

ÁCIDOS GRAXOS



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

SÉRIE DE PUBLICAÇÕES ILSI BRASIL:
Funções plenamente Reconhecidas de Nutrientes
Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos

VOLUME 17



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

**ILSI BRASIL
INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL**

Rua Hungria, 664 — conj.113

01455-904 — São Paulo — SP — Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 e-mail: ilsibr@ilsil.org.br

© 2017 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Kus-Yamashita, Mahyara Markievicz Mancio
Ácidos graxos / Mahyara Markievicz Mancio Kus-
Yamashita, Jorge Mancini-Filho. -- 2. ed. -- São
Paulo : ILSI Brasil-International Life Sciences
Institute do Brasil, 2017. -- (Série de publicações
ILSI Brasil : funções plenamente reconhecidas de
nutrientes ; v. 17)

Bibliografia.

1. Ácidos graxos 2. Ingestão de nutrientes
3. Nutrição 4. Nutrição - Necessidades 5. Saúde -
Promoção I. Mancini-Filho, Jorge. II. Título.
III. Série.

17-05881

CDD-613.2

Índices para catálogo sistemático:

1. Alimentos : Nutrientes : Nutrição aplicada :
Promoção da saúde 613.2

Esta publicação foi possível graças ao apoio da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos, subordinada ao Comitê de Nutrição e este ao Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil.

Segundo o estatuto do ILSI Brasil, no mínimo 50% de seu Conselho Científico e de Administração deve ser composto por representantes de universidades, institutos e órgãos públicos, sendo os demais membros representantes de empresas associadas.

Na página 37, encontra-se a lista dos membros do Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil e na página 39, as empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos em 2017.

Para mais informações, entre em contato com o ILSI Brasil pelo telefone (11) 3035-5585 ou pelo e-mail: ilsibr@ilsibr.org.br

As afirmações e opiniões expressas nesta publicação são de responsabilidade dos autores, não refletindo, necessariamente, as do ILSI Brasil. Além disso, a eventual menção de determinadas sociedades comerciais, marcas ou nomes comerciais de produtos não implica endosso pelo ILSI Brasil.

Autores:

Mahyara Markievicz Mancio Kus-Yamashita

Pesquisadora Científica do Núcleo de Química, Física e Sensorial do
Centro de Alimentos do Instituto Adolfo Lutz.

Jorge Mancini-Filho

Laboratório de Lípidos do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental
da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

ÍNDICE

Introdução	9
1. Estrutura	11
2. Fontes	11
3. Metabolismo	13
4. Funções	16
4.1 Saúde mental	16
4.2 Saúde cardiovascular	19
4.3 Sistema Nervoso Central	23
5. Recomendações	26
6. Novas perspectivas	30
7. Referências bibliográficas	33
8. Conselho científico e de administração do ILSI Brasil	37
9. Empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos	39

INTRODUÇÃO

A nutrição é um fator de grande importância relacionado com a saúde. Os ácidos graxos da dieta participam de diversos processos metabólicos e fisiológicos no organismo humano.

Há relatos de que vivíamos com uma dieta de ω -6 e ω -3 na razão de 1:1; no entanto, nos dias atuais, a relação desses ácidos graxos na dieta ocidental está em torno de 15-20:1 (Schumacher, 2007).

Fato este observado pela mudança de consumo, principalmente a partir da década de 1900 (revolução industrial), onde houve um aumento no consumo de gorduras e óleos, que são compostos essencialmente de ácidos graxos saturados (AGS) e ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-6 (AGPI ω -6) e uma diminuição no consumo de ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3 (AGPI ω -3) (Kus-Yamashita et al., 2016).

No século passado, a alimentação e as mudanças ambientais foram consideradas entre as principais causas da rápida expansão de doenças crônicas.

Nos países ocidentais, o aumento da incidência de doenças inflamatórias foi parcialmente atribuído ao consumo abundante de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) ω -6 PUFA e à menor ingestão de AGPI ω -3. Nesse contexto, a alimentação balanceada ajuda na prevenção e/ou tratamento de várias doenças inflamatórias (Stanke-Labesque et al., 2008).

No início da década de 1930, identificaram-se essencialmente o ácido α -linolênico (ALA, 18:3 ω -3) e o ácido linoleico (LA, 18:2 ω -6) em dietas de ratos, porém, em humanos, a primeira demonstração foi relatada apenas no início da década de 1980.

O ALA é referido como o precursor essencial dos AGPI de cadeia longa ω -3, pois é o precursor metabólico a partir do qual os AGPI de cadeia longa ω -3 são sintetizados, ou seja, originando os ácidos graxos eicosapentaenóico (EPA, 20:5 ω -3) e docosahexaenóico (DHA, 22:6 ω -3). A família desses ácidos graxos é definida pela presença da primeira ligação dupla no terceiro carbono a partir da extremidade da metila do ácido carboxílico.

Como os mamíferos não conseguem inserir ligações duplas mais próximas que o nono átomo de carbono (D-9 dessaturase), os AGPI ω -3 não podem ser sintetizados e, conseqüentemente, devem estar presentes na dieta. Essas características são compartilhadas por outra família de ácidos graxos, os AGPI ω -6, cujo precursor é o LA, originando o ácido araquidônico (ARA, 20:4 ω -6).

Como no caso dos ω -3, os AGPI ω -6 são definidos por uma ligação dupla começando no sexto carbono a partir da extremidade de metila. Como nenhum desses ácidos graxos pode ser sintetizado, o ALA e o LA são referidos como ácidos graxos essenciais para mamíferos (Kus et al., 2009; Barceló-Coblijn e Murphy, 2009).

Entretanto, o recém-nascido apresenta um limite reduzido na capacidade de produção de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, em particular quando a dieta é pobre em seus precursores; dessa maneira, há a necessidade da suplementação desses ácidos graxos nas fórmulas infantis.

Ácidos graxos poli-insaturados atuam em diversos processos fisiológicos e metabólitos e são importantes na nutrição infantil por causa de seu rápido aumento no cérebro durante o primeiro ano de vida.

O ácido araquidônico é um importante precursor da "série 2" dos eicosanóides, que são importantes biomediadores. Os ácidos graxos araquidônico e docosahexaenoico são os principais componentes da membrana fosfolipídica das células e são os ácidos graxos poli-insaturados predominantes no sistema nervoso central.

O ácido docosahexaenoico é o ácido graxo mais abundante na membrana fotorreceptora da retina (Kus et al., 2009).

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) ω -3, ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA), são componentes críticos para o bom funcionamento do organismo, e seu consumo pela dieta é fundamental, uma vez que o organismo sintetiza esses ácidos graxos em pequenas quantidades a partir do ácido α -linolênico (ALA).

A principal fonte de EPA e DHA corresponde aos pescados, destacando-se os peixes de água fria. Há evidências experimentais de que o consumo de AGPI-CL ω -3 diminui o risco de doenças crônicas não transmissíveis, tais como doenças cardiovasculares e degenerativas, e que são essenciais para o sistema nervoso central (Devore et al., 2009).

1. ESTRUTURA

Os ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) são ácidos graxos que possuem 20 e 22 átomos de carbonos, com cinco e seis duplas ligações, respectivamente (Figura 1).

