leucotrieno D (LTD) e leucotrieno E (LTE)

de série 4. Ao passo que se for metabolizado pela enzima Cyp 450 dá-se a produção de ácido epoxieicosatrienóico (EETs) (J. X. Kang & Liu, 2013).

A metabolização do EPA por diferentes enzimas também origina diferentes eicosanóides. Portanto, quando metabolizado pela COX, o EPA origina PGD, PGE, PGI e TXA de série 3 e PGDF-3 α ; se sofrer metabolização pela LOX, dá-se a formação de LTA, LTB, LTC, LTD e LTE de série 5; e se o EPA for metabolizado pela Cyp 450 origina a resolvina E de série 1 (RVE1), a resolvina E de série 2 (RVE2) e o ácido epoxieicosatrienóico (EETs) (J. X. Kang & Liu, 2013).

A produção de eicosanóides por parte do DHA dá-se por intermédio da LOX, que origina a resolvina D de série 1 (RVD1), a resolvina D de série 2 (RVD2), a resolvina D de série 5 (RVD5) e Protectina D1 (PD1) (J. X. Kang & Liu, 2013).

Os eicosanóides são moléculas pró-inflamatórias, como é exemplo a PGE2, e em moléculas anti-inflamatórias, como a PGE1, que interferem directamente na realização do processo inflamatório (J. X. Kang & Liu, 2013), pois são mediadores da inflamação (Calder, 2006, 2010; Khandelwal et al., 2014) e da resposta imunitária (Khandelwal et al., 2014).

A PGE2, produzida nos monócitos (Calder, 2010), tanto pode ter acção anti-inflamatória, como inflamatória, conforme induza a produção de moléculas anti-inflamatórias, como é o caso das lipoxinas, ou a produção de moléculas inflamatórias, como é o caso da IL-6 (Calder, 2006, 2010, 2012).

Através da análise dos produtos da metabolização dos PUFAs, verifica-se que os PUFAs ω 6 têm efeito maioritariamente inflamatório, devido à sua elevada conversão em moléculas inflamatórias e, pelo contrário, os PUFAs ω 3 têm efeito maioritariamente anti-inflamatório, através da sua elevada metabolização em moléculas anti-inflamatórias e de resolução da inflamação, como as protectinas e as resolvinas (Calder, 2006, 2012).

2.5. Síntese e Função de Resolvinas e Protetinas

As resolvinas e as protetinas são mediadores lipídicos que têm capacidade anti-inflamatória. As resolvinas de série E e de série D são produzidas por acção da COX e da LOX, usando como substrato o EPA e o DHA, respectivamente (Calder, 2006, 2012), como representado na figura 7. A Resolvinas E1, por exemplo, é produzida em indivíduos saudáveis mas a sua produção aumenta na presença de ácido acetilsalicílico (Simopoulos, 2011), que é um inibidor da molécula inflamatória COX2 (Calder, 2006, 2010), ou na presença de EPA, que consiste no seu precursor (Simopoulos, 2011).

Algumas das acções anti-inflamatórias destas moléculas são a inibição da migração transendotelial de neutrófilos e a inibição da produção de TNF α , de IL-1 β (Calder, 2006, 2012; Simopoulos, 2011) e do factor nuclear kB (FN-kB) (Simopoulos, 2011).

Devido ao facto de a presença de DHA ser sinónimo de capacidade anti-inflamatória, Orr *et al* (2013) realizaram um estudo que permitiu identificar a presença no cérebro das 14-HDA e da resolvinas D série 5 (RvD5), factores de elevada capacidade anti-inflamatória.

Tendo em conta a importância destas moléculas na manutenção da homeostase e na protecção de um órgão tão importante quanto o cérebro, é necessário garantir o consumo de valores equilibrados de DHA através da dieta ou de suplementos alimentares (Orr *et al.*, 2013).

III. Ácidos gordos na dieta Humana

3.1. Fontes de Ácidos Gordos Polinsaturados nos Alimentos

Existem na natureza diferentes fontes de PUFAs ω_3 , que podem ser consumidas de modo a retirar maior benefício da sua absorção. Assim sendo, mesmo as pessoas que tenham diferentes limitações alimentares, ou que não gostem de algumas dessas fontes, podem sempre optar por outras que lhes agradem mais (Calder & Yaqoob, 2009). Na tabela 2, apresentada de seguida, encontram-se listados alguns dos alimentos que constituem fonte de ALA, sendo também apresentada a quantidade em percentagem.

Tabela 2- Indicação da quantidade média de ALA em produtos alimentícios (Adaptado de Barceló-Coblijn & Murphy, 2009)

Produto	Gramas de ALA/ 100 g de produto
Linhaça	22.8
Chia	17.6
Nozes	9.1
Óleo de linhaça	53.3
Óleo de canola	9.1
Óleo de soja	6.8

Podem salientar-se algumas fontes de PUFAs ω_3 : peixes, como o salmão, a truta, a cavala, a sardinha (Andrade & Carmo, 2006; Calder & Yaqoob, 2009), o bacalhau (Calder & Yaqoob, 2009), entre outros; as sementes de linhaça (Andrade & Carmo, 2006; Calder & Yaqoob, 2009) e de chia (Calder & Yaqoob, 2009), os vegetais de folha escura como a alface e os frutos secos (Calder & Yaqoob, 2009), como as avelãs, e também as algas (Andrade & Carmo, 2006; J. X. Kang & Liu, 2013).

Os peixes são a fonte alimentar que maior quantidade, variedade e diferentes proporções de PUFAs contêm, porém o teor de PUFAs constituinte dos peixes depende da sua espécie e vários outros factores, como a temperatura da água onde habita e as suas

fontes de alimento, que aumenta, no caso da dieta do peixe ser rica em fitoplâncton (Calder & Yaqoob, 2009).

Segundo Calder & Yaqoob, os peixes podem ser considerados "peixes magros, se contiverem a maior percentagem de PUFAs no fígado, ou peixes gordos, caso contenham maior percentagem de PUFAs na sua carne" (p.267). O que permite concluir que o peixe gordo é uma fonte de ácidos gordos superior, em relação ao peixe magro (Calder & Yaqoob, 2009). As quantidades, em gramas, de EPA + DHA existente no bacalhau, salmão e cavala estão referidas na tabela 3.

Tabela 3- Indicação da quantidade média de EPA+DHA em diferentes peixes (Calder & Yaqoob, 2009)

Peixe	Porção de EPA+DHA (gramas)
Bacalhau (peixe magro)	0,3
Salmão (peixe gordo)	1,5
Cavala (peixe gordo)	3,0

Os peixes, para além de fonte de PUFAs, são também fonte de vitaminas lipossolúveis A e D, que são fortes antioxidantes e cuja acção permite a disponibilidade de PUFAs ω 3 de cadeia longa para conversão em PUFAs ω 3 de cadeia ainda mais longa, que contribuem para o bom funcionamento do organismo (Calder & Yaqoob, 2009). Este facto evidencia a necessidade da ingestão de antioxidantes em conjunto com a ingestão de PUFAs, o que é conseguido através de uma dieta do tipo da dieta Mediterrânica (Féart et al., 2011).

3.2. Dieta Mediterrânica

A dieta Mediterrânica consiste nas características do tipo de dieta dos povos que vivem em países banhados pelo Mar Mediterrâneo, que consistem no consumo elevado de legumes, frutas e peixe, baixo consumo de carne e cereais, moderado consumo de vinho e a utilização do azeite como principal gordura (Féart et al., 2011; “Fundación Mediterránea,” 2010), de acordo com as porções indicadas na figura 7.

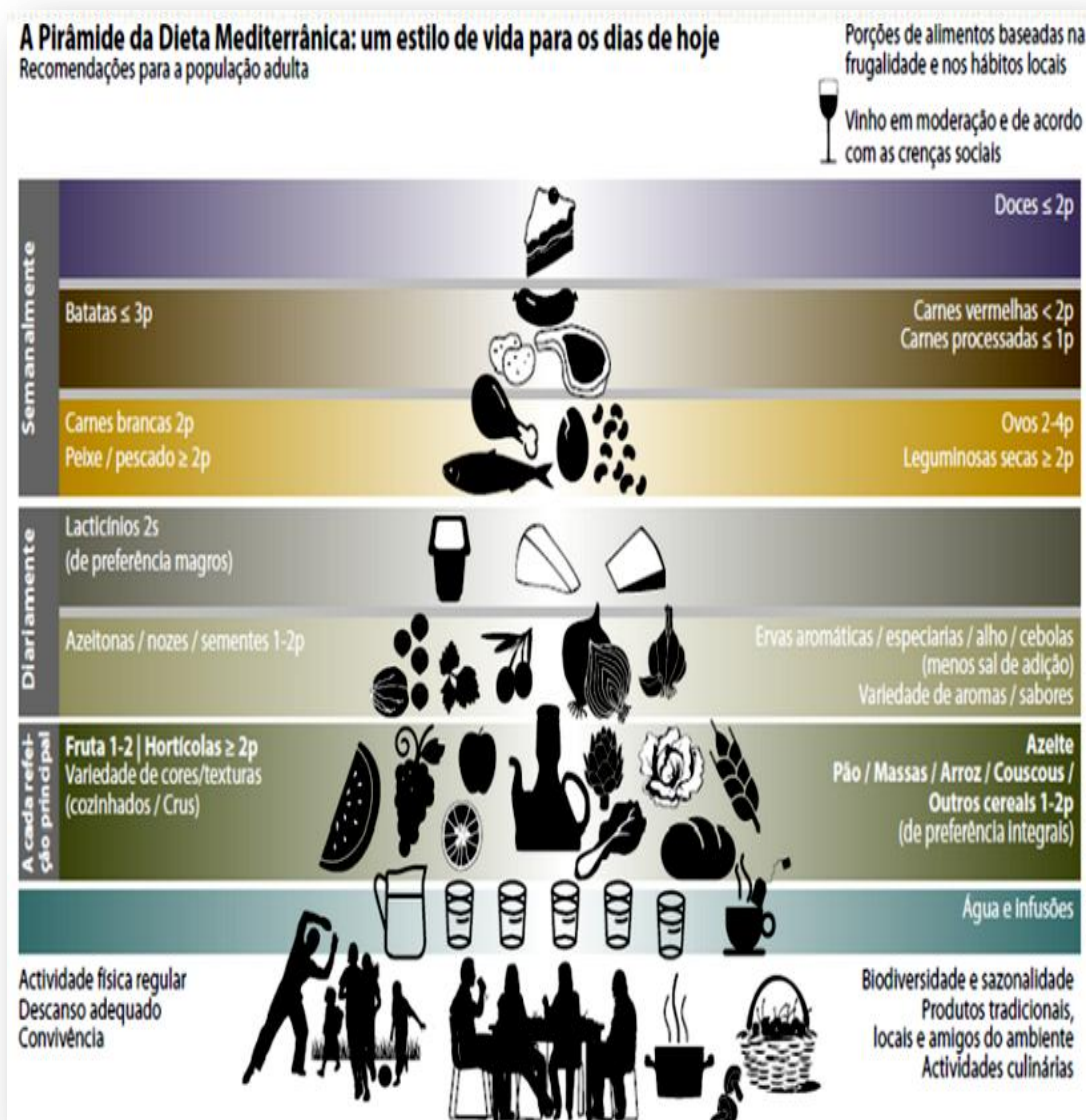


Figura 7- Pirâmide da Dieta Mediterrânica (Adaptado de “Plataforma contra a obesidade,” 2010)

A Pirâmide da dieta Mediterrânica demonstra quais ou grupos de alimentos cuja recomendação é elevada, através da sua disposição na base da pirâmide, por outro lado, coloca no topo os alimentos que devem ser consumidos em menor quantidade (“Fundación Mediterránea,” 2010).

Como referido anteriormente, uma alimentação rica em PUFAs $\omega 3$ deve ser suplementada com antioxidantes. No entanto, neste tipo de dieta, a suplementação não é necessária, uma vez que o consumo de elevadas quantidades de legumes e frutas confere

o aporte de antioxidantes necessário à diminuição da oxidação dos PUFAs ω 3. Este tipo de dieta garante o consumo elevado de PUFAs ω 3, de folato, vitaminas, carotenóides e flavonóides, o que, conseqüentemente, confere diversas vantagens ao nível da saúde (Féart et al., 2011), como a diminuição do risco de desenvolver patologias cardiovasculares (Féart et al., 2011; Sánchez-Moreno et al., 2011), doenças cancerígenas, diminui o risco de desenvolver Alzheimer e reduz o declínio cognitivo (Féart et al., 2011).

