

ÁCIDOS GRAXOS DAS SÉRIES ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6 E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO

Dayse Emanuelle de Lima Viana¹; Mikaeli Medeiros Dantas²; Maria Emília da Silva Menezes^{3*}

1. Graduada em Farmácia - Unidade Acadêmica de Saúde (UAS). Centro de Educação e Saúde (CES). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

2. Discente do Curso de Bacharelado em Farmácia. (UAS-CES-UFCG).

3. Docente Adjunta. (UAS-CES-UFCG) *Correspondência: memenezes_2@yahoo.com.br.

RESUMO

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e múltiplos estudos epidemiológicos associam a composição da dieta aos seus principais fatores de risco. Os hábitos alimentares, principalmente o consumo de gordura e colesterol, sempre receberam atenção na prevenção das doenças cardiovasculares. Diversos estudos de intervenção têm mostrado que o risco para a doença arterial coronariana pode ser reduzido, quando os níveis séricos de colesterol são controlados pela dieta ou tratamento farmacológico. Os ácidos graxos ω -3, principalmente os de cadeia longa, encontrados nos peixes, têm-se mostrado particularmente úteis na prevenção e tratamento de doenças como dislipidemias, Diabetes *Mellitus* e obesidade, apresentando importante efeito cardioprotetor. Porém existe considerável controvérsia concernente à relativa importância dos ácidos graxos poliinsaturados ω -3 e ω -6 na prevenção de doenças cardiovasculares. O objetivo desta revisão é investigar a importância dos ácidos graxos no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares. Foi realizada uma revisão da literatura de forma sistemática, nas bases de dados Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, dos artigos publicados nos últimos quatorze anos, abordando as doenças cardiovasculares.

Descritores: Ácidos graxos, doenças cardiovasculares, ômega-3, ômega-6

FATTY ACIDS OMEGA-3 AND OMEGA-6 AND THEIR USE IN CARDIOVASCULAR DISEASE TREATMENT: A REVIEW.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of morbidity and mortality, and multiple epidemiological studies have linked diet composition to its main risk factors, eating habits, especially the consumption of fat and cholesterol, always received attention in the prevention of cardiovascular diseases. Several interventional studies have shown that the risk for coronary heart disease can be reduced when the serum cholesterol levels are controlled by dietary or pharmacological treatment. The ω -3 fatty acids, especially long chain found in fish, have proven to be particularly useful in the prevention and treatment of diseases such as dyslipidemias, diabetes mellitus and obesity, showing significant cardioprotective effect. But there is considerable controversy regarding the importance of polyunsaturated fatty acids ω -3 and ω -6 in preventing cardiovascular disease. The objective of this review is to investigate the importance of fatty acids in treatment and prevention of cardiovascular diseases. It performed a systematic review of the literature using Medline, PubMed, Lilacs, Scielo and national and international health committees, of articles published in the last fourteen years addressing cardiovascular disease.

Keywords: fatty acids, cardiovascular disease, omega-3, omega-6.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, e múltiplos estudos epidemiológicos associam a composição da dieta aos seus principais fatores de risco (1).

Existe um delicado equilíbrio no organismo para cobrir as necessidades de lipídios das células e, ao mesmo tempo, evitar seu acúmulo excessivo. Por razões não muito claras, esse equilíbrio pode romper-se, elevando o nível de um ou mais componentes lipídicos na corrente sanguínea, ao que se denomina dislipidemia. As alterações fisiopatológicas envolvidas na sua gênese promovem o acúmulo da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL) nos compartimentos plasmáticos, resultando em hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, respectivamente. O diagnóstico precoce e a redução dos níveis séricos desses componentes, quando elevados, têm contribuído para sensível queda da incidência e da mortalidade por doença cardiovascular (2).

Estudos de intervenção têm mostrado que o risco para a doença arterial coronariana pode ser reduzido, quando os níveis séricos de colesterol são controlados pela dieta ou tratamento farmacológico. Atualmente, existem muitos tipos de medicamentos capazes de controlar as hiperlipidemias, porém, este tratamento por mais eficiente que seja possui alto custo e não é isento de efeitos colaterais, proporcionais à dose do medicamento utilizado. Considerando este fato a população tem buscado paliativos para tais tratamentos, assim muitos brasileiros têm incluído em sua dieta alimentos que possuem propriedades cardioprotetoras, como é o caso de ácidos graxos poli-insaturados (3).

Entre os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), destacam-se duas famílias, ômega-3 e ômega-6, cada uma representada por um ácido graxo essencial, sendo o alfa-linolênico (ômega-3) e o linoléico (ômega-6). Estes são conhecidos como essenciais, pois os seres humanos não podem sintetizá-los, portanto, precisam obtê-los a partir da ingestão dietética (4).

Os hábitos alimentares, principalmente o consumo de gordura e colesterol, sempre receberam atenção na prevenção das DCV. Recentemente, o enfoque para adequação e recomendação dietética da gordura mudou. Assim, tem-se valorizado a melhora na qualidade da gordura consumida, ficando a quantidade de gordura da dieta em segundo plano. Nesse sentido, alguns tipos de gordura ganharam espaço como benéficos à saúde. Entre eles, os ácidos graxos ω -3, principalmente os de cadeia longa, encontrados nos peixes, têm-se mostrado particularmente úteis na prevenção e tratamento de doenças como dislipidemias, diabetes Mellitus e obesidade, apresentando importante efeito cardioprotetor (5,6).

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A grande maioria das doenças cardiovasculares resulta na carência de fluxo sanguíneo para a rede de vasos sanguíneos que circundam o coração e suprem o miocárdio. A principal causa de morte é a aterosclerose, que envolve mudanças estruturais na camada íntima das grandes artérias. A aterosclerose é assim a principal causa de ataque cardíaco, de acidente cardiovascular cerebral (AVC) e de gangrena nas extremidades (7).