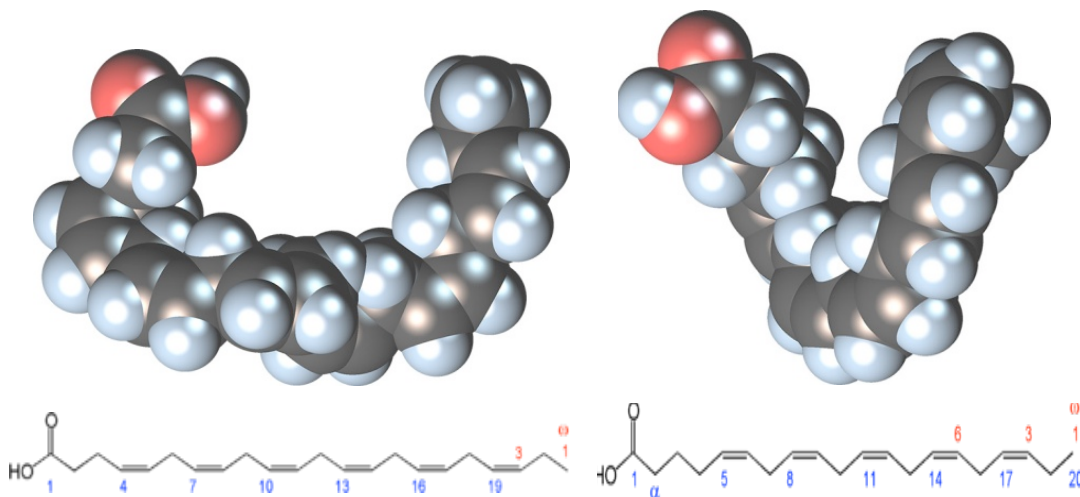


Figura 1. Estrutura dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa ω -3. A-) ácido docosahexaenoico (DHA); B-) ácido eicosapentaenoico (EPA).

2. FONTES

Os ácidos graxos EPA e DHA podem ser obtidos pela dieta através de diversas fontes, entre elas:

- Marinha: As fontes mais ricas de ω -3 são os peixes e seus derivados. O óleo de peixe (tal como de atum, salmão ou arenque) apresenta níveis estimados entre 862 e 1840 mg/100 g de EPA e DHA. O DHA é o principal AGPI ω -3, correspondendo em média a 65% do total de AGPI-CL ω -3. Cabe ressaltar que muitas das variedades mais populares, tais como camarão, badejo, bagre, bacalhau, mariscos, caranguejos, ostras e tilápia, apresentam menor quantidade de DHA.

- Terrestre: Os ácidos graxos EPA e DHA não são comumente encontrados em produtos cárneos. Porém, todos os animais possuem AGPI ω -3 como parte dos fosfolipídios

da membrana celular, chegando a níveis próximos de 0,40 mg/100 g de carne. No contexto de baixo consumo de peixe, as carnes de vaca, de porco, de carneiro, de aves e de caça podem contribuir com pequenas quantidades de DHA.

- Fontes alternativas alimentares: além dos alimentos que contêm EPA e DHA, há um crescente movimento no mercado para enriquecer ou fortificar alimentos com AGPI ω -3, em especial o DHA. A lista de alimentos enriquecidos e seus níveis estão na tabela 1. As formas de enriquecimento de alimentos com AGPI ω -3 são:

Tabela 1. Alimentos suplementados com ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa e suas respectivas quantidades (adaptada de Whelan et al., 2009).

Alimento	Porção	EPA + DHA (mg)	DHA (mg)
Pães e massas	100 g	8-80	36
Leite	250 mL	10-190	60
Ovos	1 (50 g)	86-150	150
Carnes processadas	100 g	88-190	135
Molho para salada	14-31 g	60-700	60-700
Margarinas	10-100 g	60-150	60-150
Pizza	1 fatia	32	32
Barras de cereais	50 g	3-115	115
Sucos	170 mL	100	100

- Suplementação de animais através da alimentação: os animais são alimentados com AGPI ω -3 ou seu precursor, enriquecendo assim seus tecidos, ex: em carnes e ovos;

- Modificação de óleos (Microencapsulação do Óleo): estão sendo desenvolvidas variedades de fontes vegetais que contenham AGPI ω -3. Por exemplo, o DHA pode ser fornecido a partir de algas e óleos vegetais geneticamente modificados que estejam sendo enriquecidos com DHA (entre eles, os de colza e soja); esses óleos têm obtido popularidade nos Estados Unidos; entretanto, não é possível estimar a contribuição real de DHA desses produtos, (Whelan et al. 2009; Harris et al., 2009).

- Fontes vegetais: As algas são os principais produtores de DHA na cadeia alimentar e duas fontes de óleo de algas de DHA estão disponíveis para a fortificação de fórmulas infantis e a suplementação de alimentos.

Uma fonte de DHA de algas é o óleo DHASCO -T, que é um triglicerídio produzido pelo processo de fermentação mediado pela microalga *Cryptocodinium cohnii*. Esse óleo contém cerca de 40% de DHA em peso e nenhuma outra quantidade apreciável de quaisquer ácidos graxos poli-insaturados (AGPI).

Esse óleo tem sido estudado extensivamente em ensaios clínicos em adultos, crianças e bebês, e tem sido usado comercialmente como fonte de DHA em fórmulas infantis nos Estados Unidos e ao redor do mundo.

Estudos realizados têm demonstrado aumentos nos níveis de DHA em hemácias e plasma quando bebês recebem fórmulas enriquecidas com óleo DHASCO-T e quando adultos e crianças são suplementados com cápsulas de óleo de DHASCO-T. O FDA reconheceu esse óleo como sendo seguro para suplementação de fórmulas infantis.

Outro óleo com DHA produzido por algas é o DHASCO1-S, um dos triglicerídeos produzido pela microalga *Schizochytrium* sp. Esse óleo também contém cerca de 40% de DHA, mas contém adicionalmente cerca de 15% de AGPI ω -6 (ácido docosapentaenoico) (22:5 n-6, DPA) e 2,5% de ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3, EPA).

As algas produtoras do óleo têm sido usadas como complemento de alimentação animal em aplicações para melhorar o nível de DHA nos ovos. O óleo DHASCO-S foi aprovado pelo FDA para uso na fortificação de alimentos em níveis de até 1,5 g de DHA por dia.

Ambos os óleos DHASCO-T e DHASCO-S têm excelentes qualidades organolépticas e, dessa forma, são úteis para aplicações de fortificação de alimentos (Arterburn et al., 2007).

3. METABOLISMO

Os ácidos linoleico (LA, 18:2 e ω -6) e α -linolênico (ALA, 18:3 ω -3) são os principais ácidos graxos essenciais na dieta. O LA e o ALA não são intercambiáveis, mas podem ser alongados e desnaturados no organismo pelos mesmos sistemas de enzimas usados para ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) ω -6 e ω -3.

A importância dos AGPI-CL tem sido relacionada às suas ações estruturais, à sua interação com proteínas específicas da membrana e à sua capacidade de servir como precursores de segundos mensageiros.

Portanto, o LA e o ALA devem ser convertidos em seus metabolitos, os AGPI-CL, para exercerem uma ampla gama de ações biológicas. Com exceção do DHA, os AGPI-CL são substratos para ciclo-oxigenases e lipoxigenases e produzem uma variedade de compostos chamados de eicosanóides (Figura 2).

Esses compostos têm diversas funções biológicas, entre elas crescimento e desenvolvimento celulares e processos relacionados à inflamação e ao sistema cardiovascular, enquanto o DHA está envolvido principalmente na sensibilidade da retina e nas funções cerebrais.