3.3. Suplementos de Ácidos Gordos

Segundo o Decreto-lei nº 136/2003 de 28 de Junho, é considerado suplemento alimentar toda substância que englobe as seguintes características:

- Ser alimento;
- Destinar-se a complementar ou suplementar um regime alimentar normal;
- Ser uma fonte concentrada de substância com efeito nutricional ou fisiológico;
- Substância encontra-se em mistura ou isolada;
- Estar doseada;
- Pode ser apresentada em diversas formas farmacêuticas, como os comprimidos, cápsulas ou pastilhas;
- Destinar-se à toma de concentração reduzida

Segundo o *DL 136/2003* "os suplementos alimentares podem conter: vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, plantas e extractos de plantas" (p.3725), o que significa que podemos confirmar o enquadramento dos PUFAs ω 3 nos suplementos alimentares.

A suplementação da alimentação com PUFAs ω 3 mostrou-se eficaz, por exemplo, na redução dos factores de inflamação, o que não se verifica aquando da suplementação apenas com ALA e, verifica-se também que os efeitos da suplementação com PUFAs ω 3 são potenciados se se diminuir do consumo de PUFAs ω 6 (Calder, 2006).

Através da realização de um estudo com diferentes grupos de ratos sujeitos à mesma dieta, mas com suplementação diferente, ou seja, em que um grupo teve a sua dieta suplementada com ALA e o outro uma dieta suplementada com LA, Blanchard *et al*

verificaram que "a produção das enzimas Δ -6 e Δ -5 desaturases aumentou na dieta suplementada com ALA mas não na dieta com LA" (p.386) (2013). Estes autores concluíram que "uma dieta suplementada de forma moderada com ALA promove o aumento significativo de EPA e DPA no sangue, fígado, cérebro e coração. Por outro lado, a suplementação com LA leva à diminuição de DHA de forma geral, à exceção do cérebro" (p.387) (2013). O facto de haver manutenção da quantidade de DHA no cérebro levou a que Blanchard *et al* (2013) sugerissem que "existe acumulação preferencial de DHA em determinados órgãos, como é o caso do cérebro" (p.387).

As cápsulas de ácidos gordos, contêm geralmente 1 grama de óleo de peixe, sendo a fracção de PUFAs ω 3 de 30%. Deste modo, em 1 grama de óleo de peixe existem 0,3 gramas de PUFAs ω 3, sendo esta a mesma quantidade fornecida, no mínimo, por uma refeição de peixe magro (bacalhau). No entanto, também existem cápsulas no mercado com maior teor de ácidos gordos ω 3 do que o contido nos peixes (Calder & Yaqoob, 2009) e são normalmente constituídas por triglicéridos (TAG), ácido palmitíco, ácido pantoténico (C16:1 ω 7), ARA (C20:4 ω 6) e fosfolípidos. O seu consumo diário pode ser a alternativa para os indivíduos que não comem peixe e/ou têm uma alimentação muito ocidentalizada (Calder & Yaqoob, 2009).

Os suplementos de PUFAs ω 3 podem ser uma mais-valia no caso das patologias inflamatórias em geral, mas podem revelar-se importantes no combate a patologias neuro-inflamatórias em particular, pois o aumento de DHA no cérebro tem-se mostrado essencial no combate à diminuição de moléculas pró-inflamatórias, que tem assim um papel indirecto, porém essencial, na prevenção e combate à neuro-inflamação (Orr et al., 2013) e às patologias que lhe estão associadas, como parece ser o caso da demência (Féart et al., 2011).

IV. Ácidos Gordos Polinsaturados e Inflamação

4.1. Inflamação

O processo inflamatório é parte integrante da resposta imunitária inata (Calder, 2010; Hatanaka & Curi, 2007) e consiste num processo de defesa do organismo contra agressões externas e endógenas. Este processo deve ser sequencial e organizado de modo a que a reparação seja eficaz e rápida e não deve provocar exacerbações que possam levar à patologia inflamatória crónica (Calder, 2010). As características da inflamação são: rubor, dor, edema, produção de calor e perda de função (Calder, 2010; Hatanaka & Curi, 2007). A figura 8 contém uma representação dessas características.

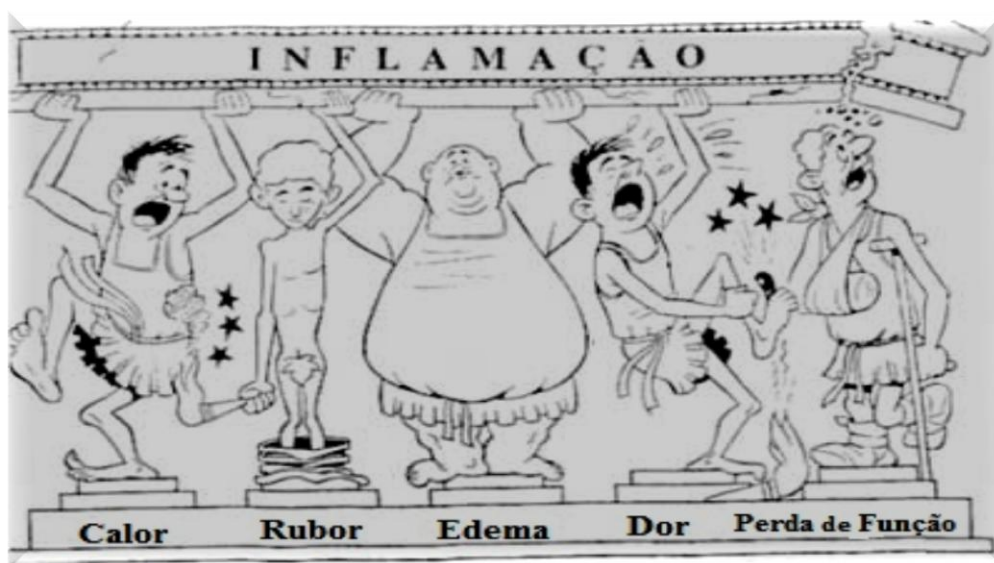


Figura 8- Características da Inflamação (Adaptado Damiani, n.d.)

Os vasos sanguíneos, como demonstrado na figura 9, podem ser sujeitos aos processos inflamatórios que provocam as alterações referidas anteriormente e que estão representadas na figura 8. Os sintomas da inflamação, que ocorrem nos vasos sanguíneos são devidos às alterações que ocorrem durante o processo inflamatório, uma vez que nestes há um aumento de aporte sanguíneo e aumento da permeabilidade, para que a diapedese de macromoléculas pró-inflamatórias, como os anticorpos, seja possível

(Calder, 2010; Hatanaka & Curi, 2007). Este processo encontra-se representado na figura 10 pelo número 3.

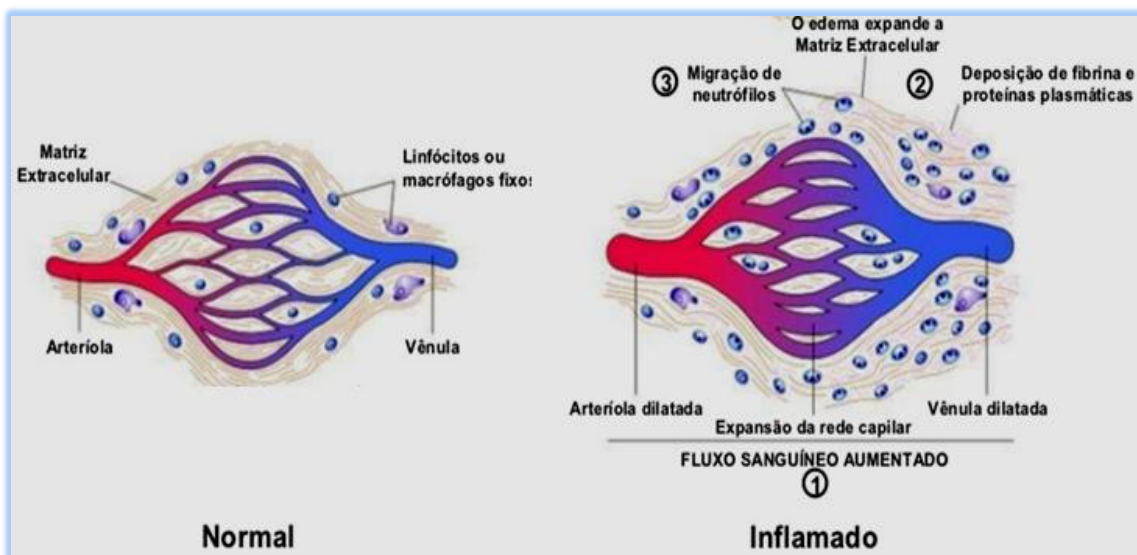


Figura 9 - Esquema de comparação entre um vaso normal e um vaso quando inflamado (Adaptado de (Fortes, 2013))

A vermelhidão assim como a produção de calor ocorrem devido ao aumento de fluxo sanguíneo no local, que se deve à vasodilatação, representada na figura 10 pelo número 1. A vasodilatação é causada pelos mediadores químicos libertados por moléculas inflamatórias, enquanto que o edema corresponde ao extravasamento de plasma para o exterior dos vasos devido à maior permeabilidade dos mesmos (Hatanaka & Curi, 2007), como representado na figura 11.

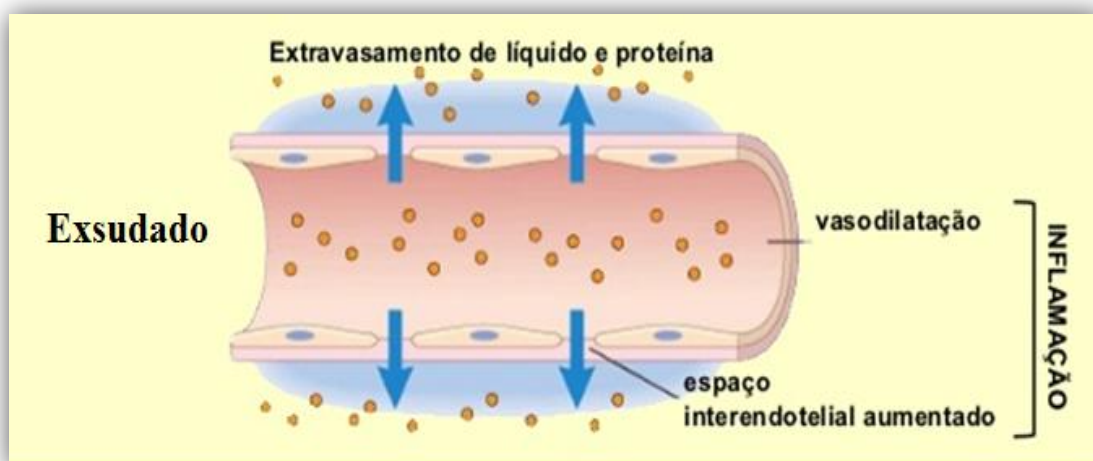


Figura 10- Edema (Adaptado de Fortes, 2013)

Após a lesão, as plaquetas existentes no local produzem elevada quantidade do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) que atrai células pró-inflamatórias ao local (Hatanaka & Curi, 2007). As primeiras células a chegar ao local lesado são as células implicadas na eliminação do patógeno, na eliminação de detritos e na reparação tecidual (Calder, 2006, 2012), sendo os macrófagos atraídos ao local de inflamação por intermédio de proteínas atractoras de macrófagos (MCP-1). Estes para além de terem acção inflamatória, têm acção fagocitária, que potencia a imunidade durante a inflamação aguda e têm um papel importante na imunidade adquirida devido à capacidade que demonstram de apresentação de antígenos (Hatanaka & Curi, 2007).

Os monócitos e os macrófagos promovem a inflamação pois induzem a produção de moléculas inflamatórias, como o TNF- α , a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-8 (IL-8), a PGE2 e o óxido nítrico (Calder, 2006, 2012) que têm a função de despoletar a cascata de mediadores inflamatórios (Calder, 2006) que influencia a activação de células endoteliais e a expressão de moléculas de adesão, que promovem a chegada ao local de maior número de moléculas fagocitárias. A infiltração de neutrófilos no local revela-se muito importante na eliminação do patógeno, pois são fonte de proteases e espécies reactivas de oxigénio que têm actividade microbicida e inflamatória (Hatanaka & Curi, 2007).