As doenças cardiovasculares alteram o funcionamento do sistema circulatório, formado por coração, vasos sanguíneos e vasos linfáticos. Essas doenças podem ser amplamente classificadas em doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. A placa aterosclerótica é uma situação comum a todos

esses casos, sendo responsável pela oclusão de vasos sanguíneos e pela interrupção do fluxo de sangue para o coração, o cérebro e os vasos periféricos (8).

A doença cardiovascular constitui, sem dúvida, a maior de todas as endemias do século XX nos países ocidentais desenvolvidos, sendo até considerado epidemia progressiva, o aumento da incidência do infarto agudo do miocárdio nesses países. Esse fato vem acontecendo também, atualmente, nos países emergentes, nos quais as doenças cardiovasculares, incluindo as cerebrovasculares, ocupando o primeiro lugar ou o segundo lugar como causa de morte (9). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 72% de óbitos no Brasil, em 2005, tiveram como causas doenças crônicas. Destes, 45% foram consideradas mortes prematuras, ocorridas antes dos 70 anos. Ainda segundo a OMS, 80% dos casos de diabetes tipo II, problemas prematuros do coração e AVC, bem como 40% dos casos de câncer podem ser evitados, se houver uma alimentação adequada, redução do tabaco e hábitos de atividade física regular (10).

Inúmeros fatores podem contribuir para o surgimento das DCV, dentre eles destaca-se o tabagismo, a hipertensão arterial, as dislipidemias e o diabetes Mellitus. Outros fatores significativos, como obesidade, alimentação inadequada e inatividade física também são associados aos riscos de desenvolver DCV. A incidência elevada dessas doenças em decorrência de tais fatores parece ser um reflexo da transição nutricional, que é caracterizada pela diminuição da prevalência de desnutrição e pelo aumento de sobrepeso e da obesidade, resultante da inatividade física e das mudanças no padrão alimentar, tais como aumento do consumo de gorduras, açúcar e alimentos refinados e redução de carboidratos complexos e fibras (8).

ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é considerada uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre, caracterizada pelo acúmulo de depósitos de colesterol em macrófagos. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular em resposta a diversos fatores como envelhecimento, toxinas, infecções virais, reações imunológicas, hipertensão arterial, tabagismo, elevação de lipoproteínas aterogênicas (LDL, lipoproteínas de densidade intermediária - IDL, lipoproteínas de densidade muito baixa - VLDL, remanescentes de quilomícrons), além de produtos da lipoperoxidação presentes na dieta e nas partículas de LDL oxidadas. As consequências clínicas da função arterial prejudicada

por aterosclerose dependem da localização da lesão, ou seja, nas artérias coronárias, observa-se angina, infarto do miocárdio e morte súbita, enquanto nas artérias cerebrais pode ocorrer acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório. Já na circulação periférica, tem-se claudicação intermitente, isquemia do membro e necrose. Dessa forma a aterosclerose é a base de várias formas das DCV (8,11).

A agressão endotelial pelos fatores acima citados, e principalmente pela presença da LDL, que é considerada partícula central nesse processo, como também outras lipoproteínas que contem apoB, como a lipoproteína Lp(a), irão induzir o início de processos inflamatórios crônicos (Figura 1) que são acompanhados pela ausência de fatores vasodilatadores e antitrombóticos e pelo aumento de produtos vasoconstritores e pró-trombóticos, caracterizando a disfunção endotelial (8). Essa disfunção endotelial ocasiona um aumento da permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação (12).

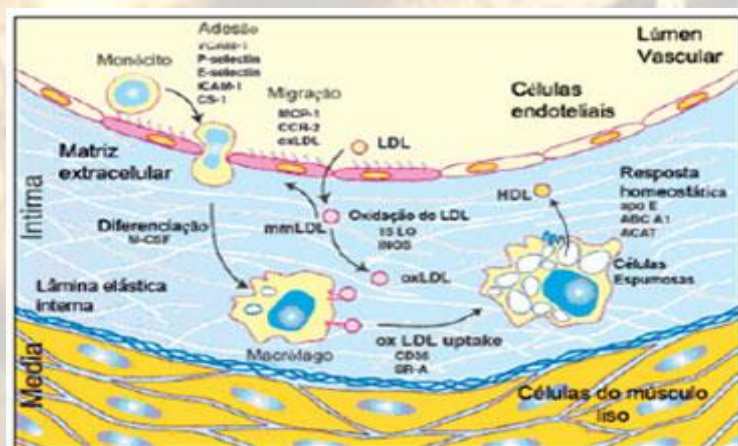


Figura 1. Eventos iniciais para desenvolvimento da placa aterosclerótica (13).

A disfunção endotelial também promove o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada. As moléculas de adesão são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial onde se diferenciam em macrófagos que por sua vez captam as LDL oxidadas. Os macrófagos repletos de lipídeos são conhecidos como células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas, que configuram as lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose (14).

Tendo em vista os mecanismos envolvidos na formação da placa aterosclerótica, as terapias têm como principais objetivos controlar a dislipidemia e a inflamação, além de proteger o endotélio vascular. Dessa forma, o tratamento da aterosclerose exige uma abordagem ampla e simultânea em relação a todos os fatores de risco, priorizando-se inicialmente, a mudança do estilo de vida que inclui a terapia nutricional, associada ou não ao tratamento farmacológico específico (8). Estudos epidemiológicos recentes têm relatado que a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) ômega-3 teria uma correlação inversa com a incidência de aterosclerose (15).

DISLIPIDEMIAS

Dislipidemias são modificações no metabolismo dos lipídios que desencadeiam alterações nas concentrações das lipoproteínas plasmáticas. São geralmente caracterizadas por aumento de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático, resultando em hipertrigliceridemia, e/ou aumento de lipoproteínas ricas em colesterol (como a LDL e remanescentes), resultando em hipercolesterolemia. Além disso, pode ocorrer diminuição da concentração plasmática de HDL. Todos esses acontecimentos vão favorecer o desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares (16,17).