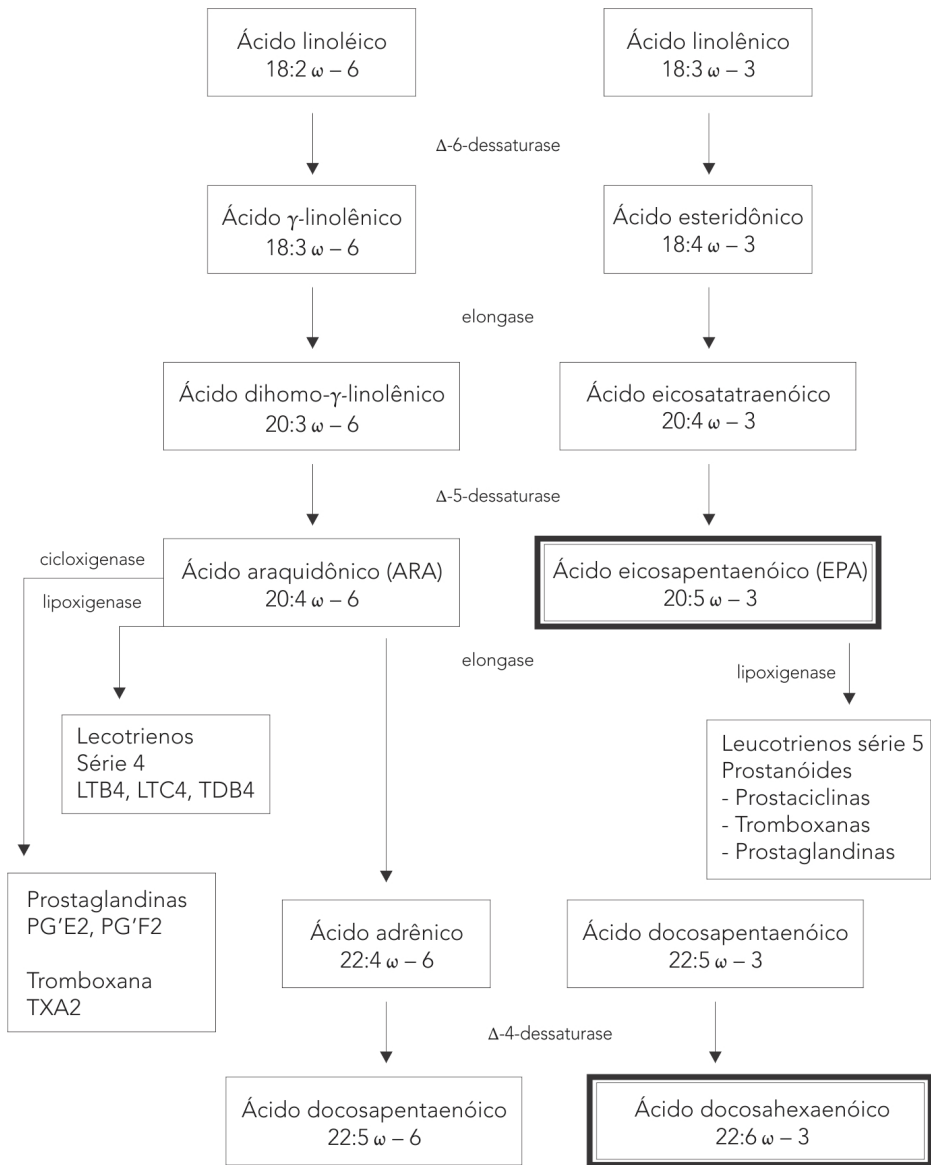


Figura 2. Metabolismo dos ácidos graxos de cadeia longa (adaptado de Kus, 2009).

A conversão de ALA em EPA e DHA parece ser mais eficiente em mulheres do que em homens. Nos homens, a conversão de ALA em EPA foi relatada como estando entre 0,3 e 8% e a conversão em DHA foi de 1%, enquanto que, em mulheres, foram relatados até 21% de conversão em EPA e até 9% de conversão em DHA.

Tem-se sugerido que a maior taxa de conversão em mulheres pode ser devida à sua maior necessidade de produzir AGPI ω -3 durante a gravidez e a lactação (Baker et al., 2016).

Apesar da baixa taxa de conversão do ALA em EPA e DHA, estudos em animais e humanos indicam que, no caso de dietas contendo apenas ALA como fonte de ω -3, os ácidos graxos precursores limitam a quantidade de EPA e DHA, resultando em menor teor desses ácidos graxos nos tecidos e no plasma, com um aumento da oferta de ALA na dieta indicando aumento nas quantidades de ALA e EPA no plasma e tecidos, mas não tendo efeito na concentração plasmática de DHA.

A ingestão de óleo de peixe ou de concentrados contendo tanto EPA como DHA resulta em aumento da incorporação de ambos os ácidos graxos em lipídios plasmáticos, uma medida da biodisponibilidade dos compostos administrados.

Em seres humanos, níveis estacionários de AGPI-CL ω -3 no plasma são alcançados dentro de aproximadamente 1 mês, enquanto a incorporação nos eritrócitos (e presumivelmente nos tecidos) exibe uma cinética mais lenta (Kopecky et al., 2009; Barceló-Cblijn e Murphy, 2009).

Ao analisarem a biodisponibilidade de EPA e DHA e sua incorporação na dieta em ratos por 9 semanas, Kopecky et al. (2009) puderam verificar que os teores teciduais desses ácidos graxos aumentaram proporcionalmente frente à quantidade de tais ácidos na dieta. A presença desses ácidos graxos nos triacilglicerídios e fosfolipídios no tecido adiposo, no fígado, no cérebro e no plasma foi diretamente relacionada com a sua disponibilidade, revelando uma cinética rápida e de equilíbrio tecidual.

Os autores desse estudo verificaram que a razão DHA:EPA no plasma é semelhante à da dieta; no entanto, um acúmulo relativamente elevado de DHA foi observado nos lipídios dos tecidos, com uma diferença mais acentuada entre a incorporação de DHA e EPA na fração de fosfolipídios do cérebro.

Essas diferenças indicam o metabolismo diferente do DHA e do EPA, bem como mecanismos de transporte específicos para esses ácidos graxos em vários tecidos do organismo. O EPA se acumula proporcionalmente ao seu conteúdo na dieta, exceto no caso das frações de triacilglicerídios e fosfolipídios no fígado, sugerindo uma saturação em caso de maior ingestão de EPA. Verificou-se uma dose de resposta linear no caso da maioria dos tecidos, exceto quanto aos lipídios do tecido adiposo e aos fosfolipídios do cérebro.

Apesar de relativamente baixo, o conteúdo de AGPI-CL ω -3 no tecido adiposo de ratos também é observado em seres humanos; o tecido adiposo proporciona alta capacidade de armazenamento para esses ácidos graxos.

Assim, nos seres humanos adultos, o tecido adiposo corresponde a cerca de 15-25% do peso corporal, com apenas aproximadamente 70% desse valor correspondendo a lipídios. Assim, o tecido adiposo é conhecido como regulador de AGPI-CL em lactantes, evitando grandes flutuações das concentrações de AGPI-CL no leite materno.

A extrapolação desses resultados para humanos é problemática, pois a taxa metabólica é diferente para as duas espécies. Mas pode-se inferir que uma dieta com substituição de 15% dos lipídios por EPA e DHA corresponde a cerca de 2 g de DHA + EPA/dia para seres humanos e fica próxima da dose de saturação observada no estudo.