De forma a que o processo inflamatório de defesa do organismo não se prolongue no tempo sem controlo e cause, conseqüentemente, doenças inflamatórias crónicas, é necessário que o próprio organismo se muna de vias de sinalização e mecanismos de acção que regulem a intensidade da inflamação e a mantenham dentro dos níveis ideais de acção, de modo a que ocorra apenas reparação dos tecidos e manutenção da integridade do organismo, sem prejuízos para a homeostase e para a integridade do organismo. O organismo possui um mecanismo de compensação e limitação da inflamação, o processo de auto-regulação ou *feedback* negativo, que consiste na produção de citocinas anti-inflamatórias, que inibem o processo de produção de citocinas pró-inflamatórias (Calder, 2012).

Apesar do organismo ter um mecanismo de controlo da inflamação, durante este processo existem uma série de factores que estão menos disponíveis para ter acção, que são os antioxidantes, os quais têm acção na resolução da inflamação através de uma

série de acções, tais como: a diminuição do impacto das espécies reactivas de oxigénio; a regulação da transcrição de factores que controlam as funções das células inflamatórias e a sua acção na regulação da produção de citocinas e prostaglandinas. Tal como os anti-oxidantes, também os ácidos gordos polinsaturados $\omega 3$ têm acção na resolução da inflamação (Singh-Dang, Walker, Ford, & Valentine, 2014).

4.2. Acção dos Ácidos Gordos Polinsaturados na Inflamação

Os PUFAs actuam no organismo através de diferentes mecanismos de acção que têm influência nas membranas celulares, nas quais influenciam a fluidez de membrana, a actividade de canais iónico (Calder, 2010, 2012; Duplus, Glorian, & Forest, 2000), a formação da dupla camada lipídica (Calder, 2010, 2012), a sinalização celular, como a sinalização do cálcio (Hatanaka & Curi, 2007) e também têm interferência na regulação da expressão de genes (Calder, 2010, 2012).

Khandelwal *et al* realizaram um estudo no qual utilizaram duas fontes diferentes de PUFAs $\omega 6$, a manteiga e o óleo de girassol de modo a verificar qual seria o seu efeito nos factores da inflamação e por conseguinte na inflamação. Na tabela, 4 estão indicados os resultados do estudo e, através da análise da mesma podemos verificar que o grupo que consumiu manteiga obteve o aumento da IL-6, a manutenção dos valores da IL-8 e do TNF- α e, no caso do grupo que consumiu óleo de girassol, verificou-se a diminuição da IL-6 e do TNF- α , mas a manutenção dos valores da IL-8 (2014).

Tabela 4- Resultado do estudo de (Khandelwal et al., 2014)

Factores inflamatórios	Manteiga	Óleo de girassol
IL-6	>	<
IL-8	=	=
TNF- α	=	<

Legenda: IL-6 - Interleucina-6; IL-8 - Interleucina-8; TNF- α - Factor de necrose

Através deste estudo podemos confirmar a acção pró-inflamatória acentuada dos PUFAs ω_6 , mas também se verifica que estes podem ter alguma acção anti-inflamatória, uma vez que podem contribuir, para a diminuição do TNF- α e para a manutenção do valor da IL-8 (Khandelwal et al., 2014).

O aumento do consumo de PUFAs ω_3 , como EPA e DHA, por via de óleo de peixe, ou por via de suplementos alimentares, confere o aumento expressivo da incorporação destes nos fosfolípidos de células inflamatórias. Uma vez que a incorporação ocorre por competição entre os diferentes ácidos gordos, o aumento da quantidade de PUFAs ω_3 em relação à quantidade de PUFAs ω_6 disponível promove a menor expressão nas células inflamatórias de PUFAs ω_6 e assim a menor produção de factores inflamatórios (Calder, 2006).

O aumento do consumo de EPA, que como referido anteriormente, leva à produção de eicosanóides com baixa acção inflamatória, tem também a capacidade de induzir a diminuição da quimiotaxia de leucócitos e a diminuição da produção de espécies reactivas de oxigénio que se manifesta na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e na diminuição da expressão de moléculas de adesão (Calder, 2006) como esquematizada na figura 11.

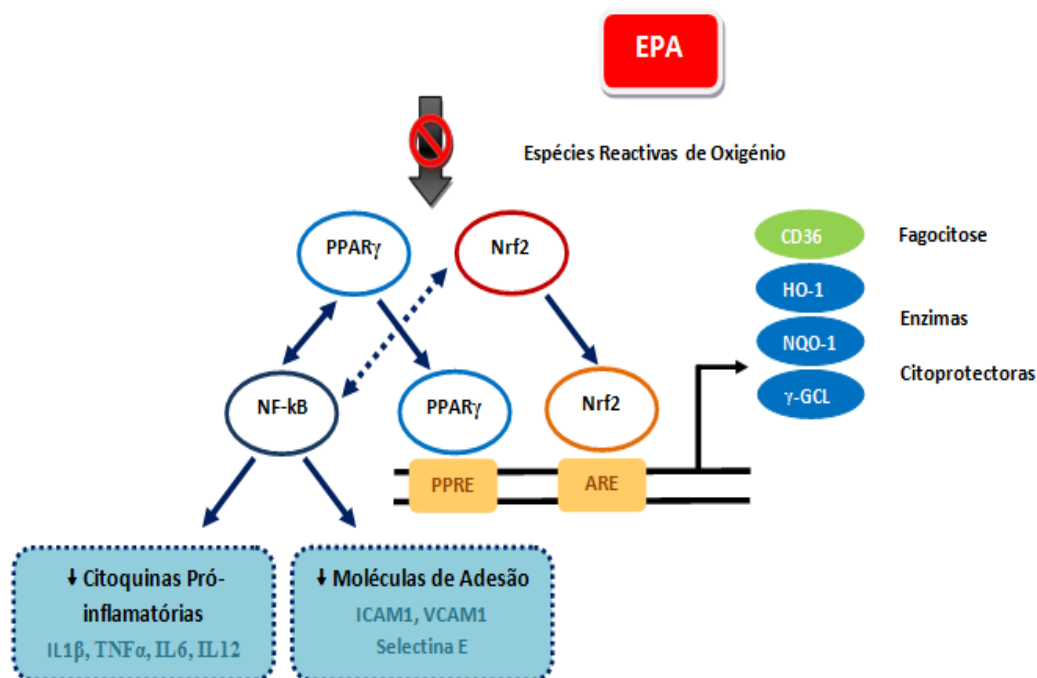


Figura 11- Acção do EPA sobre espécies reactivas de oxigénio (Adaptado de Torres, 2012)

Legenda: EPA- Ácido Eicosapentanóico; PPAR γ - Receptor γ activado pelo proliferador do peroxissoma; NQO-1 - Quinina oxido-redutase-1; γ -GCL- γ -glutamato cisteína ligase; ARE- *antioxidant response element*; PPRE- PPAR - response elements; Nrf2- *nuclear factor erythroid-derived 2*

Os PUFAs ω_3 , têm a capacidade de promover a expressão de CD36 através da activação do PPAR- γ , como se pode verificar na figura 11. O CD36 é uma glicoproteína expressa em diversas células e tecidos, que parece ter diversas funções relacionadas com o transporte de PUFAs, com a ligação a lipoproteínas e estar relacionado com o metabolismo de ácidos gordos e lipoproteínas. Esta glicoproteína é influenciada por uma série de factores que induzem ou impedem a sua expressão em macrófagos, tal como referido na tabela 5. Segundo Vallvé et al, "a ausência da CD36 está relacionada com a resistência a insulina" (p.46), ao passo que a indução da sua expressão parece ter efeito benéfico na saúde (Vallvé et al., 2002).

Tabela 5- Influência dos PUFAs sobre o CD36 (Vallvé et al., 2002)

CD	IL-4	M-CSF	LDL	Colesterol	PPAR- γ	Efluxo de Colesterol	INT- γ	TGF- β 1	TGF- β 2
36	+	+	+	+	+	-	-	-	-

Legenda: IL-4- Interleucina 4; M-CSF- Factor de estimulação de colónias de macrófagos; LDL- Lipoproteína de baixa densidade; PPAR- γ - Receptor- γ activado pelo proliferador do peroxissoma; INT- γ - Interleucina γ ; TGF- β 1 e β 2- *Transforming growth factor β 1* e β 2

A homeostase da inflamação por parte dos PUFAs ω_3 deve-se às suas acções ao nível da imunidade, na inibição da vasoconstrição e da agregação plaquetária (Andrade & Carmo, 2006), que lhes confere propriedades anti-trombóticas (Blanchard et al., 2013) e cujos efeitos sobre a inflamação estão representados na tabela 6.

Através da análise da tabela 6, podemos verificar que os PUFAs ω_3 têm acção na inflamação através da diminuição da agregação plaquetária, da quimioatração de macrófagos, da inibição das espécies reactivas de oxigénio e através do aumento da acção da RvE1, da RvE2, da RvD1, da RvD2 e da PPAR. As resolvinas e a PPAR têm propriedades anti-inflamatórias, o que lhes confere capacidade na resolução da inflamação (Simopoulos, 2011)

Tabela 6- Acção dos PUFAs sobre os factores de inflamação (Adaptado de Simopoulos, 2011)

Factor	Função	Efeito dos PUFAs ω3
Ácido araquidónico (ARA)	Precursor de eicosanóides, agregante plaquetar, promotor da acção de macrófagos	↓
Tromboxano A2 (TXA2)	Agregante plaquetar, vasoconstrição, aumento do teor de cálcio intracelular	↓
Leucotrieno B4 (LTB4)	Quimioattractor de neutrófilos, aumento do teor de cálcio intracelular	↓
PDGF	Quimioattractor e mitogénico no músculo liso e macrófagos	↓
Espécies reactivas de oxigénio	Dano celular, captação de LDL e estimulação do metabolismo do ARA	↓
IL-1, TNF	Formação de espécies reactivas de oxigénio por neutrófilos, proliferação de linfócitos, expressam moléculas intracelulares de adesão 1 em células endoteliais e inibem activação do plasminogénio	↓
Interleucina 6 (IL-6)	Síntese de proteínas envolvidas na fase aguda da inflamação: proteína C-reativa, serum amilóide A, fibrinogénio, α 1-quimiotripsina e haptoglobina	↓
Resovina E1-E2	Acção anti-inflamatória na resolução da inflamação	↑
Resolvina D1-D2	Acção anti-inflamatória na resolução da inflamação	↑
Neuroprotectina	Protecção do cérebro, função importante em doentes com AVC	↑
PPAR	Promove a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico e inibe a expressão de genes envolvidos na inflamação e inibe o NF κ B	↑

Legenda: PDGF- Factor de crescimento derivado das plaquetas; IL-1- Interleucina 1; TNF- Factor de necrose tumoral; PPAR- Receptor activado pelo proliferador do peroxissoma

A resolução da inflamação consiste num processo activo pelo qual se dá o *feedback* negativo dos factores de inflamação (Orr et al., 2013; Simopoulos, 2011). Através deste processo, é possível impedir que os factores inflamatórios sejam produzidos em demasia e evitar a ocorrência de patologias inflamatórias crónicas (Orr et al., 2013).

Vários estudos evidenciam a capacidade que os PUFAs ω 3 demonstram na protecção celular, quer durante os processos inflamatórios, quer na sua ausência, no entanto desconhece-se o mecanismo através do qual a capacidade de protecção ocorre (M. Zhang et al., 2014).

V. Patologias Inflamatórias Crônicas

As patologias inflamatórias crônicas, apesar de terem efeitos e consequências diferentes entre si e de afectarem diferentes zonas do corpo, têm algumas componentes em comum: a produção excessiva de factores de inflamação (Calder, 2006, 2012; Simopoulos, 2011) e o excesso de neovascularização nos locais de inflamação (J. X. Kang & Liu, 2013).