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013) classifica as dislipidemias da seguinte forma: As dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente por meio de análises bioquímicas. Na classificação genotípica, as dislipidemias se dividem em monogênicas, causadas por mutações em um só gene, e poligênicas, causadas por associações de múltiplas mutações que isoladamente não seriam de grande repercussão. A classificação fenotípica ou bioquímica considera os valores de CT, LDL-C, TG e HDL-C e compreende quatro tipos principais bem definidos:

- a) hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-C (≥ 160 mg/dl);
- b) hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos TGs (≥ 150 mg/dl) que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG, como VLDL, IDL e quilomícrons. Como observado, a estimativa do volume das lipoproteínas aterogênicas pelo LDL-C torna-se menos precisa à medida que aumentam os níveis plasmáticos de lipoproteínas ricas em TG. Portanto, nestas situações, o valor do colesterol não-HDL pode ser usado como indicador de diagnóstico e meta terapêutica;

c) hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL-C (≥ 160 mg/dl) e TG (≥ 150 mg/dl). Nesta situação, o colesterol não-HDL também poderá ser usado como indicador e meta terapêutica. Nos casos em que TGs ≥ 400 mg/dl, o cálculo do LDL-C pela fórmula de *Friedewald* é inadequado, devendo-se, então, considerar a hiperlipidemia mista quando CT ≥ 200 mg/dl;

d) HDL-C baixo: redução do HDL-C (homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dl) isolada ou em associação ao aumento de LDL-C ou de TG.

As dislipidemias secundárias podem ser divididas em três grupos: as que são secundárias às doenças, tais como Diabetes *Mellitus*, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e obesidade; as que são secundárias a medicamentos, como os corticosteroides, betabloqueadores, diuréticos e anabolizantes; e as secundárias à hábitos de vida inadequados, tais como tabagismo, etilismo e dieta (17).

Estudos epidemiológicos longitudinais têm demonstrado que existe uma correlação direta entre os níveis de colesterol plasmático e triacilgliceróis e o aumento de doenças cardiovasculares (18).

LIPOPROTEÍNAS E O RISCO CARDIOVASCULAR

As lipoproteínas estão relacionadas às DCV por complexos mecanismos que envolvem a formação de células espumosas, resposta inflamatória, alterações plaquetárias, alterações do endotélio e formação das placas ateroscleróticas (8).

As lipoproteínas têm a função de transportar os triglicerídeos e principalmente o colesterol, tanto para o armazenamento quanto para a sua utilização como fonte de energia. Pois, apesar do colesterol ter um importante papel como precursor para síntese de alguns hormônios da glândula suprarrenal, dos ovários e dos testículos, em excesso traz prejuízos para o organismo porque se adere, junto com os triglicerídeos, às paredes dos vasos diminuindo assim o seu calibre (19).

Concentrações elevadas de triglicerídeos no soro estão associadas a quatro condições patogênicas que aceleram a aterosclerose, aumentando por consequência a predisposição para desenvolvimento das DCV: diminuição das concentrações de HDL no soro; aumento das lipoproteínas remanescentes; pequena elevação da LDL; e aumento das condições trombogênicas. A hipótese de que quilomícrons ou seus remanescentes apresentem relação com o risco cardiovascular é baseada no fato de que estas partículas estão significativamente aumentadas no intestino após a ingestão alimentar e grande parte delas atravessa a parede arterial, sendo considerada aterogênica (8).

As concentrações aumentadas de LDL elevam o risco cardiovascular. A LDL em seu estado nativo, não é aterogênica, entretanto a LDL modificada quimicamente é rapidamente internalizada por macrófagos por meio de receptores *scavenger* (Scr). A presença de metais e de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio resultam em modificação da LDL, formando a Lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLox), que serve como ligante para a via do receptor Scr. Essas partículas lipídicas oxidadas são fagocitadas por macrófagos repletos de colesterol esterificado, que se transformam em células espumosas, originando estrias lipídicas (lesões iniciais da aterosclerose). Já o HDL, quando aumentado, retarda o aparecimento de aterosclerose e por consequência, diminui a progressão das doenças da artéria coronariana por meio de vários mecanismos: transporte reverso do colesterol; redução da inflamação pela diminuição seletiva de moléculas de adesão que facilitam a ligação de células mononucleares na parede dos vasos e proteção da LDL contra oxidação pela transferência de lipídios oxidados da LDL para HDL (8).

ÓLEOS E GORDURAS

As gorduras são consideradas substâncias insolúveis em água (hidrofóbicas). De origem vegetal ou animal. Podem ser formadas por produtos de condensação entre glicerol e ácido graxo resultando em triglicerídeos. Possuem um valor energético elevado e veiculam vitaminas lipossolúveis. Os óleos são líquidos na temperatura ambiente enquanto as gorduras são sólidas em temperatura ambiente, passam ao estado líquido entre 30 e 42°C. As fontes de óleos e gorduras são: grãos ou sementes como soja, milho, arroz, girassol, canola, algodão e amendoim; frutos: azeitona, dendê; animal: banha, toucinho, manteiga e bacon (20).

A maior parte das gorduras comuns da dieta contém uma mistura de ácidos graxos insaturados e saturados com 16-18 carbonos. Por convenção, as gorduras que são líquidas em temperatura ambiente são denominadas óleos, uma característica originada de sua menor proporção de ácidos graxos saturados (cadeia reta) e de sua maior proporção de ácidos graxos insaturados (cadeia curva). O ponto de fusão (Figura 2) dos ácidos graxos insaturados é, em geral, mais baixo, portanto a liquefação destas gorduras é mais fácil. Os triglicerídeos de origem animal são comumente gorduras, enquanto aqueles dos peixes ou de origem vegetal são, em geral, óleos. As gorduras animais e os óleos de peixe frequentemente contêm colesterol, enquanto os óleos vegetais não o contêm, mas, em geral, contêm outros “fito”esteróis (21).