4. FUNÇÕES

4.1. Saúde mental

A saúde mental é definida pela Organização Mundial da Saúde como um estado de bem-estar que permite aos indivíduos perceber suas habilidades, lidar com o estresse normal da vida, trabalhar de forma produtiva e frutífera e realizar uma contribuição para suas comunidades.

No mundo todo, 450 milhões de pessoas sofrem de desordens mentais ou comportamentais. Em 2006, previu-se que a depressão representará a segunda doença no mundo até 2030 (MILTE; SCHAEFER et. al., 2006).

A demência é definida como uma perda de cognição suficiente para interferir na função diária. A principal forma de demência é a doença de Alzheimer (DA), que representa 60-80% dos casos e afeta 10-13% da população com 65 anos de idade.

Até o momento não há cura para a DA, não existe uma estratégia de prevenção amplamente aceita e não há nenhum tratamento eficaz.

A DA é caracterizada por um declínio gradual da memória e de pelo menos outro domínio cognitivo. A teoria principal da DA é de que as células neurais sofrem danos tanto oxidativos como inflamatórios, causando graves perturbações no seu funcionamento, o que leva a danos no DNA.

Encontram-se explicações biológicas para o uso de ômega-3 no tratamento da demência, entre elas:

- Há uma relação entre desnutrição e demência;
- Os ácidos graxos ômega-3 apresentam propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes;
- Os ácidos graxos influenciam os níveis de colesterol no sangue e existe uma relação potencial entre os níveis de colesterol e o desenvolvimento da demência;
- Existe a possibilidade de uma relação direta entre ácidos graxos ômega-3 e mecanismos neuroquímicos específicos envolvidos no desenvolvimento da doença de Alzheimer (Phillips, 2017).

Nas últimas três décadas vários estudos tem relatado que a dieta habitual é relevante para a etiologia dos transtornos depressivos.

Especificamente, evidências têm mostrado que a deficiência dietética de AGPI ω -3, incluindo os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), tem relação com a fisiopatologia e a etiologia desses transtornos. Isso se baseia em observações convergentes de estudos epidemiológicos transnacionais e transversais, estudos de caso-controle, estudos de observação prospectiva, estudos do neurodesenvolvimento de roedores e das recentes descobertas obtidas através de neuroimagem.

Além disso, diversos cientistas sugerem que a deficiência de AGPI ω -3 pode aumentar o risco de suicídio e doença cardiovascular, duas causas principais de mortalidade prematura em pacientes com transtorno depressivo (McNamara, 2016).

Quatro estudos de coorte relataram um efeito protetor contra o declínio cognitivo com uma maior ingestão de AGPI-CL ω -3; no estudo EVA (Heude et al., 2003), com 246 participantes, observou-se um aumento de AGPI-CL ω -3 e DHA nos eritrócitos. que foi associado a uma significativa redução de 40% no declínio cognitivo (de acordo com o teste Minimental Status Examination (MEEM)).

No estudo CHAP (The Chicago Health and Aging Project), com 3718 pessoas, a taxa anual de declínio cognitivo medida durante 6 anos ficou reduzida em 10 e 13%, respectivamente, no caso de pessoas que consumiram 1 e 2 refeições com peixe, quando comparada com a de pessoas que consumiram peixe com menos frequência.

Comparando os não consumidores com os consumidores de peixe entre os 210 participantes do estudo Zutphen Elderly (2007), os não consumidores tinham 4 vezes o risco de declínio de 2 pontos no escore do MEEM após 5 anos.

Os níveis plasmáticos de AGPI-Cl ω -3 nos fosfolipídios foram intimamente associados com declínio lento em fluência verbal entre os 2251 participantes do estudo Atherosclerosis Risk in Communities (2008), mas não houve associação com os níveis e as medidas de fluência verbal, a velocidade de percepção ou uma medida global da função cognitiva.

Em um estudo clínico randomizado de AGPI-CL ω -3 e declínio cognitivo em que 204 pacientes com DA foram randomizados para ingestão diária de 1,7 e 0,6 g de DHA e EPA ou placebo durante 6 meses, observou-se que não houve nenhum efeito global no MEEM ou no teste Alzheimer Disease Assessment; em análises post hoc, observaram-se efeitos positivos em um pequeno grupo de pacientes com DA muito leve (Harris et al., 2009).

Em um estudo feito na Holanda, onde o consumo de peixes ricos em ω -3 é baixo, Devore e colaboradores (2009) não obtiveram uma relação entre o consumo moderado de peixes e o risco de desenvolver demência em idosos; entretanto, salientaram que essa relação foi observada em um estudo anterior.

Estudos de referência dos níveis de LCPUFA no plasma ou no cérebro em indivíduos com vários graus de demência não têm mostrado uma relação consistente entre baixos níveis de DHA e evidência clínica de declínio cognitivo ou demência (Harris et al., 2009).

Em um estudo realizado por Burckhardt et al. (2016), foram realizados três ensaios randomizados controlados por placebo que investigaram a suplementações de AGPI ômega-3 em 632 participantes com DA leve a moderada ao longo de 6, 12 e 18 meses.

Verificou-se que não houve evidência de benefício na função cognitiva no grupo de 6 meses avaliado pelos testes Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale e Minimental State Examination, ou nas atividades da vida diária. Também não houve efeito no tratamento no período de 6 meses para a gravidade da demência (teste Clinical Dementia Rating).

Evidenciou-se uma melhora nas atividades instrumentais diárias após 12 meses de tratamento em um grupo muito pequeno com 22 indivíduos após um tratamento com AGPI ômega-3.

Os fosfolipídios do cérebro têm um conteúdo muito elevado de DHA e isso é apresentado como sendo crítico para seu adequado desenvolvimento; no entanto, ainda não se compreende totalmente qual característica única torna o DHA tão essencial para o funcionamento do cérebro, já que os níveis de DHA ficam reduzidos em algumas doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Em modelos animais de doença de Alzheimer, a administração de baixos níveis de DHA (0,6%) reverte mudanças na arquitetura sináptica e no declínio cognitivo.

Há evidências crescentes de que o DHA dietético é capaz de reverter não apenas os marcadores bioquímicos associados à doença de Alzheimer, mas também o declínio cognitivo associado a esses modelos (Barceló-Coblijn e Murphy, 2009).

A depressão materna pode ter uma influência prejudicial significativa tanto em mães como em crianças. De acordo com o estudo SYNCHRO, os AGPI ω -3 podem ser uma alternativa segura para mulheres grávidas com sintomas depressivos, pois o uso de antidepressivos traz efeitos nocivos.

Dois estudos randomizados controlados verificaram a eficácia dos AGPI ω -3, principalmente o EPA, para a depressão na gravidez (Nishi et al., 2016).

4.2. Saúde cardiovascular

O National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) recomenda aumentar o consumo de AGPI ω -3 através da ingestão de frutos do mar para a prevenção de doenças cardiovasculares (DCV).

Atualmente, tanto a International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISS-FAL) quanto a American Heart Association (AHA) recomendam a suplementação de ω -3 (0,5 e 1 g/d, respectivamente) para pacientes com doenças cardiovasculares, citando benefícios como redução de triglicérides, prevenção de arritmias e prevenção da aterosclerose.

A insuficiência cardíaca (IC) afeta aproximadamente 5,7 milhões de pessoas nos Estados Unidos, com um custo anual de cerca de 30 bilhões de dólares, e estima-se um aumento para quase 9 milhões de pessoas até 2030, a um custo de quase 80 bilhões de dólares.