A produção excessiva de moléculas pró-inflamatórias ocorre devido a uma lacuna na regulação do processo inflamatório - a ausência do *feedback* negativo - que impede a resolução da inflamação (Calder, 2012). Neste sentido, os vários estudos que têm sido têm como objectivo investigar de que forma os PUFAs $\omega 3$ e $\omega 6$ podem influenciar diferentes tipos de patologias inflamatórias crônicas. Neste momento, sabe-se que a acção dos PUFAs $\omega 3$, enquanto moléculas anti-inflamatórias, depende da dose ingerida diariamente, no entanto, não se tem conhecimento acerca de que dose ou limites de doses correspondem a determinado efeito (Calder, 2010).

Segundo Simopoulos (2011) as patologias de cariz inflamatório são: "as patologias cardiovasculares, a artrite reumatóide, a diabetes, as patologias neurodegenerativas e o cancro" (p.207) , as quais serão apresentadas individualmente e com maior detalhe.

5.1. Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide é uma doença reumática auto-imune, de causa genética e ambiental, que afecta as articulações (Korcowska, 2014; Wang et al., 2014). Esta patologia auto-imune, é caracterizada pela inflamação crónica e afecta sobretudo mulheres (Korcowska, 2014), entre os 25 e os 50 anos (Cardoso, Branco, Silva, Cruz, & Costa, 2005) e os sintomas que lhe estão associados são o inchaço das zonas lesadas, dor, dificuldade em realizar movimentos, rigidez matinal, osteoporose, desgaste muscular (Aletaha et al., 2010; Calder, 2006; Wang et al., 2014) e discinésia articular (Wang et al., 2014).

Esta patologia afecta diversas articulações, entre as quais, estão referidos com maior incidência as articulações dos punhos, mãos, joelhos, coluna cervical, cotovelos e coxofemorais (Cardoso et al., 2005). As articulações são sujeitas a infiltrações por macrófagos, linfócitos T e células plasmáticas, ocorre também a proliferação acentuada de células sinoviais (Calder, 2006; Wang et al., 2014) e neovascularogénese, processo através do qual é induzido dano no tecido e na cartilagem adjacentes (Korcowska, 2014; Wang et al., 2014).

Numa fase tardia, a evolução da patologia pode ser de tal forma grave que pode levar à lesão de outros órgãos (Wang et al., 2014). Deste modo, o diagnóstico precoce desta doença apresenta-se como essencial para evitar a propagação do impacto dos factores inflamatórios e auto-imunes a outros órgãos (Wang et al., 2014).

De acordo com Cardoso *et al.* (2005) "as características clínicas que servem de diagnóstico da artrite reumatóide são as seguintes:

- Rigidez matinal prolongada, durante mais de 30 minutos
- Tumefacção, associado a derrame e hipertrofia sinovial
- Dor durante o repouso, que diminui com actividade.
- A dor é mais intensa de manhã, diminui durante o dia, mas agrava à tarde e aumenta durante a noite
- Dor aquando de pressão na entrelinha articular
- Deformação articular
- Fadiga
- Crepitações finas, audíveis e palpáveis
- Compromisso de 5 ou mais articulações (poliarticular)
- compromisso articular em ambos os lados do corpo (simétrica)
- Febre, perda de peso, anorexia, astenia" (p.14-18)

Devido ao facto de estes sintomas serem comuns a várias patologias, é necessária confirmação do diagnóstico através de análises à proteína C-reativa (apresenta valores aumentados na artrite reumatóide), a factores reumatóides e a realização de raios X à zona afectada (Cardoso et al., 2005), que na artrite reumatóide apresenta, por exemplo, osteoporose e erosão óssea nas imediações da articulação afectada (Cardoso et al., 2005; Wang et al., 2014).

O consumo de óleo de peixe tem-se mostrado benéfico na diminuição dos valores de algumas moléculas pró-inflamatórias e da proteína C reactiva, assim como na normalização da resposta de células inflamatórias. Factor este, que se manifesta na redução, ainda que modesta, dos sintomas desta patologia (Calder, 2006).

5.2. Cancro

O processo através do qual uma célula saudável se torna numa célula cancerígena está representado na figura 13.

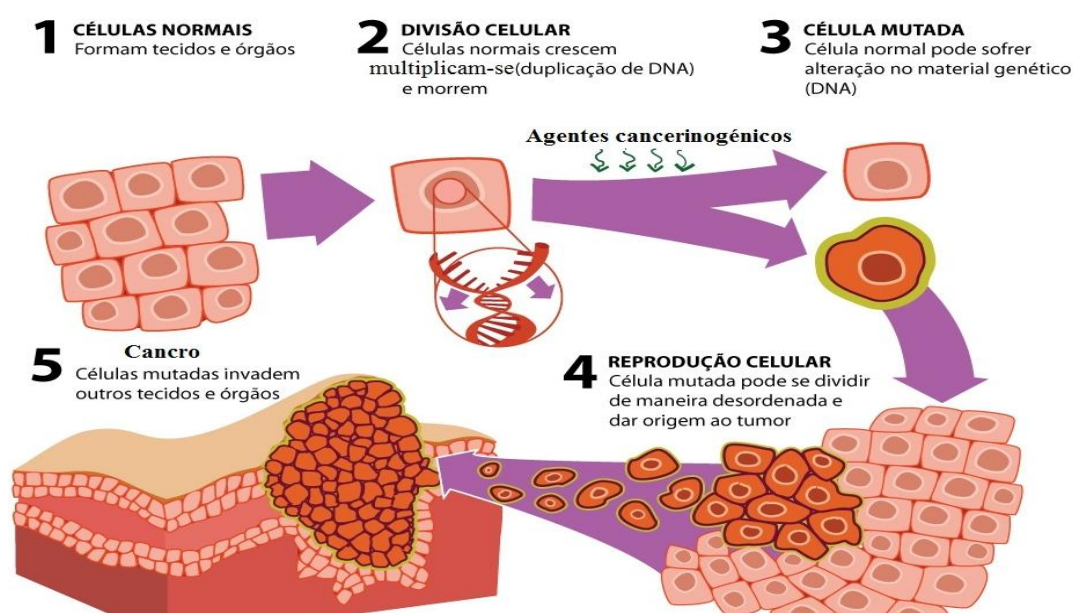


Figura 12- Desenvolvimento de cancro (Adaptado de Endres, 2013)

O cancro insere-se nesta temática enquanto patologia potencialmente promovida pelo elevado consumo de PUFA $\omega 6$, pois estes parecem promover a proliferação de células cancerígenas (J. X. Kang & Liu, 2013; Xu & Qian, 2014)

Segundo Miranda *et al* (2013) os tipos de cancro mais prevalentes em Portugal são o cancro do estômago, o cancro do cólon, o cancro do reto e ânus, o cancro da traqueia, brônquios e pulmão, os tumores malignos do tecido linfático, o cancro da bexiga; os cancros de mama, do útero, o cancro do colo do útero e o cancro do corpo do útero, na mulher; enquanto o cancro da próstata e o cancro do testículo, são os mais prevalentes no homem.

O consumo excessivo de PUFAs $\omega 6$ tem vindo a ser relacionado com diferentes tipos de cancro (Xu & Qian, 2014). O cancro colorectal foi sujeito a uma série de estudos que apontam para que, tal como em outros tipos de cancro, o metabolismo dos ácidos gordos saturados possa influenciar o risco de contrair a doença, através por exemplo da enzima ácido gordo sintetase (FASN) que é sobre expressa em diversos cancros e poderá ter um importante papel na manifestação das patologias cancerígenas (J. Zhang et al., 2013). Pelo contrário, o consumo de PUFAs $\omega 3$ tem-se mostrado benéfico para os mesmos cancros (Sampath & Ntambi, 2005).

O ácido araquidónico (ARA), o ácido γ -linolénico e o ácido γ - dihomolínolénico são PUFAs $\omega 6$ (Xu & Qian, 2014) e tanto o ARA como o ácido γ -dihomolínolénico (DGLA) têm proveniência do metabolismo do ácido linolénico (LA), obtido através da dieta, como demonstrado na figura 14. Apesar de alguns PUFAs $\omega 6$ terem acções pró-cancerígenas, tanto o LA, como o ácido γ -linolénico (GLA) e o ácido γ - dihomolínolénico (DGLA) parecem ter efeitos anti-cancerígenos e portanto podem vir a ser usados na terapia e prevenção do cancro (Tang et al., 2012).

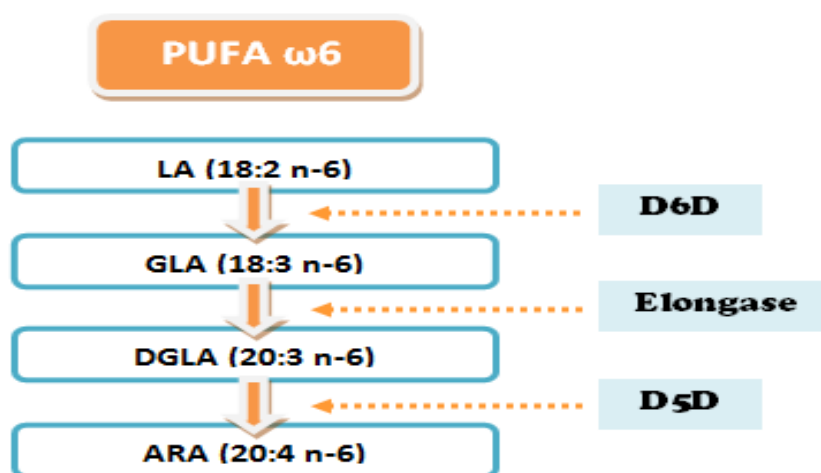


Figura 13 - Metabolismo de PUFAs $\omega 6$ (Adaptado de J. X. Kang & Liu, 2013)

Os PUFAs $\omega 3$ podem ter capacidade anti-cancerígenas através da inibição da expressão dos factores de angiogénese: VEGF, PDGF, IL-6 e MMP-2. Enquanto que os PUFAs $\omega 6$ têm efeito oposto, ou seja, estão implicados na produção de factores de crescimento celular por células inflamatórias, os quais, induzem a angiogénese (J. X. Kang & Liu, 2013), tendo acção de desenvolvimento de células cancerígenas (Xiao et al., 2012; Xu & Qian, 2014), como esquematizado na figura 14. Segundo J. Zhang *et al* (2013) as

PGE2, em particular, intervêm na progressão cancerígena através de acções sobre as células cancerígenas como na regulação da proliferação celular, na migração e na invasão. Por outro lado, a PGE1, enquanto metabolito do ácido γ -dihomo linolénico (DGLA), tem efeito de positivo sobre da inflamação e conseqüentemente sobre o cancro (Xiao et al., 2012; Xu & Qian, 2014).

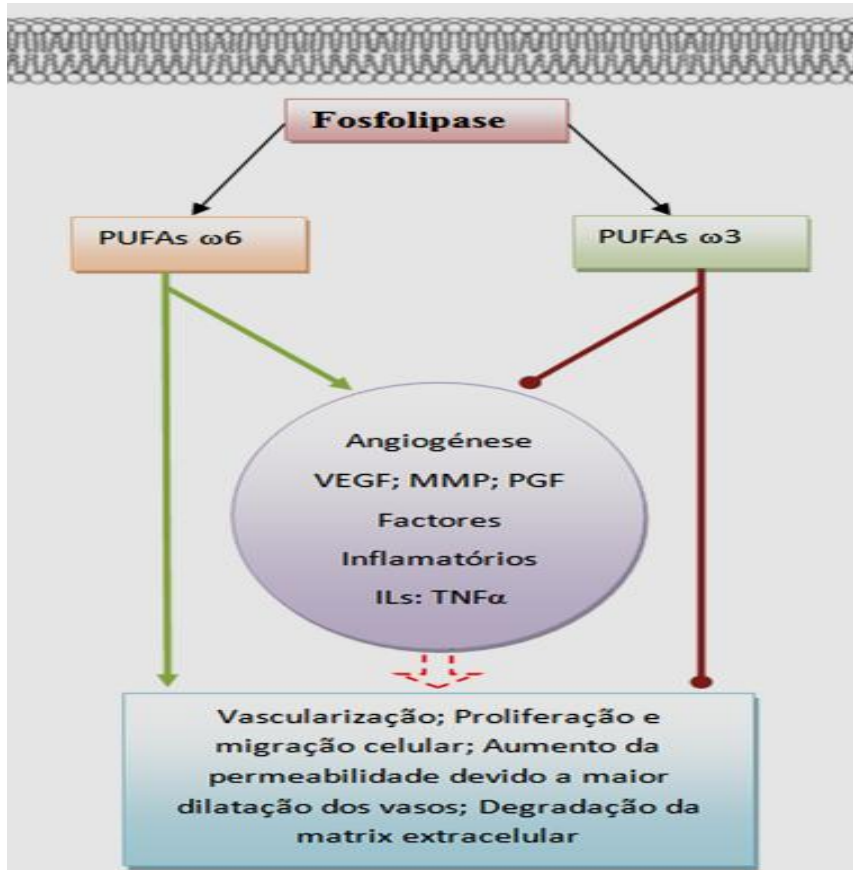


Figura 14- Acção dos PUFAs ω6 e ω3 sobre a angiogénese (Adaptado de (J. X. Kang & Liu, 2013))

O metabolismo de moléculas no organismo é difícil de controlar e, quanto mais metabolizados forem os PUFAS ω6, com propriedade anti-cancerígena, em ARA, que tem capacidade cancerígena, menos disponíveis estarão para o combate ao cancro. No entanto, a regulação da disponibilidade da enzima Δ -5 desaturase poderá vir a ser uma forma de prevenir a metabolização dos PUFAS ω6 com capacidade anti-cancerígena em ARA e assim permitir a acção anti-cancerígena do DGLA (Xu & Qian, 2014).