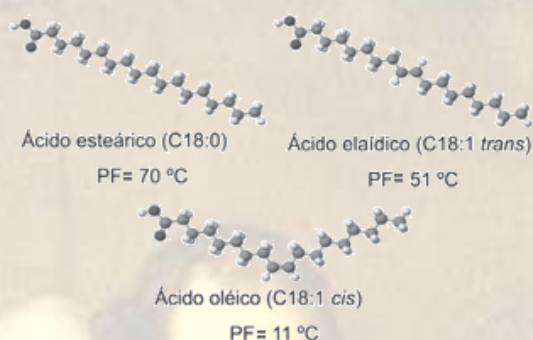


Figura 2. Estruturas e pontos de fusão dos ácidos esteárico, oléico e elaídico (22).

Estudos experimentais em seres humanos têm avaliado os efeitos do colesterol da alimentação sobre a absorção de colesterol e o metabolismo lipídico e revelam variabilidade acentuada entre os indivíduos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, grande parte da população absorve aproximadamente metade do colesterol presente na luz intestinal, enquanto a minoria é hiper-responsiva (8).

O consumo diário médio de gordura em uma dieta ocidental varia de 50 a 100g e fornece entre 35 e 40% da energia total. O consumo é formado principalmente por triglicerídeos, também conhecidos como triacilgliceróis, que formam o principal componente das gorduras, óleos visíveis, e quantidades mínimas de fosfolipídios e ésteres de colesterol (21).

O Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda que nas primeiras duas décadas de vida as gorduras devem fornecer 30% das calorias da dieta, a não ser que haja maior suscetibilidade à aterosclerose, seja por história familiar positiva, tabagismo, hipertensão, diabetes ou outros fatores de risco (23).

Já nos adultos os lipídios são a maior fonte de energia do organismo e necessários para a absorção de vitaminas lipossolúveis e carotenóides. O *Institute of Medicine* sugere que as dietas tenham o menor conteúdo possível de colesterol, ácidos graxos *trans* e gorduras saturadas, tendo em vista as correlações positivas da ingestão destes tipos de lipídios e o aumento do risco de doenças cardiovasculares. Propõe-se que 20 a 35% da ingestão energética de adultos seja proveniente dos carboidratos (9).

ÁCIDOS GRAXOS

Os Ácidos Graxos (AG) são classificados pelo tamanho da cadeia carbônica, podendo ser de cadeia curta (de 2 a 4 carbonos), média (6 a 12 carbonos) ou longa (acima de 12 carbonos). Normalmente apresentam número par de carbonos pelo fato de sua síntese biológica ocorrer pela adição sucessiva de moléculas de acetilCoA.

Eles podem apresentar apenas ligações simples, sendo denominados ácidos graxos saturados (AGS), apenas uma dupla ligação, os ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e duas ou mais insaturações, os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) (25). A cadeia carbônica de um AG saturado existe, geralmente, sob uma forma estendida, uma vez que esta conformação linear, flexível, é o estado de maior energia. Em contraste, os AG insaturados contêm dobramentos rígidos em suas cadeias carbônicas, pois as duplas ligações não giram e uma angulação de 30 graus é produzida para cada uma das duplas ligações presentes (configuração *cis*). A conformação linear dos AG saturados permite um melhor empacotamento dos mesmos, fazendo com que as moléculas fiquem mais próximas umas das outras e, com isso, aumentando a interação entre elas. No caso dos AG insaturados, a dupla ligação não permite um empacotamento tão eficiente das moléculas, fazendo com que as interações entre elas sejam menores. Como consequência os AG saturados possuem um ponto de fusão maior que os AG insaturados (24).

Uma notação comum para o tipo de AG é dada pelo número de carbonos da cadeia, seguido pelo número de insaturações. Assim, os AG palmítico, oléico e linoléico são representados como 16:0, 18:1 e 18:2, respectivamente (25).

Os AGPI são classificados ainda quanto à localização da primeira insaturação a partir do terminal metil, o que define a nomenclatura ômega (ω). Dessa forma, os AGPI compõem famílias de AG ω -9, ω -6 e ω -3, representadas pelos ácidos oléico, linoléico e linolênico respectivamente. Os ácidos linoléico (18:2 ω -6) e α linolênico (18:3 ω -3) são essenciais, portanto devem ser obtidos pela dieta, possibilitando que o organismo sintetize os demais AG de suas famílias, como o ácido araquidônico - AA (20:4 ω -6) e os ácidos eicosapentaenóico - EPA (20:5 ω -3) e docosahexaenóico- DHA (22:6 ω -3) (26).

ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS

A essencialidade dos ácidos graxos (AG) tem dois requisitos: A) este tipo de ácido graxo é imprescindível ao organismo; e B) não pode ser sintetizado pelo mesmo. Assim, os ácidos graxos compõem uma classe de moléculas que não podem ser geradas pelo organismo, mas que são necessárias para o seu funcionamento (24). No entanto, deve-se restringir cada vez mais o número de ácidos graxos essenciais que possam realmente ser considerados estritamente essenciais. Não basta saber se um determinado ácido graxo é essencial, tem que ter a capacidade de curar manifestações patológicas ou prevenir doenças, é necessário estabelecer se um ácido

graxo não é sintetizado pelas células do animal em estudo a partir de um ácido graxo precursor (27).

Há duas classes de AG essenciais os ômega-3 e os ômega-6. A essencialidade dos últimos é conhecida desde a década de 1930, sua deficiência está associada basicamente a problemas dérmicos. Quanto aos AG ômega-3, apenas recentemente (após a década de 1980) é que se descobriu a necessidade na dieta, para evitar principalmente distúrbios neurológicos e visuais. Apesar do aparente papel preponderante dos AG essenciais na pele e no sistema nervoso, tais AG estão também implicados no funcionamento de diversos órgãos e sistemas, basicamente pela sua conversão em eicosanoides, mediadores lipídicos farmacológicos que incluem, entre outros, as prostaglandinas (PG), os leucotrienos (LT), as tromboxanas (TX) e as lipoxinas (LX) (24).