Apesar de uma terapia farmacológica bem definida, a taxa de mortalidade nos últimos cinco anos ainda é superior a 50%. Além disso, a taxa de mortalidade por IC não diminuiu em anos, destacando a necessidade de novas opções terapêuticas.

Os AGPI ω -3 (EPA e DHA) são importantes reguladores da saúde cardiovascular. Vários ensaios clínicos demonstraram que os AGPI ω -3 conferem um benefício de sobrevivência na doença cardíaca coronariana (DC) ao prevenir a morte súbita e, mais recentemente, os ensaios clínicos indicaram que esses ácidos graxos podem melhorar os resultados na IC (O'Connell et al., 2017).

O efeito mais consistente do consumo de AGPI-CL ω -3 é reduzir a morte cardíaca, com base em forte evidência de numerosos estudos de coorte em populações geralmente saudáveis, um estudo retrospectivo de caso-controle de MSC (21) e 4 grandes ensaios clínicos controlados com peixe ou óleo de peixe em pacientes com e sem doença cardíaca conhecida.

Uma análise de estudos prospectivos de coorte de doença coronariana apoiou uma ingestão de pelo menos 250 mg/dia de EPA + DHA para reduzir o risco de doença coronariana. Uma metanálise recente realizada nos Estados Unidos indica a ingestão de 500 mg/dia como sendo mais garantida.

Estudos in vivo em ratos, cães e primatas e experimentos in vitro indicam que, em doses de 1 g/dia na dieta, o principal efeito cardiovascular de EPA + DHA é reduzir o risco de doença coronariana fatal, provavelmente através da redução de arritmias cardíacas.

Assim, com base na fisiopatologia da doença arterial coronariana e como apresentado na Figura 3, podem-se identificar as diversas etapas envolvidas nesse processo.

A mortalidade cardíaca fica reduzida em 35% com o consumo de EPA + DHA (250-500 mg/dia), um efeito comparável ao uso de um medicamento como a estatina. Metanálises indicam um risco 30% menor de AVC isquêmico com o consumo de peixe uma vez por semana; no entanto, pode-se não observar nenhum efeito com o consumo de óleo de peixe (Harris et al., 2009).

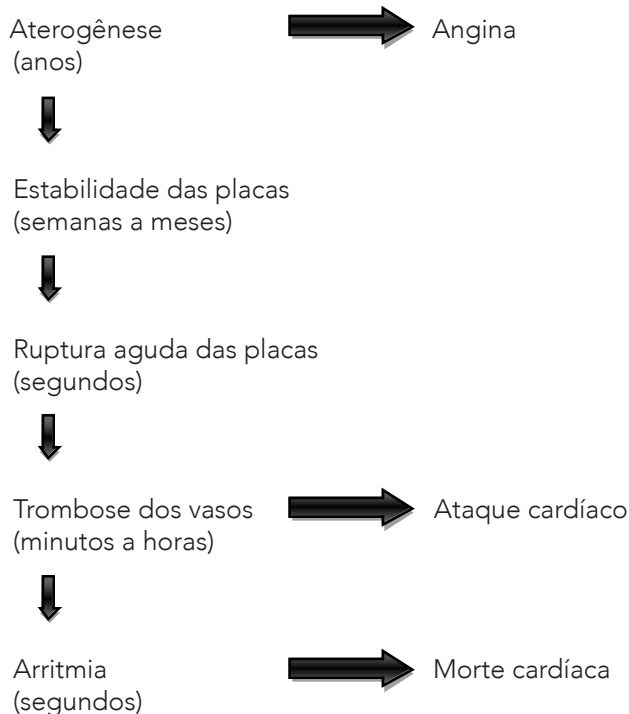


Figura 3. Desenvolvimento da doença coronariana (adaptado de Harris et al., 2009).

Em ensaios clínicos randomizados do consumo de EPA + DHA em níveis farmacológicos (1-2 g/dia) em curto prazo, revela-se que este afeta favoravelmente as medidas fisiológicas de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial, frequência cardíaca em repouso, níveis de triglicérides e, possivelmente, variabilidade da frequência cardíaca.

No caso da maioria desses fatores de risco, particularmente aqueles relacionados à função cardíaca, foram observados resultados concordantes em estudos observacionais com um consumo habitual de EPA + DHA em concentrações mais baixas (1 g/dia), sugerindo que esse nível de consumo pode proporcionar benefícios com relação a esses fatores de risco em longo prazo. Esses efeitos poderiam produzir uma redução moderada do risco de infarto/ACS e acidente vascular cerebral isquêmico.

Esses estudos fornecem mecanismos fisiológicos plausíveis para apoiar os benefícios observados do consumo de EPA + DHA em doenças cardiovasculares fatais. Infelizmente, os efeitos do EPA + DHA sobre o risco de arritmia são difíceis de quantificar em um estudo fisiológico, pois não há uma medida fisiológica de risco arritmico existente.

Em três ensaios clínicos randomizados em pacientes com implante de desfibrilador cardíaco, esses dispositivos produziram resultados mistos, com dois ensaios apresentando relatório sem efeitos e um relatando um benefício (Harris et al., 2009).

Beydoun et al. (2007) concluíram que dietas ricas em ácidos graxos de origem marinha deve ser consideradas para indivíduos de meia-idade.

Embora não se tenha encontrado nenhuma interação estatisticamente significativa, os resultados sugerem que indivíduos hipertensos podem se beneficiar da suplementação de AGPI-CL ω -3 em suas dietas. Também se verificou que ratos hipertensos tendem a ter concentrações mais baixas de AGPI no cérebro do que os saudáveis, possivelmente devido à pressão induzida pela disfunção endotelial.

O estresse oxidativo que acompanha a hipertensão leva à peroxidação dos ácidos graxos insaturados e uma redução da sua concentração no cérebro representa uma possível explicação. Casanova et al. (2017) observaram o efeito benéfico do AGPI ω -3 nos marcadores iniciais da aterosclerose, podendo inferir que a suplementação desses ácidos graxos apresentou efeitos vasculares benéficos para pacientes de alto risco no tratamento de hipertrigliceridemia.

Em um estudo realizado por Sun et al. (2008), o Nurses' Health Study, com 32826 participantes, verificou-se que as concentrações plasmáticas de DHA e EPA estão associadas com menor incidência de infarto do miocárdio não fatal entre as mulheres da Comunidade Europeia; esses resultados sugerem que as concentrações sanguíneas de cada AGPI-CL ω -3 refletem tanto na ingestão alimentar quanto nas influências metabólicas e têm também importantes efeitos biológicos.

Stanke-Labesque et al. (2008) realizaram um estudo com doze homens saudáveis (faixa etária de 53-65 anos) em que os voluntários completaram uma dieta habitual com o consumo diário de cápsulas de óleo que continham DHA sob a forma de triacilglicerídeo originário de óleo de algas. A suplementação consistia na ingestão diária de, sucessivamente, 200, 400, 800 e 1600 mg de DHA por 2 semanas.

Pode-se observar que houve incorporação de DHA dose-dependente nos neutrófilos e um aumento dose-dependente posterior na relação de produção das séries 5 e 4 de leucotrienos (LTB5/LTB4) pelos neutrófilos.

Portanto, os dados demonstram que as mudanças na composição lipídica de neutrófilos e na relação LTB5/LTB4 ocorreram após a suplementação diária com 800 e 1600 mg de DHA por 2 semanas; os autores salientam que são necessários mais estudos para investigar os benefícios clínicos da suplementação dietética com essas doses de DHA em doenças inflamatórias ou DCV.