Xu & Qian (2014) consideram que a acção do DGLA pode ser potenciada através do elevado teor de COX em células cancerígenas, através da sua acção sobre a peroxidação de lípidos que permite a acumulação de DGLA e dos metabolitos de radicais livres nas células, que inibem o crescimento celular, promovem a interrupção do ciclo celular e induzem a apoptose em células cancerígenas.

As células cancerígenas têm maior teor de ácidos gordos $\omega 6$ comparativamente com o teor de $\omega 3$, o que evidencia o prejuízo do excesso de aporte de PUFAs $\omega 6$ no organismo (J. Zhang et al., 2013). Deste modo, podemos referir que o rácio de consumo de ácidos gordos $\omega 6$ e $\omega 3$ é de extrema importância e até que, pode ser uma ferramenta de previsão da ocorrência de cancro (Xu & Qian, 2014; J. Zhang et al., 2013).

5.3. Diabetes tipo I e II

A resistência à insulina e a degeneração de células β dos ilhéus de Langherhans podem ser derivadas da inflamação sistémica e da acção de moléculas inflamatórias que podem provocar diabetes (Wen et al., 2011).

A diabetes tipo I e a diabetes tipo II são etiologicamente diferentes, sendo a diabetes tipo I considerada uma patologia auto-imune, uma vez que as células β do pâncreas, dos ilhéus de Langherham, deixam de exercer as suas funções de forma eficaz (Gardete Correia et al., 2013; Kharroubi et al., 2004) devido à agressão provocada por células inflamatórias, como macrófagos e células T que são, por algum motivo, recrutadas para ter acção no pâncreas. Estas células segregam factores inflamatórios, como o IL-1 β , que induzem a apoptose das células β (Kharroubi et al., 2004).

Segundo Wen et al (2011) "a IL-1 β é um factor major de diabetes tipo I e de risco para a ocorrência de diabetes tipo II, pois a sua presença aumenta a produção de TNF que, quando associado à inflamação crónica, promove a resistência à insulina" (p.1).

A diabetes tipo I afecta indivíduos de diferentes faixas etárias, tendo normalmente, incidência sobre jovens, com incidência entre os 0 e os 14 anos (Gardete Correia et al., 2013).

A diabetes tipo II é designada por Kharroubi *et al* (2004) pelo conjunto de características como "a resistência periférica à insulina, perda de função das células β do pâncreas e a diminuição da massa de células β devido ao aumento de apoptose dessas células" (p.5081), que se manifesta na diminuição da secreção de insulina e menor acção da mesma em diversos tecidos (Singh-Dang *et al.*, 2014). Esta pode ser provocada, segundo Gardete Correia *et al* (2013) por uma dieta errada, pela reduzida actividade física e pelo excesso de peso. Pelo contrário, Gray, Muhlhausler, Davies, & Vitetta (2013) referem que uma dieta equilibrada associada a exercício físico pode prevenir o seu desenvolvimento.

A ocorrência da diabetes tipo II tem tido um aumento significativo ao longo do tempo (M. Liu *et al.*, 2014; Wen *et al.*, 2011), devido a alterações no tipo de dieta (Kharroubi *et al.*, 2004), que se manifesta no aumento de consumo de PUFA $\omega 6$ que promovem o aumento do peso e pode levar à obesidade, (Gardete Correia *et al.*, 2013; Kharroubi *et al.*, 2004; Wen *et al.*, 2011). O elevado perímetro abdominal, que deriva do excesso de peso, quando acima de 102 cm no homem e de 88 cm nas mulheres é indicativo de perigo pois está directamente relacionado com a possibilidade de sofrer de Síndrome metabólico (Sánchez-Moreno *et al.*, 2011) e adquirir resistência à insulina (Gray *et al.*, 2013).

A obesidade desregula a acção da autofagia - processo de combate à inflamação e desregulação da homeostase na presença de estímulos bacterianos ou virais e em condições de subnutrição - cuja acção deficitária actua como permissor da resistência à insulina por parte de células que lhe deveriam ser sensíveis, tornando a obesidade um factor major de diabetes tipo II. Além deste facto, a obesidade promove a elevada disponibilidade de lípidos no sangue, que ao serem metabolizados produzem metabolitos promotores da formação de espécies reactivas de oxigénio, as quais contribuem para a activação do processo inflamatório (Wen *et al.*, 2011), pois promovem a diferenciação e libertação de citocinas (Hatanaka & Curi, 2007) e a activação do NLRP3 no pâncreas (Wen *et al.*, 2011), que têm efeito citotóxico sobre as células (Kharroubi *et al.*, 2004).

A diabetes tipo II ocorre tendencialmente em indivíduos próximos dos 40 anos, no entanto, com a obesidade jovem a tornar-se uma realidade cada vez mais presente,

existe alguma tendência para que esta diabetes ocorra também, cada vez com maior incidência, em jovens adultos (Gardete Correia et al., 2013).

Uma dieta rica em gorduras, particularmente saturadas pode alterar o metabolismo da glucose em indivíduos obesos, mas também em indivíduos de peso normal (Smith et al., 2012), no entanto os indivíduos obesos têm maior risco de a contrair (Gardete Correia et al., 2013). Os ácidos gordos livres, devido à sua acção sobre a inflamação promovem a produção de citocinas, como o TNF, que destabiliza a via de sinalização da insulina, contribuindo para a resistência à mesma. Deste modo podemos verificar que uma dieta rica em PUFAs $\omega 6$, associada à obesidade é um factor indutor da produção de moléculas pró-inflamatórias e de inflamação que contribuem para a ocorrência de diabetes (Wen et al., 2011). Pelo contrário verifica-se que os PUFAs $\omega 3$ estimulam a libertação de insulina e previnem o aparecimento de diabetes (Andrade & Carmo, 2006; Sampath & Ntambi, 2005).

5.4. Patologias Cardiovasculares

A disfunção endotelial, está relacionada com questões comportamentais, tais como, o consumo de tabaco, uma dieta desequilibrada, que contribui para que os indivíduos manifestem níveis altos de colesterol LDL no sangue, hipertensão, diabetes, entre outros e que contribuem para o aparecimento de patologias cardiovasculares (Delgado-Lista et al., 2011). No entanto, a patologia vascular também é despoletada pela actividade normal dos macrófagos, que promove a formação da placa de ateroma, a qual é factor determinante para a ocorrência de aterosclerose e de patologias inflamatórias crónicas (Bleda et al., 2014).

Ao longo do tempo têm sido realizados estudos que procuram averiguar a ligação dos ácidos gordos com os factores de risco cardiovascular. As suas conclusões têm reportado que os PUFAs $\omega 6$ não têm relação negativa com as patologias cardiovasculares e que os PUFAs $\omega 3$ são considerados factores positivos em relação aos factores de risco cardiovasculares, como as dislipidémias, a HTA e a aterosclerose (Connor, 2000; Khandelwal et al., 2014), uma vez que os PUFAs $\omega 3$ têm acção na prevenção de arritmias e propriedades anti-trombóticas, pois inibem a formação de

TXA2 nas plaquetas, que assim diminui os efeitos de vasoconstrição e agregação plaquetária, diminuindo também a probabilidade de enfarte do miocárdio (Connor, 2000).

A hipertrigliceridemia é considerada um factor de risco de patologias cardiovascular (Sánchez-Moreno et al., 2011), pois os valores elevados de colesterol no sangue, especialmente VLDL e triglicéridos, contribuem para a proliferação celular, que por sua vez potencia a ocorrência de placas de ateroma. Neste caso, os indivíduos que mantêm uma alimentação rica em gorduras saturadas, terão maior risco de formação de placas de ateroma, pois as gorduras saturadas promovem o aumento da lipidemia pós-prandial, o que induz a formação do factor de coagulação VII, que promove a coagulação plaquetária (Connor, 2000).

Quando os PUFAs $\omega 6$ entram em contacto com uma molécula de oxigénio, podem reagir e gerar peróxidos, promover a oxidação de fosfolípidos e originar espécies oxidadas de LDL (colesterol de baixa densidade) e HDL (colesterol de alta densidade), factores que podem contribuir para a aterosclerose. No entanto, não há evidências de que especificamente os ácidos gordos $\omega 6$ sejam factores positivos de aterosclerose (Khandelwal et al., 2014). Por outro lado os PUFAs $\omega 3$ têm demonstrado acção no equilíbrio dos valores do colesterol, uma vez que o seu consumo diário, promove a diminuição do mau colesterol, como o VLDL e triglicéridos (Connor, 2000; Sampath & Ntambi, 2005) e a manutenção dos valores do bom colesterol, o HDL (Connor, 2000). Além deste factor, o EPA, o DHA, o DGLA e a PGE1 através da sua acção anti-inflamatória, da acção de promoção da formação de óxido nítrico que promove a vasodilatação; e da acção da PGE2, da PGI2 e da PGI3, como vasodilatadores e anti-agregantes plaquetários permitem a prevenção de trombos e contribuem para a menor ocorrência de patologias cardiovascular (Das, 2005).

Devido a todos estes factores verifica-se que o consumo de ácidos gordos provenientes de óleo de peixe (Connor, 2000), assim como a adopção de um regime alimentar baixo em gorduras ou o consumo de uma refeição rica em gordura associada ao consumo de azeite (Delgado-Lista et al., 2011) reduzem a lipidemia pós prandial que contribui para a inibição das patologias cardiovasculares (Connor, 2000).

De modo a diminuir a ocorrência de eventos cardiovasculares, parece benéfico o uso de ácidos acetilsalicílico associado ao consumo de PUFAs $\omega 3$, uma vez que o ácido

acetilsalicílico inibe a COX-1 e a COX-2 e assim permite o aumento do DGLA, ARA, EPA e DHA, que ficam disponíveis para ter acção na prevenção de patologias cardiovasculares (Das, 2005).

5.5. Patologia Inflamatória Intestinal

A patologia inflamatória intestinal afecta o tracto gastro-intestinal e manifesta elevadas concentrações de moléculas pró-inflamatórias na mucosa intestinal (Calder, 2006). Verificou-se que a suplementação da dieta com PUFAs ω 3 e a alteração da dieta, através do aumento de consumo de alimentos ricos em PUFAs ω 3, associado à diminuição do consumo de produtos ricos em PUFAs ω 6, promove a diminuição dos factores pró-inflamatórios (Calder, 2006).

Os PUFAs ω 3 podem ser usados na resolução da patologias inflamatória intestinal, por via das suas acções metabólicas, mas também os ácidos gordos de cadeia curta podem ser úteis através da sua acção tópica, uma vez que estes têm no intestino funções como barreira protectora e promotor da cicatrização de úlceras gastrointestinais (Hatanaka & Curi, 2007). Apesar de todos os factores benéficos apontados aos PUFAs ω 3, ainda são necessários estudos de modo a elucidar, como por exemplo, qual o mecanismo pelo qual os PUFAs ω 3 actuam, na terapêutica da patologia inflamatória intestinal (Farrukh & Mayberry, 2014).