ÁCIDOS GRAXOS: ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6

Os AGPI da série ω -3 incluem ainda os ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 ω -3), docosapentaenóico (DPA, 22:5 ω -3). A série ω -6 é composta principalmente pelo seu precursor, o ácido linoléico (LA, 18:2 ω -6) e pelo ácido araquidônico (AA, 20:4 ω -6) (28).

Os ácidos graxos das famílias ω -6 e ω -3 são obtidos por meio da dieta ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoléico e alfa-linolênico, pela ação de enzimas alongase e dessaturase. As alongases atuam adicionando dois átomos de carbono à parte inicial da cadeia, e as dessaturases agem oxidando dois carbonos da cadeia, originando uma dupla ligação com a configuração cis (29).

O processo de síntese dos ácidos graxos essenciais acontece no retículo endoplasmático predominantemente nas células hepáticas, e tem sido aceito, por muitos anos, que a etapa final da síntese dos ácidos docosahexaenóico (22:6 ω -3, ADH) e docosapentaenóico (22:5 ω -6, ADP) envolve a Δ 4 dessaturase, que atua sobre os ácidos 22:5 ω -3 e 22:4 ω -6. Embora sua existência tenha sido reconhecida em algumas espécies vegetais e microorganismos, a dificuldade em isolar e identificar essa enzima nos mamíferos induziu à busca por evidências metabólicas de outras etapas para explicar a produção do DHA (ácido docosahexaenóico) e DPA (ácido docosapentaenóico). Essas etapas envolvem ação das enzimas alongase e Δ 6 dessaturase, levando à formação dos ácidos 24:6 ω -3 e 24:5 ω -6, que nos peroxissomos sofrem a remoção de dois átomos de carbono, denominada de β -oxidação.

Entretanto, no homem, essa interconversão em EPA e DHA a partir do ácido alfa-limoléico é limitada e pode variar em subgrupos populacionais. Diabetes Mellitus, tabagismo, consumo de álcool, *stress*, ingestão elevada de gordura trans, senescência e ingestão insuficiente de energia, proteína, zinco, magnésio, cobre e das vitaminas B3, B6 e C influenciam de forma negativa o processo de interconversão de ácidos graxos no organismo humano por reduzirem a atividade das enzimas dessaturases (29).

Plantas, diferentes dos animais podem inserir duplas ligações na molécula de ácido oléico entre as duplas ligações existentes na posição C-9 e o grupamento metil terminal da cadeia de carbonos. Muitas plantas marinhas, especialmente algas unicelulares no fito plâncton, também executam a elongação da cadeia, e, desse modo, a dessaturação do ácido alfa-linolênico gera o ácido graxo poliinsaturado ômega-3, com 20 e 22 carbonos e 5 ou 6 duplas ligações. É a formação desses ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 de cadeia longa, por algas marinhas, e sua transferência por meio da cadeia alimentar, que promovem a abundância dos ácidos eicosapentaenóico (20:5-ômega-3) e docosahexaenóico (22:6-ômega-3) em alguns óleos de peixes marinhos (30).

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 são predominantes em todas as dietas, especialmente na dieta ocidental (29). As famílias ômega-6 e ômega-3 competem pelas mesmas enzimas no processo de elongação e dessaturação e não se convertem uma na outra (30). Portanto a eficiência na bioconversão irá depender da proporção entre ômega-6 e ômega-3 presentes na dieta. Atualmente a dieta ocidental é “deficiente” em ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, sendo a relação entre ômega-6 e ômega-3 ($\omega 6/\omega 3$) da ordem 15 a 20:1, quando o ideal seria de 1 a 4:1 (33).

Estes ácidos graxos têm efeito nos diversos processos fisiológicos e em doenças crônicas, bem como na regulação dos níveis de lipídios do plasma, função cardiovascular e imune, desenvolvimento neuronal e função visual. A ingestão de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e sua distribuição às células do organismo promovem efeitos na função e na composição da membrana, na síntese de eicosanoides e na sinalização e regulação da expressão gênica (30) (32) (34). Os AGPI ω -6 são precursores de prostanóides série-2 e leucotrienos série-4, que estão associados a atividades pró-inflamatória e pró-trombótica, e os AGPI ω -3 são precursores de prostanóides série-3 e leucotrienos série-5, que estão associados às propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas (35).

As duas classes de ácidos graxos poliinsaturados, ômega-3 e ômega-6 são metabolicamente diferentes e possuem funções fisiológicas opostas, deste modo o equilíbrio nutricional é importante para conseguir a homeostase e o desenvolvimento normal do organismo. A mudança no nível dos poliinsaturados na dieta poderia influenciar a produção e a função biológica das citocinas importantes mediadores biológicos cuja produção excessiva contribui com o desenvolvimento de diversas doenças. Os AGPI são ainda precursores de outros lipídios e de compostos chamados eicosanóides, que exercem um papel regulador tanto na fisiologia como nas condições mórbidas (36).

A ingestão de EPA e DHA, provenientes de fontes como peixe ou óleo de peixe tem como efeito: 1) diminuição na produção de PGE₂; 2) uma diminuição dos TXA₂, um potente agregador de plaquetas e vasoconstritor; 3) uma diminuição na formação de LTB₄, um indutor da inflamação, e um potente indutor da quimiotaxia e aderência dos leucócitos; 4) um aumento de TXA₃, um fraco agregador de plaquetas e fraco vasoconstritor; 5) um aumento da PGI₃, levando a um aumento global no total da prostaciclina, aumentando PGI₃ sem uma diminuição na PGI₂, pois tanto PGI₂ quanto PGI₃ são vasodilatadores ativos e inibidores da agregação plaquetária; 6) um aumento de LTB₅, um indutor fraco da inflamação e um fraco agente quimiotático (37).