Em um estudo de metanálise (18 estudos randomizados controlados – RCT e 17 estudos prospectivos de coorte), Alexander et al. (2017) observaram que, apesar de não ser estatisticamente significativa, houve uma diminuição de 6% no risco de qualquer evento de DCV entre os RCT e, no caso dos estudos prospectivos de coorte, houve uma diminuição estatisticamente significativa desse risco em 18%.

Do ponto de vista clínico, esses resultados indicam que EPA + DHA podem estar associados a uma redução do risco de DCV em maior proporção em populações com níveis elevados de triglicerídeos ou LDL-colesterol, fatores de risco que afetam uma porção significativa da população mundial.

Em um estudo de revisão de O'Connell e colaboradores (2017), os autores sugerem que os principais impedimentos para um uso mais amplo e eficaz de AGPI ω -3 em todas as DCV são: 1) compreender por que alguns ensaios clínicos não mostram um benefício dos AGPI ω -3; e 2) Identificar um mecanismo molecular para explicar a mediação cardioprotetora dos AGPI ω -3.

Nesse sentido, os autores examinaram dados existentes de estudos em animais e ensaios clínicos que sugerem uma dependência da dose ou um índice terapêutico para a cardioproteção mediada por esses ácidos graxos.

Além disso, outros estudos anteriores realizados por esse grupo de pesquisa sugerem que há uma possível mediação através de Ffar4, um receptor acoplado à proteína G (GPR), para ácidos graxos de cadeia longa, identificando-se assim um mecanismo molecular inteiramente novo para explicar a cardioproteção mediada por AGPI ω -3. Para os autores, um desafio clínico urgente consiste em continuar a definir o benefício da terapia dos AGPI ω -3.

Análises recentes sugerem que as falhas clínicas atuais podem ser atribuíveis à incapacidade de se atingir uma concentração terapêutica desses ácidos graxos, ou seja, devem-se levar em consideração os níveis terapêuticos dos AGPI em vez das dosagens administradas (O'Connell et al., 2017).

4.3. Sistema Nervoso Central

Os AGPI-CL são essenciais para o sistema nervoso central. O DHA é o mais abundante no sistema nervoso central, sendo particularmente concentrado nas membranas plasmáticas sinápticas e nas células fotorreceptoras.

Por essa razão, é crítico que a incorporação de ácidos graxos ω -3 e ω -6 ocorra durante a embriogênese e os estágios de desenvolvimento pós-natais. Em humanos, esse processo ocorre durante o último trimestre e os primeiros 6-10 meses após o nascimento.

Além disso, os AGPI-CL também desempenham um papel potencialmente significativo na modulação dos processos de desenvolvimento do ser humano em curto e longo prazo.

Os resultados quanto a saúde estão relacionados ao crescimento e composição corporal, respostas imunes e alérgicas e prevalência de doenças crônicas relacionadas com a nutrição (Lapillonne et al., 2009; Barceló-Coblijn e Murphy, 2009; Calder, 2016).

A deposição dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL) no feto é rápida, devido ao fato de estar diretamente relacionada à sua necessidade crucial de desenvolvimento neurológico e visual normal.

A composição dos ácidos graxos do leite materno varia de acordo com a dieta, mas contém em média DHA (0,3-0,6%), ARA (0,4-0,7%), LA (8-17%) e ALA (0,5-1 %). Todos esses ácidos graxos são bem absorvidos e prontamente utilizados pelos bebês.

No entanto, o fornecimento de AGPI-CL pode ser dificultado em certas situações, como em bebês prematuros e alimentados com fórmula. Assim, os bebês nascidos prematuramente perdem o período de acúmulo máximo de ARA e DHA a partir de fontes maternas durante o último trimestre de gravidez e as fórmulas infantis fornecem LA e ALA em quantidades diferentes que o leite materno. Isso levou à inclusão do DHA e do ARA nas novas fórmulas infantis.

Vários estudos têm demonstrado que a falta de DHA na fórmula infantil leva a níveis mais baixos de DHA no cérebro, hemácias e plasma infantil (Dutra-Roy et al., 2000; Carlson et al., 2009; Barceló-Coblijn e Murphy, 2009).

A composição dos ácidos graxos do cérebro é muito sensível a mudanças na dieta. Esse impacto da dieta depende do estágio de desenvolvimento do embrião e do tipo de célula cerebral. Assim, a glia e o estágio respondem diferentemente a mudanças na dieta, já que a composição dos ácidos graxos nas glias é mais afetada do que a composição dos ácidos graxos nos neurônios.

A razão dessa diferença pode ser que a neurogênese se encontra quase completa na fase pré-natal, enquanto a gliogênese e a mielinização ocorrem após o nascimento (Barceló-Coblijn e Murphy, 2009; Calder, 2016).

Evidências de vários estudos sugerem que as funções da retina e a capacidade de aprendizagem podem ser prejudicadas se houver uma redução no acúmulo de DHA durante a vida intrauterina (Dutra-Roy et al., 2000; Carlson et al., 2009; Barceló-Coblijn e Murphy, 2009).

O cérebro e a retina contêm quantidades elevadas de ácidos graxos poli-insaturados, especialmente o DHA e o ARA; embora o papel exato do DHA seja desconhecido, este modula funções importantes da membrana, tais como transporte de íons ou solutos, atividade do receptor e atividade da adenilato ciclase.

O acúmulo desses ácidos graxos no sistema nervoso central ocorre durante o desenvolvimento fetal, principalmente através da transferência placentária de origem materna e, na infância e na primeira infância, este ocorre a partir de fontes maternas; as fontes pós-natais são através de leite materno ou fórmula artificial.

Numerosos estudos clínicos têm sido realizados para comparar o desenvolvimento de crianças alimentadas com fórmulas infantis, tais como Sangiovanni et al. (2000), Fewtrell et al. (2002), Uany et al. (2003), Koletzko et al. (2003), Birch et al. (2005, 2007), Smithers et al. (2008) e Markrides et al. (2009). Esses autores avaliaram os efeitos da suplementação com AGPI-CL no desenvolvimento mental e na acuidade visual de lactentes.

Os resultados dos estudos mencionados não permitem uma extrapolação para a ingestão diária. Eles sugerem que a presença máxima de DHA (0,35%) na fórmula infantil pode trazer benefícios ao organismo.

Um documento de consenso da European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), elaborado em 2007, recomenda o consumo de pelo menos 200 mg/d de DHA para mulheres grávidas, pois esse ácido graxo é essencial para o desenvolvimento cerebral do feto no último trimestre de gestação.

Estudos em animais fornecem evidências de que a diminuição na concentração de DHA na retina e no cérebro altera o desempenho nos testes visuais, cognitivos ou comportamentais.

A principal contribuição desses estudos em animais para o debate sobre a suplementação de fórmulas infantis suplementadas é que eles sugerem que uma pequena diferença nas concentrações cerebrais de DHA pode ter efeitos sutis que são difíceis de detectar, mas podem ser significativos (Harris et al., 2009).

Estudos em macacos rhesus deficientes em ω -3 mostraram que sua alimentação com uma dieta contendo ALA como único ácido graxo ω -3 restaura os níveis plasmáticos, das hemácias e do cérebro de ω -3, mas o conteúdo de DHA na retina não é totalmente restaurado, contribuindo para uma recuperação incompleta da acuidade visual, causada pela restrição desse ácido graxo.