5.6. Patologias Neurodegenerativas

Segundo Q. Liu *et al* (2014) "as patologias neurodegenerativas são caracterizadas pela progressiva perda de neurónios que pode ter influência na função cognitiva e no controlo de movimento ou força muscular" (2348). As patologias neurodegenerativas e as patologias do foro cognitivo, associadas ao envelhecimento, podem ser causadas por factores inflamatórios e stress oxidativo, devido a espécies reactivas de oxigénio, pois estes estão associados à agregação de proteínas específicas, à inflamação, à disfunção mitocondrial, à neurotoxicidade, à apoptose neuronal e têm influência na ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Q. Liu et al., 2014).

Os danos causados devido ao stress oxidativo podem ser evitados através da acção dos PUFAs ω 3, uma vez que estes são essenciais para o desenvolvimento e função neuronal e têm papel de neuroprotecção contra o stress oxidativo e têm dado indícios de serem promotores do desenvolvimento neuronal, de actuarem no restabelecimento e melhoria das funções cognitivas e na protecção contra a produção e acumulação de amiloide beta (Q. Liu et al., 2014).

Uma das formas de defesa do organismo contra os efeitos do stress oxidativo corresponde à via de sinalização antioxidante. Esta via é influenciada pelo factor de transcrição *nuclear factor erythroid-derived 2* (Nrf2). O Nrf2 está localizado maioritariamente no citoplasma ligado ao seu repressor específico, o keap1, que quando sujeito a stress oxidativo é libertado e pode deslocar-se para dentro do núcleo. Este mecanismo pode ser potenciado através da acção de PUFAs ω 3, o que evidencia os benefícios do consumo de PUFAs ω 3 (Q. Liu et al., 2014).

O DHA, enquanto PUFA ω 3, potencia a acção do Nrf2 através das seguintes acções:

- Promoção da translocação do Nrf2 desde o citoplasma até ao núcleo;
- Estimulação dos níveis de mRNA de Nrf2;
- Estimulação da expressão de genes antioxidantes e desintoxicantes (Q. Liu et al., 2014).

O aumento de DHA nos fosfolípidos revelou-se essencial para atenuar a neuroinflamação, pois protege contra danos causados no cérebro, quer sejam devidos a lesão, patologias (Orr et al., 2013) ou ao stress oxidativo. Tanto o EPA (Q. Liu et al., 2014) como o DHA protegem os tecidos em geral contra a inflamação e têm acção preponderante a nível cerebral, no seu desenvolvimento e plasticidade celular (Q. Liu et al., 2014).

O estudo de Orr *et al* (2013) demonstrou também que "a propagação no tempo de valores baixos de DHA no cérebro contribui para o aparecimento de patologias neuroinflamatórias, uma vez que a diminuição do conteúdo em DHA no cérebro, leva ao aumento do metabolismo do ARA" (p.391). Este facto pode levar indirectamente à exacerbação da neuro-inflamação, pois o metabolismo do ARA promove a produção de moléculas pró-inflamatórias, como é o caso da PGE2. Um facto que corrobora esta

hipótese é a noção de que a inibição do metabolismo do ARA promove a redução de marcadores inflamatórios (Orr et al., 2013).

VI. Regulação da Transcrição Genética

O termo epigenética foi referido pela primeira vez nos anos 40, para relacionar os genes e os produtos que expressam, que se manifesta no fenótipo (Marti & Ordovas, 2011). A epigenética consiste no processo pelo qual se dá a expressão genética sem influenciar a informação contida na sequência de DNA (Ciarlo, Savva, & Roger, 2013; Jiménez-Chillarón et al., 2012). Ou seja, trata-se de modificações ao nível da cromatina que alteram a regulação da expressão dos genes mas não modificam a sequência de DNA (Mathers, 2008). A epigenética engloba também as alterações funcionais associadas ao genoma (Ciarlo et al., 2013).

Na figura 15 está demonstrado a processo da epigenética, cujos mecanismos de regulação da transcrição de genes incluem a metilação de DNA, a modificação de histonas e vários RNA não codificantes (Ciarlo et al., 2013; Jiménez-Chillarón et al., 2012; Ruummele & Garnier-Lengliné, 2012), os quais dependem da acção de proteínas reguladoras, como a DNA metiltransferase (Trujillo, Davis, & Milner, 2006).

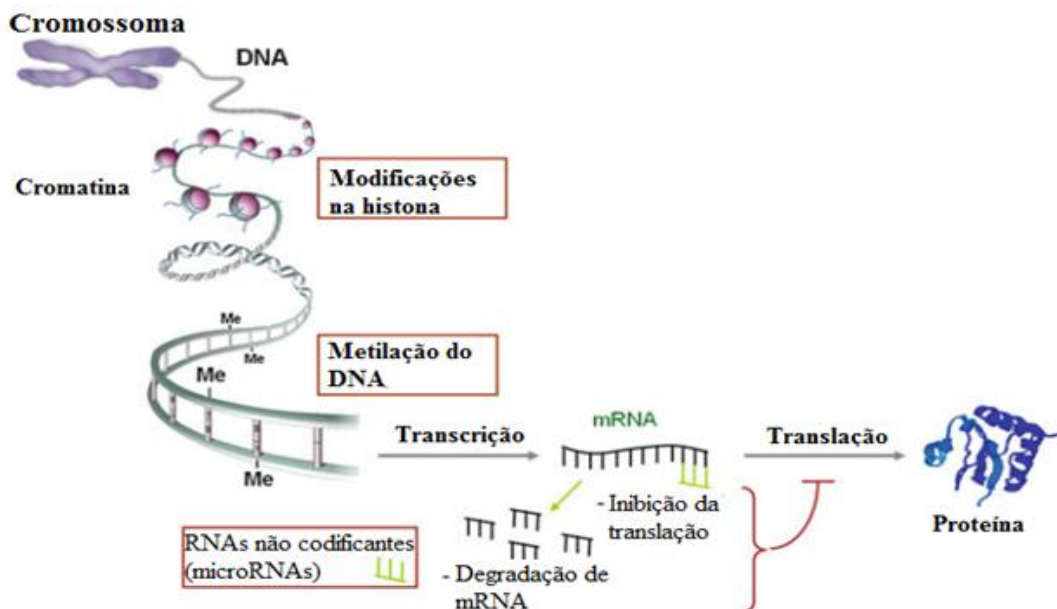


Figura 15- Mecanismo Epigenético (Adaptado de Gerhauser, 2012)

Os factores que regulam a transcrição de genes ligam-se a sequências específicas de nucleótidos, na região promotora de vários genes, e induzem uma alteração conformacional que promove a inibição de repressores e a acção de proteínas activadoras que permitem a transcrição de genes (Afman & Müller, 2006). Este processo encontra-se representado na figura 16.

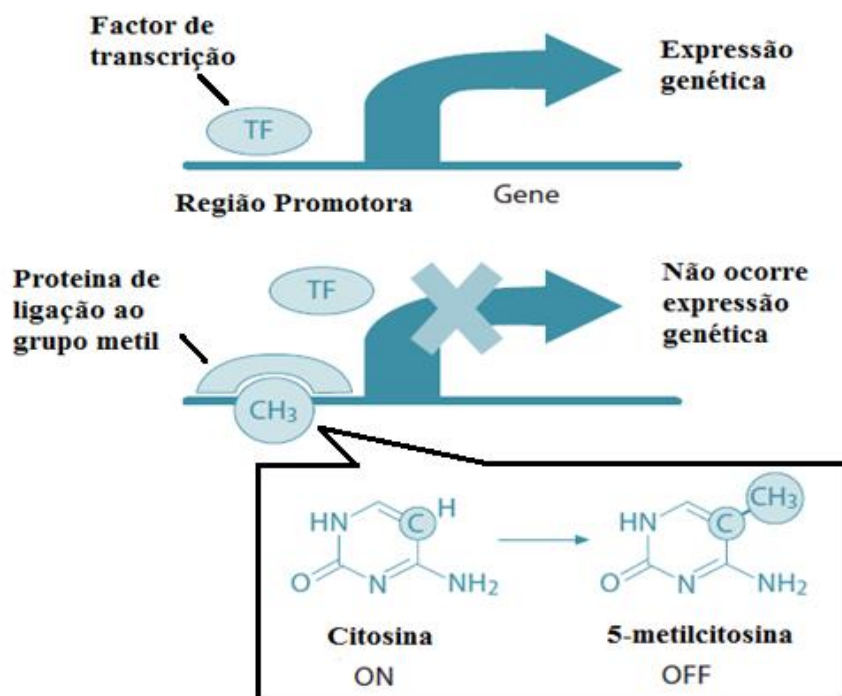


Figura 16- Regulação da Transcrição Genética (Adaptado de Ruemmele & Garnier-Lengliné, 2012)

A acumulação de alterações epigenéticas, por tempo indeterminado, pode causar alterações no fenótipo, que dependem de factores genéticos, aleatórios e ambientais, como é o caso da nutrição. Esta pode provocar alterações na expressão de genes, especialmente em fases cruciais da vida, como a gestação e a infância, mas também na vida adulta, caso o tipo de alimentação seja demasiado rica ou demasiado pobre em calorias, durante um período longo de tempo (Jiménez-Chillarón et al., 2012).

A verificação da menor incidência de determinadas patologias, como o cancro, em determinadas populações, como a Asiática, levou a que se estudassem os factores que poderiam estar na origem deste facto. Deste modo, os investigadores verificaram que o tipo de dieta mantida por essas populações é fundamental para a ausência de

determinadas patologias. O elevado consumo de soja e de isoflavonas é uma das características da dieta dos Asiáticos, que está associada à baixa ocorrência das mesmas (Singh-Dang et al., 2014).

Apesar de a dieta ser igual, em diferentes pessoas poderá ter resultados diferentes, pois, a informação genética é única para cada indivíduo e as diferenças nos polimorfismos de determinado nucleótido de um receptor de um gene condicionam a possibilidade de utilização de determinado nutriente que, conseqüentemente, não terá o efeito de evitar determinadas patologias (Singh-Dang et al., 2014).

O estudo do impacto da nutrição na expressão de patologias é designado por nutrigenómica. Ou seja, a nutrigenómica refere-se à influencia que os factores nutricionais exercem sobre a regulação da expressão genética e de que forma os factores genéticos influenciam a necessidade e/ou tolerância nutricional, tanto em situações fisiológicas como em situações de doença (Ruemmele & Garnier-Lengliné, 2012).

O estudo da nutrigenómica revela-se de extrema importância para identificar e validar a acção que determinados estilos de vida e nutrientes bioactivos têm em cada indivíduo. O que conseqüentemente poderá dar origem à possibilidade de aplicar dietas personalizadas à medida das necessidades de cada indivíduo, a fim de se evitar a ocorrência de patologias metabólicas e inflamatórias (Afman & Müller, 2006).

6.1. Ácidos Gordos Polinsaturados na regulação da transcrição Genética

Os PUFAs têm influência na expressão genética, através de uma série de acções

- Acção dos PUFAs e dos seus metabolitos sobre os factores de transcrição (Sampath & Ntambi, 2005);
- Acção como segundos mensageiros na transdução de sinal do AMP cíclico (Simopoulos, 2011).

Os factores de transcrição que medeiam a regulação da transcrição dos genes são os receptores nucleares activados por proliferadores de peroxissomas (PPAR) (Hatanaka & Curi, 2007; Trujillo et al., 2006), o factor nuclear do hepatócito-4 α (HNF-4 α), o receptor X do fígado (LXR), a proteína reguladora de ligação ao esterol (SREBP) e o

factor nuclear kB (NF-kB). A acção destes factores associados a PUFA's tem influência na regulação da transcrição de vários genes (Bouchard-Mercier et al., 2013; Sampath & Ntambi, 2005) que, conseqüentemente, influenciam diferentes acções, como o metabolismo de nutrientes, a proliferação e a diferenciação celular (Afman & Müller, 2006).

Os PPAR intervêm na expressão de genes relacionados com o metabolismo lipídico, existindo 3 isoformas destes receptores: o PPAR α , o PPAR β e o PPAR γ (Trujillo et al., 2006). O PPAR γ intervêm na regulação da expressão de genes relacionados com a resistência à insulina e tensão arterial (Trujillo et al., 2006), enquanto que o PPAR- α regula o metabolismo de células inflamatórias, que intervêm na inflamação (Hatanaka & Curi, 2007), na regulação da transcrição de genes envolvidos no metabolismo de lípidos (Sampath & Ntambi, 2005) e nos processos de oxidação de ácidos gordos, cetogénese e gluconeogénese (Afman & Müller, 2006).