ÔMEGA-3 E OS LÍPÍDEOS SANGÜÍNEOS

Avaliou-se os efeitos de diferentes tipos de dietas, ricas em AGMI ou AGS e acrescidas de ω -3 (3,6g/dia) ou placebo, nas concentrações plasmáticas de lipoproteínas de jejum, no tamanho da partícula de LDL e lipídeos pós-prandiais em indivíduos saudáveis. Fizeram parte do estudo 162 pessoas de ambos os sexos, com idade entre 30 e 65 anos, que foram orientadas a seguir uma dieta rica em AGMI (com 8% de AGS, 23% de AGMI e 6% de AGPI) ou rica em AGS (com 17% de AGS, 14% de AGMI e 6% de AGPI), acrescidos de ω -3 (3,6g/dia) ou placebo, por 90 dias. O grupo submetido à dieta rica em AGS demonstrou maior concentração plasmática de LDL e TG. A suplementação com óleo de peixe (ω -3) foi capaz de reduzir as concentrações de TG em jejum ou pós-prandial. Apesar disso, foi possível observar um aumento das concentrações de LDL no plasma, tanto no grupo que recebeu a suplementação associada à dieta rica em AGMI, quanto à associada à dieta rica em AGS (38).

Em outro estudo, foi testado o efeito de óleos enriquecidos com DHA (15g/100g de óleo) sobre as concentrações plasmáticas de TG e fosfolipídios, e observado o

estado de peroxidação no rim, fígado e plasma. Nessa pesquisa foi verificado que as dietas ricas em DHA aumentaram significativamente as concentrações de DHA no plasma, fígado e rins, enquanto houve uma concomitante redução no ácido araquidônico nos referidos tecidos, o que poderia interferir na fluidez das membranas. Além, disso, a suplementação com DHA foi capaz de reduzir as concentrações de TG no plasma e no fígado. Em contrapartida os animais suplementados com DHA apresentaram maior acúmulo de hidroperóxidos de fosfolipídios no plasma, fígado e rins, enquanto que as concentrações de α -tocoferol foram concomitantemente reduzidas. Ou seja, os ratos alimentados com óleos ricos em DHA tiveram maior susceptibilidade à peroxidação lipídica (39).

Na pesquisa intitulada “Prevenção da Aterosclerose Coronariana Mediante Intervenção com Ácidos Graxos Ômega-3 de Origem Marinha”, constatou-se uma redução no desenvolvimento da aterosclerose, com a administração de baixas doses de ômega-3 (1,65 g ao dia). Em 1999, o estudo GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico Prevenzione*), realizado na Itália, constituiu um trabalho típico de prevenção cardiovascular secundária, no qual 11.324 pacientes com doença cardiovascular previa, que estavam recebendo tratamento convencional, foram randomizados para quatro grupos: o primeiro com 300mg de vitamina E; o segundo com 850mg de ômega-3 (EPA e DHA); o terceiro grupo recebendo vitamina E com ômega-3, e o quarto nenhum deles. Após 3,5 anos de seguimento, o segundo grupo, com somente ômega-3, apresentou redução de 15% do enfarte do miocárdio (IAM) não fatal e de acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. Também foi observada redução de 20% na mortalidade total e redução de 45% na morte súbita, quando comparado ao grupo controle. O grupo vitamina E não mostrou benefícios. Uma análise posterior das curvas de sobrevivência nesse estudo evidenciou que os benefícios do ômega-3 ocorriam precocemente após a randomização (40).

O principal efeito dos ácidos graxos ômega-3 sobre as doenças coronárias estaria na sua ação sobre a agregação plaquetária, redução na produção de TXA₂ (tromboxanos da série 2) e prolongamento do tempo de sangramento (41).

Como outras substâncias com efeitos farmacológicos, o ômega-3 também possui efeitos adversos. Doses muito elevadas (420 g/dia) de ômega-3 podem estar associadas ao aumento do tempo de sangramento. No entanto, o consumo moderado (2-5 g/dia) não parece provocar estes efeitos (43). Os dados epidemiológicos sobre estes efeitos são escassos, porque a maioria dos estudos não distingue AVC isquêmico de AVC hemorrágico, devido tanto ao pequeno número de acontecimentos

hemorrágicos ou às informações clínicas incompletas. Em um estudo de saúde com Enfermeiras, encontrou-se uma significativa associação inversa entre o consumo de peixe e o risco de eventos trombóticos (44).

ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS EM ALIMENTOS

Os ácidos linoléico (ω -6) e alfa-linolênico (ω -3) estão presentes tanto em espécies vegetais como animais empregadas na alimentação humana. Nas hortaliças, o ácido alfa-linolênico (ω -3) é encontrado em maior quantidade em espécies com folhas de coloração verde-escura, por ser um importante componente da fração dos lipídios polares contidos nos cloroplastos (45). Também ocorre em alguns cereais e leguminosas, sendo a sua concentração muito dependente da espécie e de fatores sazonais. No reino vegetal, os AGPI-CML são encontrados em plantas inferiores, que se desenvolvem principalmente em ambientes aquáticos marinhos (45). Os AGPI ω -6 encontram-se nas castanhas, sementes e nos óleos vegetais, como os de milho e soja (26). Em função do processo de hidrogenação, os produtos industrializados também se constituem fontes importantes de ácidos graxos poliinsaturados, principalmente da série ω -6 (33).

O consumo de uma variedade de espécies de peixe incluindo linguado, cavala, arenque e salmão é a melhor forma de garantir uma boa ingestão de ômega-3. No mercado estão disponíveis vários suplementos de ômega-3, mas estes fornecem diferentes quantidades de EPA e DHA (42).