Esse ponto é importante, pois demonstra dois conceitos muito importantes. Primeiro, que o ALA é mais do que adequado para restaurar os níveis de DHA em um primata jovem. Segundo, que o sistema visual pode ter uma necessidade especial com relação ao próprio DHA e que o ALA dietético não pode ser convertido para formar DHA nos tecidos dos olhos (Barceló-Coblijn e Murphy, 2009).

Lapillone e colaboradores (2009) estimaram que a taxa de acréscimo de DHA durante o último trimestre da gravidez deve ficar perto de 45 mg/kg/dia.

Apesar do fato de a síntese endógena ser maior em prematuros do que em nascidos a termo, a quantidade de DHA produzida a partir de ALA é insuficiente para corresponder à taxa de acumulação no útero.

A nutrição enteral em prematuros apresentou um déficit diário de DHA de 20 mg/kg/dia, representando 44% do DHA que deveria ser acumulado.

Além disso, as concentrações de DHA no leite humano e nas atuais fórmulas infantis não compensam o déficit de DHA que pode ocorrer durante o primeiro mês de vida.

Recomenda-se a amamentação (que fornece AGPI-CL) como método preferido de alimentação de prematuros.

No entanto, o conteúdo atual de DHA no leite de mulheres que vivem em países ocidentais ou de fórmulas infantis é incapaz de cumprir a exigência de DHA em lactentes prematuros.

O conteúdo de DHA no leite humano pode ser aumentado eficientemente ao se fornecer uma alimentação com suplementação de DHA às mães. Com base nesses resultados, sugere-se que o leite humano possui uma quantidade de 1,1% de DHA com relação ao total de ácidos graxos, além de ser seguro e de melhorar o desenvolvimento neurológico.

Em prematuros, esse valor deve ficar próximo a 1,5%.

5. RECOMENDAÇÕES

Diversas organizações de todo o mundo divulgam recomendações de ingestão de EPA, DHA e peixe (esses dados podem ser visualizados nas tabelas 3 e 4), tendo como objetivo a redução do risco de doença coronariana e de triglicédeos (TG), além de recomendações para consumo de DHA por mulheres grávidas, bebês e vegetarianos.

O Instituto de Medicina (IOM) das Academias Nacionais estabeleceu a recomendação diária de consumo (DRI) e a ingestão adequada (AI) somente para o ácido α -linolênico (ALA).

Essa quantidade é baseada em uma ingestão adequada para o crescimento normal, com desenvolvimento neural, sem resultar em deficiência de nutrientes. Embora não exista uma DRI para o EPA e o DHA, as Academias Nacionais recomendam que aproximadamente 10% da quantidade dos macronutrientes do ALA consumidos pode ser consumida como EPA e/ou DHA.

Essa recomendação representa a ingestão média atual de EPA e DHA nos Estados Unidos (ou seja, cerca de 100 mg/dia), que é muito inferior ao que muitos grupos no mundo estão recomendando atualmente.

As recomendações globais de AGPI ω -3 enfatizam a necessidade urgente de estabelecer DRI para esses ácidos graxos, pois as DRI são reconhecidas como o padrão "oficial" pelo qual as agências federais emitem orientações dietéticas ou políticas para a saúde e o bem-estar da população, uma vez que esses ácidos graxos trazem diversos benefícios para a saúde (Kris-Etherton et al., 2009).

Tabela 3. Recomendação de ingestão de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (EPA + DHA) de diversos órgãos internacionais (adaptado de Harris et al., 2009 e GOED, 2014).

Organização	Ano	Recomendação
Organização Mundial da Saúde	2003	AGPI ω -3: 1-2% de energia/dia
Sociedade Internacional para Estudo de Lípides e Ácidos	2004	500 mg/dia
	2007	Gestante/Lactante -
Conselho de Saúde da Holanda	2006	Peixe duas vezes por semana, e óleo com 450 mg de AGPI ω -3
Associação Americana de Saúde	2006	2 porções por semana, de preferência em forma de óleo
Conselho de Saúde da Bélgica	2006	Mínimo de 0,3% do valor energético para adultos (667
Associação Dietética Americana e Canadense	2007	Peixe duas vezes por semana, ambas contendo 500 mg/dia
Sociedade Brasileira de Cardiologia	2007	Pacientes com CDV - EPA + DHA: 1 g/dia
Organização para Alimentação e Agcultutcura (FAO)	2008	0-6 meses - DHA: 0,1-0,18% de
		6-24 meses - DHA: 10-12 mg/kg
		2-4 anos -
		4-6 anos -
		6-10 anos -
		Gestante/Lactante -
Departamento de Saúde – Austrália e Nova Zelândia	2008	500 mg/dia
European Food Safety Authority (EFSA)	2010	População geral – 250 mg/dia
		Gestantes/Lactantes – de 100 a
		7 a 24 meses – DHA: 100 mg/dia
		2 a 18 anos – EPA + DHA: 250
Divisão Científica do Comite de Nutrição – Reino Unido	2014	Peixe duas vezes por semana, em forma de óleo: 450 mg/dia
Associação Brasileira de Nutrologia	2014	Gestantes/Lactantes – DHA: 200
		< 6 meses – DHA: 0,2 a 0,5% do
Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar - Japão	2014	Recomendação diferenciada para cada faixa etária (tabela 4).

Tabela 4. Recomendação de ingestão de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (EPA + DHA) de diversos órgãos internacionais (adaptado de GOED, 2014).

Organização	Ano	Recomendação
Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar - Japão	2014	0 a 5 meses – meninos (as): 0,9 g do total de ω -3 por dia .
		6 a 11 meses – meninos (as): 0,8 g do total de ω -3 por dia.
		1 a 2 anos – meninos: 0,7 g do
		1 a 2 anos - meninas: 0,8 g do
		3 a 5 anos – meninos: 1,3 g do
		3 a 5 anos – meninas: 1,1 g do
		6 a 7 anos – meninos: 1,4 g do
		6 a 7 anos – meninas: 1,3 g do
		8 a 9 anos – meninos: 1,7 g do
		8 a 9 anos – meninas: 1,4 g do
		10 a 11 anos – meninos: 1,7 g do total de ω -3 por dia .
		10 a 11 anos – meninas: 1,5 g do total de ω -3 por dia .
		12 a 14 anos – meninos: 2,1 g do total de ω -3 por dia .
		12 a 14 anos – meninas: 1,8 g do total de ω -3 por dia .
		15 a 17 anos – meninos: 2,3 g do total de ω -3 por dia .
		15 a 17 anos – meninas: 1,7 g do total de ω -3 por dia .
		18 a 29 anos – homens: 2,0 g do total de ω -3 por dia .
		18 a 29 anos – mulheres: 1,6 g do total de ω -3 por dia .
		30 a 49 anos – homens: 2,1 g do total de ω -3 por dia .
		30 a 49 anos – mulheres: 1,6 g do total de ω -3 por dia .
50 a 69 anos – homens: 2,4 g do total de ω -3 por dia .		
50 a 69 anos – mulheres: 2,0 g do total de ω -3 por dia .		
Acima de 70 anos – homens: 2,2 g do total de ω -3 por dia .		
Acima de 70 anos – mulheres: 1,9 g do total de ω -3 por dia .		
Gestantes/Lactentes - 1,8 g do		
Pacientes com DCV – EPA+DHA: 1 g, comer peixe pelo menos		

A Organização Global de EPA e DHA (GOED) publicou em 2016 um infográfico (Figura 4) detalhando suas recomendações de ingestão diária de AGPI ω -3, EPA e DHA. Essas recomendações são o resultado de vários anos de discussão e vêm após uma análise cuidadosa e uma consideração de outros padrões internacionais para assegurar a validação científica. As recomendações da GOED são:

- 500 mg para adultos saudáveis (para diminuir o risco de doença coronariana)
- 700-1000 mg para mulheres grávidas/lactantes e prevenção secundária de DCV
- > 1 g para condições de saúde adicionais, como hipertensão arterial ou triglicérides.