Este receptor existe em elevada quantidade no fígado (Afman & Müller, 2006), mas também se encontra no músculo estriado, músculo liso, endotélio vascular e em células do sistema imunitário (Singh-Dang et al., 2014). Este pode ser activado por ácidos gordos (Afman & Müller, 2006; Singh-Dang et al., 2014). A activação do PPAR- α , promove a sua translocação para o núcleo, onde tem acção na modulação da transcrição genética e, conseqüentemente, na expressão de proteínas relacionadas com o metabolismo de triglicéridos e colesterol de alta densidade (HDL), através das quais induz o aumento do HDL e diminui os triglicéridos (Singh-Dang et al., 2014), como referido na tabela 7.

O polimorfismo do receptor PPAR traduz-se no aumento de teor de insulina em jejum, no aumento de índice de massa corporal (IMC) (Trujillo et al., 2006) e em valores elevados de triglicéridos (Singh-Dang et al., 2014), caso os indivíduos que tenham este polimorfismo mantenham uma dieta pobre em PUFA's comparativamente com o consumo de gorduras saturadas (Trujillo et al., 2006).

Tabela 7- Ação de PUFAs sobre a expressão de genes implicados no metabolismo lipídico (Adaptado de Sampath & Ntambi, 2005)

Via	Factor de Transcrição	Efeito dos PUFAs
<p>Lipogénese</p> <ul style="list-style-type: none"> Esterol CoA desaturase 1; Elemento regulador de esterol de ligação a proteína 1c Ácido gordo sintetase; Acetil CoA carboxilase; Fosfenol piruvatocarboxiquinase S14 	<p>SREBP-1c, LXRα LXRα, PPARα</p> <p>SREBP-1c, LXRα SREBP-1c, LXRα PPARα</p> <p>SREBP-1c</p>	<p>↓ ↓</p> <p>↓ ↓ ↓</p> <p>↓</p>
<p>Transporte/ metabolismo de ácidos gordos</p> <ul style="list-style-type: none"> Acetil CoA sintetase Proteína transportadora de ácidos gordos 	<p>PPARα</p> <p>PPARα</p>	<p>↑</p> <p>↑</p>
<p>Utilização de energia/ oxidação de ácidos gordos</p> <ul style="list-style-type: none"> Carnitina palmitoil transferase 1 Proteína desacopladora 1 Acil CoA oxidase 	<p>PPARα</p> <p>PPARα</p> <p>PPARα</p>	<p>↑</p> <p>↑</p> <p>↑</p>
<p>Metabolismo do colesterol</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyp7α hidroxilase HMG CoA sintase ApoCIII TNFα 	<p>HNF-4α, LXR</p> <p>SREBP</p> <p>HNF-4α</p> <p>NF-kB</p>	<p>↓</p> <p>↑</p> <p>↓</p> <p>↓</p>

Legenda: Apo-Apolipoproteína; Cyp- Citocromo P; SREBP-1c- *Sterol- regulatory element binding protein-1c*; LXR α - *liver X receptor α* ; PPAR α HNF-4 α - factor nuclear-4 α do hepatócito; NF-kB- factor nuclear kB; HMG CoA- Hydroxymethylglutaryl- CoA; TNF α - Factor de necrose tumoral α

A proteína reguladora de ligação ao esteroide (SREBP) também tem 3 isoformas: as SREBP-1a, 1c e 2. Sendo a SREBP-1c a que existe em maior quantidade no fígado humano. Esta está implicada na regulação da produção de ácidos gordos e de triglicéridos e através da tabela 7, podemos verificar que este é o único factor de transcrição envolvido no metabolismo do colesterol, que é aumentado devido à acção dos PUFAs (Sampath & Ntambi, 2005).

A acção dos PUFAs sobre os receptores e consequentes alterações na expressão da transcrição genética estão representados na tabela 7. Através da sua análise, podemos constatar que os PUFAs podem diminuir a expressão dos factores de transcrição implicados na lipogénese e aumentar, de forma geral, os factores envolvidos no transporte e metabolismo dos ácidos gordos, os factores envolvidos na oxidação de ácidos gordos e os factores envolvidos no metabolismo do colesterol (Sampath & Ntambi, 2005).

Os PUFAs inibem a maturação do SREBP através do aumento da quantidade de esteróis intracelulares e através do aumento da quantidade de colesterol celular. Deste modo, a inibição da sua acção, terá consequência na inibição da expressão do gene com função lipogénica (Sampath & Ntambi, 2005), como é o caso do PPAR- α (Hatanaka & Curi, 2007).

Os ácidos gordos livres têm função de ligação a receptores de membrana acoplados a proteína G (GPR), os GPR40, GPR41, GPR43 e GPR120. O GPR40 pode ser activado por PUFAs e por eicosanóides e ter acção no metabolismo da glucose (Tomita, Hosoda, Fujikura, Inagaki, & Nakao, 2014), como representa a figura 17.

A alteração da expressão de genes implicados no metabolismo lipídico, devido a factores alimentares, pode provocar disfunções metabólicas e esteatose hepática, que pode levar ao aparecimento de resistência à insulina ou disfunção de células β e, consequentemente, ao desenvolvimento de diabetes (Jiménez-Chillarón et al., 2012). A expressão do gene que codifica para o GPR40, pode ser influenciada por nutrientes, tal como a glucose. O facto de existir elevada concentração de mRNA de GPR40 no pâncreas e nos Ilhéus de Langherhans, contribui para confirmação da acção da proteína na regulação da secreção de insulina (Tomita et al., 2014).

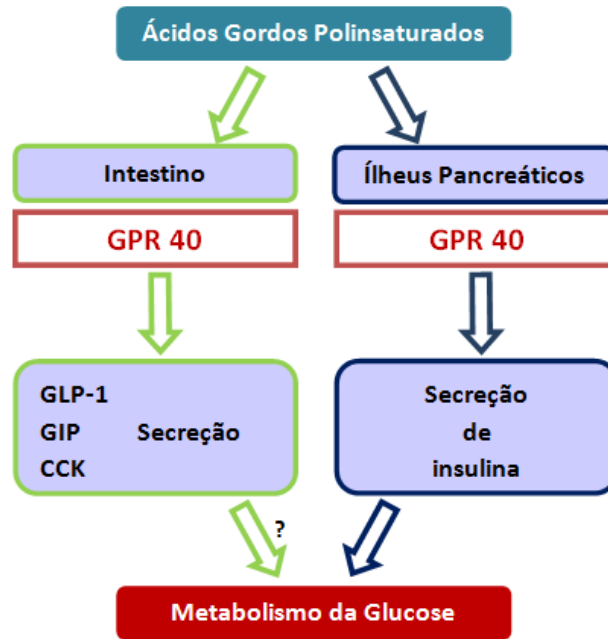


Figura 17- Indução da secreção de insulina por PUFA sobre GPR40 (Adaptado de Tomita et al., 2014)

VII. Conclusão

O organismo humano é um sistema que, quando está em equilíbrio, se mantém saudável e cujas patologias se devem a alterações do mesmo, como é o caso da inflamação. Esta, consiste num desequilíbrio entre a produção de moléculas inflamatórias e de moléculas anti-inflamatórias. As células inflamatórias podem alojar-se no organismo e produzir moléculas inflamatórias que podem causar danos nos tecidos adjacentes, como no caso da artrite reumatóide, em que provocam danos nas articulações e nos ossos.

A inflamação pode ser evitada através da dieta, pois o simples facto de se manter uma dieta equilibrada, do tipo da dieta Mediterrânica, pode promover o equilíbrio entre a produção de moléculas inflamatórias e anti-inflamatórias. Uma vez que, por exemplo, os peixes são bastante ricos em EPA e DHA, que são substratos de moléculas anti-inflamatórias.

A nutrigenética é uma ciência em ascensão. Aprofundar conhecimentos acerca desta temática, aproveitando a evolução dos métodos de análise do genoma, é fundamental para o conhecimento do impacto que a dieta, micro e macronutrientes têm na epigenética e, conseqüentemente, no fenótipo e poderá permitir que patologias inflamatórias, como a diabetes tipo II, sejam evitadas, através da indicação de uma dieta personalizada, adequada a cada indivíduo, de forma a que dela advenha maior benefício para a sua saúde.

Deste modo, o estudo da epigenética e da nutrigenética será fundamental para que, o uso de alimentos como terapêutica e como ferramenta para a manutenção da saúde venha a ser uma realidade.

É necessária uma sensibilização da população em geral para o facto de que a preferência por uma dieta do tipo Mediterrânico, em detrimento de uma dieta do tipo Ocidental, lhes confere o benefício da saúde. Esta sensibilização deve ter especial impacto junto do grupo das mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, uma vez que é durante a gravidez que ocorrem muitas das alterações epigenéticas, que formam o genoma, aumentando a probabilidade de ocorrência de determinadas patologias. Citamos como exemplo as mulheres que durante o tempo de gestação estão sujeitas a carências

alimentares e que vêm assim, aumentada a probabilidade do o seu bebé desenvolver patologias cardiovasculares.

Apesar de se recomendar a dieta como forma de controlar ou combater determinadas patologias e também como forma de garantir a saúde dos indivíduos, é necessário ter sempre em conta que cada ser humano é único, caracterizado pela sua genética e, como tal, responderá de forma diferente a alterações na dieta. Este factor revela-se crucial no desenvolvimento de estudos futuros acerca da interacção entre nutrientes e a expressão genética e do seu impacto no desenvolvimento de patologias crónicas.

VIII. Bibliografia

- Afman, L., & Müller, M. (2006). Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(4), 569–76. doi:10.1016/j.jada.2006.01.001
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *American College of Rheumatology*, 62(9), 2569–2581. doi:10.1002/art.27584
- Alnouri, D. M., El-din, M. F. S., & Al-khalifa, A. S. (2014). The effect of long-term supplementation with different dietary ω -6 / ω -3 ratios on mineral content and ex vivo prostaglandin E2 release in bone of growing rabbits. *Nutrition Research and Practice*, 8(4), 360–367. doi:10.4162/nrp.2014.8.4.360
- Andrade, P. de M. M., & Carmo, M. das G. T. (2006). Ácidos graxos n-3 : um link entre eicosanóides , inflamação e imunidade. *mn - metabólica*, 8(3), 135–143.
- Barceló-Coblijn, G., & Murphy, E. J. (2009). Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids : Benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. *Progress in Lipid Research*, 48(6), 355–374. doi:10.1016/j.plipres.2009.07.002
- Blanchard, H., Pédrone, F., Catheline, D., Rioux, V., & Legrand, P. (2013). Comparative effects of well-balanced diets enriched in α -linolenic or linoleic acids on LC-PUFA metabolism in rat tissues. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 88(5), 383–389. doi:10.1016/j.plefa.2013.03.006
- Bleda, S., Haro, J. De, Varela, C., Esparza, L., Ferruelo, A., & Acin, F. (2014). NLRP1 inflammasome , and not NLRP3 , is the key in the shift to proinflammatory state on endothelial cells in peripheral arterial disease. *International Journal of Cardiology*, 172(2), e282–e284. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.201
- Bouchard-Mercier, A., Paradis, A.-M., Rudkowska, I., Lemieux, S., Couture, P., & Vohl, M.-C. (2013). Associations between dietary patterns and gene expression profiles of healthy men and women: a cross-sectional study. *Nutrition journal*, 12(1), 1–13. doi:10.1186/1475-2891-12-24
- Calder, P. C. (2006). n- 3 Polyunsaturated fatty acids , inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 1505S–1519S.
- Calder, P. C. (2010). Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*, 355–374. doi:10.3390/nu2030355