A tabela 1 apresenta as concentrações dos ácidos linoléicos e alfa-linolênico em alimentos de origem vegetal. Embora as hortaliças apresentem pequenas quantidades do ácido alfa-linolênico, devido ao seu baixo conteúdo lipídico, o consumo de vegetais, como o agrião, a couve, a alface, o espinafre e o brócolis, pode contribuir para elevar a sua ingestão, principalmente em dietas vegetarianas. Entre os cereais e as leguminosas, a aveia, o arroz, o feijão, a ervilha e a soja, constituem importantes fontes desse ácido. Nos óleos vegetais, a maior concentração do ácido alfa-linolênico ocorre no óleo de linhaça, sendo que os óleos de canola e soja também apresentam concentrações significativas (46).

Tabela 1. Concentração dos ácidos linoleico (ômega-6), alfa-linolênico (ômega-3) em alimentos de origem vegetal (46).

Hortaliças	18:2 n-6(mg/g)	18:3 n-3 (mg/g)	n-6/n-3	Cereais e leguminosas	18:2 n-6 (mg/g)	18:3 n-3 (mg/g)	n-6/n-3
Agrião ¹	0,4	1,8	0,2	Arroz ²	0,6	0,1	4,8
Alface ¹	0,4	0,9	0,4	Arroz ² (parboilizado)	3,1	0,2	17,9
Brócolis ¹	0,5	1,1	0,5	Aveia ¹	24,4	1,1	22,0
Beldroega ¹	0,9	4,1	0,2	Ervilha ²	1,4	0,3	4,9
Couve ¹	1,4	1,8	0,8	Feijão ²	0,8	1,1	0,7
Couve-flor ¹	0,5	1,7	0,3	Lentilha ²	1,4	0,4	3,7
Espinafre ¹	0,3	1,3	0,2	Milho ²	58,6	1,8	32,5
Hortela ¹	0,3	2,0	0,2	Soja ²	44,6	6,0	7,5
Frutas				Oleos			
Abacate ¹	16,7	1,3	12,5	Canola	203,0	93,0	2,2
Banana ¹	0,5	0,3	1,7	Linhaça	127,0	533,0	0,2
Mamão ¹	0,1	0,3	0,3	Milho	523,0	11,6	45,1
Manga ¹	0,4	0,1	4,0	Oliva	97,6	7,60	12,8
Morango ¹	1,8	0,7	2,6	Soja	510,0	68,0	7,5

¹Alimento cru; ²Alimento cozido.

O ácido alfa-linolênico e os AGPI-CML estão presentes em alimentos de origem animal, como peixes e aves, sendo as suas quantidades muito dependentes da dieta a que esses animais foram submetidos (31). Assim, inúmeros estudos têm sido conduzidos com o objetivo de estabelecer as quantidades mais apropriadas para a incorporação do ácido alfa-linolênico nas rações dos animais, que possibilitem o aumento da sua conversão enzimática para AGPI-CML, resultando em maiores quantidades de EPA e DHA nos alimentos provenientes desses animais (29).

Entre os peixes, os de origem marinha, como a sardinha e o salmão, geralmente apresentam quantidades maiores de ácido eicosapentanoico e ácido docosahexanoico que os peixes oriundos de águas continentais. Isso ocorre, devido à expressiva quantidade desses ácidos graxos no fitoplâncton, que provê a sua distribuição ao longo da cadeia alimentar marinha. Nos alimentos provenientes de animais terrestres, que não foram submetidos a dietas com fontes adicionais de ácido alfa-linolênico, geralmente não se observa a presença de EPA e DHA. Contudo, alguns desses alimentos são fontes de AA (29).

CONCLUSÃO

Diversas pesquisas comprovam que o ômega-3 previne e auxilia o tratamento de doenças cardiovasculares. Este ácido graxo poliinsaturado ocasiona uma redução dos parâmetros bioquímicos, diminuindo a concentração plasmática de triglicerídeos através da diminuição da síntese de triglicerídeos pelo fígado, e também pelo aumento da atividade da LPL, acelerando o catabolismo da VLDL e dos quilomícrons.

Em relação ao ômega-6 os pesquisadores relatam diversos efeitos. Alguns apresentam que o ômega-6 possui atividade sobre o colesterol total, diminuindo a

concentração plasmática do mesmo, e acarreta também redução dos níveis de triglicerídeos por estimular a apoproteína B-100. Outros pesquisadores relatam que este ácido graxo possui propriedades pró-inflamatórias e, em excesso, o ômega-6 contribuiria para a formação de placas ateroscleróticas. É necessário um estudo mais aprofundado para que se possa entender melhor os efeitos do ômega-6 sobre as doenças cardiovasculares.

Como outras substâncias, o ômega-3 e o ômega-6 devem ser utilizados com cautela, na concentração adequada e com o seu consumo orientado por um profissional da área, pois, semelhante a outras substâncias, o ômega-3 consumido em excesso pode causar efeitos colaterais indesejados, como, por exemplo, aumentar o risco de AVC, por “afinar” excessivamente o sangue.

Porém, não só a ingestão de ômega-3 irá reduzir o risco do aparecimento de problemas cardiovasculares. Modificações no estilo de vida, mudanças nos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos regulares constituem medidas determinantes para a redução do risco e tratamento das doenças cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. LOTTENBERG AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabolica*. v.53, n.5, 2009.
2. MAHAN LK; ESCOTT-STRUMP S. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 11e. Singapore, Elsevier, 2004.
3. GONÇALVES MC et al. Berinjela (solamummelangena L.) mito ou realidade no combate as dislipidemias. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v.16(2), p.252-257, 2006.
4. JUMP DB. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry*. v.277, n.11, p.8755-8758, 2002.
5. DIN JNN; FLAPAN AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease: fishing for a natural treatment. *British Medical Journal*. v.328(7430), p.30-35, 2004.
6. MOZAFFARIAN D; RIMM EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *The Journal of the American Medical Association*. v.296(15), p.1885-1999, 2006.
7. LENFANT C. Can we prevent cardiovascular diseases in low and middle-income countries? *Bull World Health Organ*. n.79, p.980-982. 2001.
8. COZZOLINO SMF; COMINETTI C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 1ed. Barueri: Manole, p.813-815, 2013.
9. CUPPARI L. *Nutrição clínica no adulto*. 2ed. Barueri, SP: Manole, 2005.
10. SANTOS LES; BORTO-LOZO EAFQ. Ingestão de ômega-3: considerações sobre potenciais benefícios no metabolismo lipídico. *PUBLICATIO UEPG*, v.14(2), p.161-170, 2008.
11. CARRAPEIRO MM. Efeito do uso combinado de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e estatinas sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com dislipidemia. Dissertação (Mestrado em

Nutrição Experimental) - Universidade de São Paulo, Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental. Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, 2010.

12. PACKARD RRS; LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*. v.54, p.24-38, 2008.

13. PAIVA MS; OLIVEIRA RT; OLIVEIRA LARR et al. Proteína C-reativa como marcador prognóstico pós-intervenção coronária percutânea. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. v.14, n.1, p.71-75, 2006.

14. CHOY PC; SIOW YL; MYMIN DOK. Lipids and atherosclerosis. *Biochemistry and Cell Biology*. v.82, p.212-224, 2004.

15. MORENO JJ; MITJAVILA MT. The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis. *Journal of nutritional biochemistry*. v.14, n.4, p.182-195, 2003.

16. DÂMASO A. *Nutrição e Exercício na Prevenção de Doenças*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.

17. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.

18. BERTOLAMI MC. A conexão entre as lipoproteínas e a aterosclerose. *Revista da Sociedade de Cardiologia*. v.10, n.6, p.694-699, 2000.

19. BIGGERSTAFF KD; WOOTEN JS. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Advances in Physiology Education*. v.28, p.105-106, 2004.

20. CONDE RS; BOSCO SMD. *Nutrição e Saúde*, 1ed. Lajeado: Univates, p.58-62, 2013.

21. GIBNEY MJ; VORSTER HH; KOK FJ. *Introdução a nutrição humana*. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.75-105, 2005.

22. RIBEIRO, APB. et al. Interesterificação química alternativa para obtenção de gorduras Zero trans. *Química Nova*. v.30, n.5, 2007.

23. GIANNINI Denise Tavares. Recomendações nutricionais do adolescente. *Revista Adolescência e Saúde*. v.4(1), 2007.

24. CURI R; POMPÉIA C; MIYASAKA CK et al., *Entendendo a gordura – os ácidos graxos*. 1ed. Baruer: Manole, 2013.

25. RAPOSO LF. Efeitos dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolismo d lipídeos e risco de aterosclerose. *Revista de Nutrição*. v.23, p.871-879, 2010.

26. INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)*. Washington: National Academy Press. p.422-541, 2005.

27. PERINI JAL et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. *Revista de Nutrição*. v.23(6), p.1075-1086, Campinas, 2010.

28. BARILLI DJ. Incorporação de ácido linoléico conjugado (CLA) e ácido α -linolênico (LNA) em filés de Pacu (*Piaractus mesopotamicus*). Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2009.

29. MARTIN AC. et. al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6, importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*. v.19(6), p.761-770, Campinas, 2006.

30. CALDER PC; GRIMBLE RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *European Journal of Clinical Nutrition*. v.56 (Suppl 3), p.14-19, 2002.

31. SIMOPOULOS AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College Nutrition*. v.6, p.495-505, 2002a.

32. LEE KW; LIP GY. The role of ômega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Quarterly Journal of Medicine*. v.96, n.7, p.465-480, 2003.
33. SIMOPOULOS AP. Evolutionary aspects of diet, essential fatty acids and cardiovascular disease. *European Heart Journal*. v.3(suppl.D), p.D8-D21, 2001.
34. GIL A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v.56, n.8, p.388-396, 2002.
35. MCKENNEY JM; SICA D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *American Journal of Health System Pharmacy*. v.64(6), p.595-605, 2007.
36. ALMEIDA KCL; BOAVENTURA GT; GUZMAN-SILVA MG. A linhaça (*Linum usitatissimum*) como fonte de ácido α -linolênico na formação da bainha de mielina. *Revista de Nutrição*, v.22(5), p.747-754, Campinas, 2009.
37. SIMOPOULOS AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v.60, p.502-507, 2006.
38. RIVELLESE AA; MAFFETTONE A; VESSBY, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and postprandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis*. v.167, p.149-158, 2003.
39. SONG JH; FUJIMOTO K; MIYAZA WAT. Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils. *Journal of Nutrition*. v.130, p.3028-3033, 2000.
40. MARCHIOLI R; BAZI F; BOMBA H et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acid after myocardial infarction. *Circulation*. v.105, p.1897-1903, 2002.
41. CONNOR WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. v.71(suppl), p.171S-175S, 2000.
42. CARROLL DN; ROTH MT. Evidence for the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids. *Annals of Pharmacotherapy*. v.36, p.1950-1956, 2002.
43. ERISTLAND J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. v.71(Suppl), p.197-201, 2000.
44. ISO H; REXRODE KM; STAMPFER MJ et al. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *The Journal of the American Medical Association*. v.285, p.304-312, 2001.
45. SIMOPOULOS AP. Omega-3 fatty acids in wild plants, nuts and seeds. *Asia Pacific The American Journal of Clinical Nutrition*. v.11(6), p.S163-173, 2002b.
46. PEREIRA C; LI D; SINCLAIR AJ. The alpha-linolenic acid content of green vegetables commonly available in Australia. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. v.71(4), p.223-228, 2001.

Recebido: outubro / 2015

Aceito: julho / 2016