- Calder, P. C. (2012). 5th International Immunonutrition Workshop Fatty acids Long-chain fatty acids and inflammation. *Proceedings of the Nutrition Society*, (February), 284–289. doi:10.1017/S0029665112000067
- Calder, P. C., & Yaqoob, P. (2009). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. *BioFactors*, 9(9), 266–72. doi:10.1002/biof.42
- Cardoso, A., Branco, J. C., Silva, J. A. P., Cruz, M., & Costa, M. M. (2005). Regras de Ouro em Reumatologia, 13–23.
- Ciarlo, E., Savva, A., & Roger, T. (2013). Epigenetics in sepsis: targeting histone deacetylases. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42 Suppl, S8–12. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.04.004
- Connor, W. E. (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(3), 171S–75S.
- Damiani, D. (n.d.). Mecanismos da Inflamação - Metabolismo dos Eicosanóides. Disponível em Outubro 16, 2014, http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=11&materia_id=251&materiaver=1
- Das, U. N. (2005). COX-2 inhibitors and metabolism of essential fatty acids. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 11(7), 233–7. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990700>
- Delgado-Lista, J., Garcia-Rios, A., Perez-Martinez, P., Fuentes, F., Jiménez-Gomez, Y., Gomez-Luna, M. J., ... Lopez-Miranda, J. (2011). Gene variations of nitric oxide synthase regulate the effects of a saturated fat rich meal on endothelial function. *Clinical nutrition*, 30(2), 234–38. doi:10.1016/j.clnu.2010.08.006
- Duplus, E., Glorian, M., & Forest, C. (2000). Fatty acid regulation of gene transcription. *The Journal of biological chemistry*, 275(40), 30749–52. doi:10.1074/jbc.R000015200
- Endres, J. (2013). Saúde e bem estar. *O que é o Cancro*. Disponível em Outubro 16, 2014, <http://jpendres.blogspot.pt/2013/05/saude-e-bem-estar-2-bimestre.html>
- Farrukh, A., & Mayberry, J. F. (2014). Is there a role for fish oil inflammatory bowel disease. *World Journal of Clinical Cases*, 2(7), 250–252. doi:10.12998/wjcc.v2.i7.250
- Féart, C., Torres, M. J. M., Samieri, C., Jutand, M.-A., Peuchant, E., Simopoulos, A. P., & Barberger-Gateau, P. (2011). Adherence to a Mediterranean diet and plasma fatty acids : data the Bordeaux sample of the Three-City study. *British Journal of Nutrition*, 106, 149–158. doi:10.1017/S0007114510005805

- Forman, J. P., Stampfer, M. J., & Curhan, G. C. (2009). Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 302(4), 401–11. doi:10.1001/jama.2009.1060
- Fortes, J. S. (2013). Mecanismo da Inflamação. Disponível em Outubro 16, 2014, <http://enfermagemparaamar.blogspot.pt/2013/05/mecanismo-da-inflamacao.html>
- Fundación Mediterránea. (2010). Disponível em Outubro 18, 2014, <http://dietamediterranea.com/piramide-dietamediterranea/>
- Gardete Correia, L., Boavida, J. M., Fragoso de Almeida, J. P., Massano Cardoso, S., Dores, J., Sequeira Duarte, J., ... Raposo, J. (2013). *Diabetes Factos e Números 2013* (pp. 1–72).
- Garófolo, A., & Petrilli, A. S. (2006). Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Revista de Nutrição*, 19(5), 611–621.
- Gerhauser, C. (2012). Cancer Chemoprevention and Nutri-epigenetics: State of the Art and Future Challenges. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 73–132. Disponível em http://download.springer.com/static/pdf/626/chp%3A10.1007%2F128_2012_360.pdf?auth66=1413567487_6bdf198add1f8b93201d57d4ef903b3c&ext=.pdf
- Gray, B., Muhlhausler, B. S., Davies, P. S. W., & Vitetta, L. (2013). Liver enzymes but not free fatty acid levels predict markers of insulin sensitivity in overweight and obese, nondiabetic adults. *Nutrition research*, 33(10), 781–88. doi:10.1016/j.nutres.2013.07.019
- Halpern, M. J., Alface, J. I. S., Alves, R., Antunes, F., Arrabaça, C., Coimbra, M. A., ... Salvador, A. (1997). *Bioquímica* (1st ed., pp. 218–221).
- Hatanaka, E., & Curi, R. (2007). Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. *Farmacocinética dermatológica*, 88(2004), 53–58.
- Jiménez-Chillarón, J. C., Díaz, R., Martínez, D., Pentinat, T., Ramón-Krauel, M., Ribó, S., & Plösch, T. (2012). The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie*, 94(11), 2242–63. doi:10.1016/j.biochi.2012.06.012
- Kang, J. X., & Liu, A. (2013). The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Reviews*, 32(1-2), 201–10. doi:10.1007/s10555-012-9401-9
- Kang, Z. B., Ge, Y., Chen, Z., Cluette-brown, J., Laposata, M., Leaf, A., & Kang, J. X. (2001). Adenoviral gene transfer of Caenorhabditis elegans n-3 fatty acid desaturase optimizes fatty acid composition in mammalian cells. *Medical Sciences*, 98(7), 4050–4054.

- Khandelwal, S., Kelly, L., Malik, R., Prabhakaran, D., & Reddy, S. (2014). Impact of omega-6 fatty acids on cardiovascular outcomes: A review. *National Institutes of Health*, 2(3), 325–336.
- Kharroubi, I., Ladrière, L., Cardozo, A. K., Dogusan, Z., Cnop, M., & Eizirik, D. L. (2004). Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor-kappaB and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology*, 145(11), 5087–96. doi:10.1210/en.2004-0478
- Korczowska, I. (2014). Rheumatoid arthritis susceptibility genes: An overview. *World Journal of Orthopedics*, 5(4), 544–9. doi:10.5312/wjo.v5.i4.544
- Liu, M., Montgomery, M. K., Fiveash, C. E., Osborne, B., Cooney, G. J., Bell-anderson, K., & Turner, N. (2014). PPAR alfa-independent actions of omega-3 PUFAs contribute to their beneficial effects on adiposity and glucose homeostasis. *Scientific Reports*, 1–9. doi:10.1038/srep05538
- Liu, Q., Wu, D., Ni, N., Ren, H., Luo, C., He, C., ... Su, H. (2014). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protect Neural Progenitor Cells against Oxidative Injury. *Marine Drugs*, 2, 2341–2356. doi:10.3390/md12052341
- Marti, A., & Ordovas, J. (2011). Epigenetics lights up the obesity field. *The European Journal of Obesity*, 4(3), 187–90. doi:10.1159/000329847
- Mathers, J. C. (2008). Session 2: Personalised nutrition. Epigenomics: a basis for understanding individual differences? *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(4), 390–394. doi:10.1017/S0029665108008744
- Mathews, C. K., Holde, K. E. van, & Ahern, K. G. (2000). *Biochemistry* (3rd ed., p. 317). Robin Heyden.
- Miranda, N., Nogueira, P. J., Silva, A. J., Rosa, M. V., Alves, M. I., Afonso, D., ... Oliveira, N. (2013). *Portugal doenças oncológicas em números* (pp. 9–13).
- Orr, S. K., Palumbo, S., Bosetti, F., Mount, H. T., Kang, J. X., Greenwood, C. E., ... Bazinet, R. P. (2013). Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation. *Journal of Neurochemistry*, 127(3), 378–93. doi:10.1111/jnc.12392
- Pender-cudlip, M. C., Krag, K. J., Martini, D., Yu, J., Guidi, A., Skinner, S. S., ... Kang, J. X. (2013). Delta-6-desaturase activity and arachidonic acid synthesis are increased in human breast cancer tissue. *The Official journal of the Japanese Cancer Association*, 760–764. doi:10.1111/cas.12129
- Plataforma contra a obesidade. (2010). *A Pirâmide Mediterrânica*. Disponível em Outubro 18, 2014, <http://www.plataformacontraaobesidade.dgs.pt/PresentationLayer/textos01.aspx?cttextoid=1285&menuid=483&exmenuid=410>

- Ruemmele, F. M., & Garnier-Lengliné, H. (2012). Why are genetics important for nutrition? Lessons from epigenetic research. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 60 Suppl 3, 38–43. doi:10.1159/000337363
- Sampath, H., & Ntambi, J. M. (2005). Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 25, 317–40. doi:10.1146/annurev.nutr.25.051804.101917
- Sánchez-Moreno, C., Ordovás, J. M., Smith, C. E., Baraza, J. C., Lee, Y., & Garaulet, M. (2011). APOA5 Gene Variation Interacts with Dietary Fat Intake to Modulate Obesity and Circulating Triglycerides in a Mediterranean Population. *The Journal of Nutrition*, 380–385. doi:10.3945/jn.110.130344
- Simopoulos, A. P. (2011). Evolutionary Aspects of Diet : The Omega-6 / Omega-3 Ratio and the Brain. *Springer*, 203–215. doi:10.1007/s12035-010-8162-0
- Singh-Dang, T., Walker, M., Ford, D., & Valentine, R. A. (2014). Nutrigenomics : the role of nutrients in gene expression. *Periodontology 2000*, 64(40), 154–160.
- Smith, C. E., Arnett, D. K., Corella, D., Tsai, M. Y., Lai, C., Parnell, L. D., ... Ordovás, J. M. (2012). Perilipin polymorphism interacts with saturated fat and carbohydrates to modulate insulin resistance. *National Institutes of Health*, 22(5), 449–455. doi:10.1016/j.numecd.2010.09.003
- Tang, X., Li, Z., Xu, J., Xue, Y., Li, J., Wang, J., ... Wang, Y. (2012). Short term effects of different omega-3 fatty acid formulation on lipid metabolism in mice fed high or low fat diet. *LIPIDS IN HEALTH AND DISEASE*, 1–8.
- Tomio, K., Kawana, K., Taguchi, A., Isobe, Y., Iwamoto, R., & Yamashita, A. (2013). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Suppress the Cystic Lesion Formation of Peritoneal Endometriosis in Transgenic Mouse Models. *PloS one*, 8(9), 1–8. doi:10.1371/journal.pone.0073085
- Tomita, T., Hosoda, K., Fujikura, J., Inagaki, N., & Nakao, K. (2014). The G-Protein-Coupled Long-Chain Fatty Acid Receptor GPR40 and Glucose Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 5(September), 1–3. doi:10.3389/fendo.2014.00152
- Torres, A. (2012). Curcumina para o tratamento da malária cerebral. Disponível em Outubro 18, 2014, <http://dicasdanutricionista.com.br/2012/09/29/curcumina-para-o-tratamento-da-malaria-cerebral/>
- Trujillo, E., Davis, C., & Milner, J. (2006). Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(3), 403–13. doi:10.1016/j.jada.2005.12.002
- Tu, W. C., Cook-Johnson, R. ., James, M. J., Muhlhäusler, B. S., & Gibson, R. A. (2010). Omega-3 long chain fatty acid synthesis is regulated more by substrate levels than gene expression. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 83, 61–68. doi:10.1016/j.plefa.2010.04.001

- Vallvé, J.-C., Uliaque, K., Girona, J., Cabré, A., Ribalta, J., Heras, M., & Masana, L. (2002). Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 gene expression in human macrophages. *Atherosclerosis*, *164*, 45–56.
- Wang, T., Zhu, C.-L., Wang, S., Mo, L.-W., Yang, G.-D., Hu, J., & Zhang, F. (2014). Role of NLRP3 and NLRP1 inflammasomes signaling pathways in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 827–831.
doi:10.1016/S1995-7645(14)60145-0
- Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M. T.-H., ... Ting, J. P.-Y. (2011). Fatty acid-induced NLRP3-PYCARD inflammasome activation interferes with insulin signaling. *National Institutes of Health*, *12*(5), 408–415.
doi:10.1038/ni.2022.Fatty
- Xiao, Y., Gu, Y., Purwaha, P., Ni, K., Law, B., Mallik, S., & Y. Qian, S. (2012). Characterization of Free Radicals Formed from Cox-Catalyzed DGLA Peroxidation. *National Institute of Health*, *50*(9), 1163–1170.
doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.001.Characterization
- Xu, Y., & Qian, S. Y. (2014). Anti-cancer Activities of ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Biomed Journal*, 112–119.
- Zhang, J., Zhang, L., Ye, X., Chen, L., Zhang, L., Gao, Y., ... Cai, C. (2013). Characteristics of fatty acid distribution is associated with colorectal cancer prognosis. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *88*(5), 355–360.
doi:10.1016/j.plefa.2013.02.005
- Zhang, M., Wang, S., Mao, L., Leak, R. K., Shi, Y., Zhang, W., ... Zhang, F. (2014). Omega-3 fatty acids protect the brain against ischemic injury by activating Nrf2 and upregulating heme oxygenase 1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *34*(5), 1903–15.
doi:10.1523/JNEUROSCI.4043-13.2014