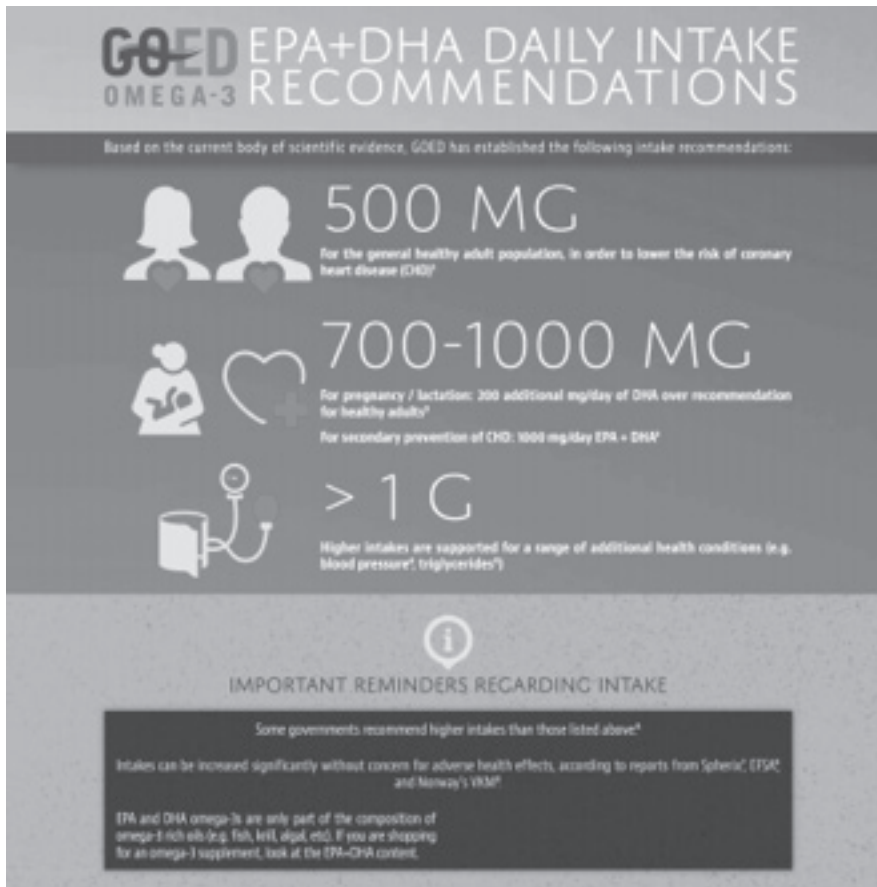


Figura 4. Infográfico da recomendação de EPA e DHA pela GOED, adaptado de GOED, 2016.

O Painel de Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias (NDA) da European Food Safety Authority (EFSA) emitiu um parecer sobre o nível máximo tolerável de ingestão (UL) de EPA e DHA. Os dados disponíveis são insuficientes para se estabelecer um UL para AGPI ω -3 (individualmente ou combinado) para qualquer grupo populacional.

Nos níveis de ingestão observados, o consumo de AGPI ω -3 não foi associado a efeitos adversos em crianças ou adultos saudáveis.

As suplementações de EPA e DHA combinados de até cerca de 5 g/dia em longo prazo não parecem aumentar o risco de episódios de hemorragia espontânea e complicações hemorrágicas ou afetar a função imunológica da homeostasia da glicose ou a peroxidação lipídica, desde que a estabilidade oxidativa dos AGPI ω -3 seja garantida.

As doses de suplementação de EPA e DHA combinados em doses de 2 a 6 g/dia e de DHA em doses de 2 a 4 g/dia induzem um aumento das concentrações de LDL-colesterol em cerca de 3%, o que não pode ser considerado um efeito adverso no risco de doenças cardiovasculares, enquanto, no caso do EPA, doses de até 4 g/dia não têm efeito significativo sobre o LDL-colesterol.

As recomendações dietéticas de EPA e DHA baseadas em risco cardiovascular para adultos europeus ficam entre 250 e 500 mg/dia. As ingestões suplementares de DHA de até cerca de 1 g/dia sozinhas não levantam preocupações de segurança para a população em geral (EFSA, 2012).

6. NOVAS PERSPECTIVAS

O estudo de revisão sobre a suplementação de AGPI ω -3 para controle de doenças infecciosas (Hudson et al., 2016) demonstrou que a ingestão desse ácido graxo pode ser benéfica ou deletéria na prevenção e no controle de algumas doenças.

Uma dose diária de 500 mg/dia de EPA + DHA para seres humanos saudáveis melhora o resultado de infecções causadas por agentes patogênicos extracelulares oportunistas, que induzem uma resposta inflamatória forte e liberam toxinas que prejudicam células e tecidos (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. pylori*) ou agentes patogênicos que possuem cápsula (*S. pneumonia*, *E. coli*, *Streptococcus B*), a qual protege o patógeno contra a fagocitose no início da resposta imune inata.

Nesses casos, os efeitos benéficos dos AGPI ω -3 podem resultar de suas propriedades anti-inflamatórias, que limitam o dano tecidual associado ao patógeno e a resposta inflamatória.

Os mecanismos envolvidos nas propriedades anti-inflamatórias dos AGPI ω -3 incluem a mudança de PG2 pró-inflamatórios e LTx4 para produtos menos inflamatórios tais como PGE3 e LTx5 e a inibição de NF-kB através da inibição de vias de sinalização e ativação de PPAR.

O mecanismo mais eficiente envolve provavelmente a produção de resolvinas, que regulam a inflamação. Por outro lado, estudos experimentais mostram que a suplementação de AGPI ω -3 numa dose 2 a 4 vezes maior (comparada a 500 mg/dia) é prejudicial para *C. rodentium* ou colite de *H. hepaticus*.

A suplementação de AGPI ω -3 durante uma infecção pode se revelar prejudicial devido às suas propriedades anti-inflamatórias. A dose e o momento da sua ingestão parecem ser essenciais para se alcançar esse equilíbrio.

Além disso, a suplementação de AGPI ω -3 é prejudicial em infecções respiratórias, sistêmicas e oculares com patógenos intracelulares tais como *M. tuberculosis*, vírus da gripe A, *Salmonella* spp., *L. monocytogenes* e herpes simplex, que necessitam de uma célula imunológica para erradicar as células infectadas. Nessas infecções, os AGPI ω -3 são deletérios devido às suas propriedades imunossupressoras.

Em alguns casos, usou-se o AGPI ω -3 com sucesso no tratamento de uma infecção cutânea tópica. Outros estudos clínicos mostram que a ingestão de AGPI ω -3 reduz a incidência de infecção pneumocócica em idosos.

Os estudos analisados destacam a importância dos ensaios clínicos para definir as doses ótimas de AGPI ω -3, o momento da ingestão e o estado clínico dos pacientes (Husson et al., 2016).

REFERÊNCIAS

1. Alexander DD, Miller PE, Elswyk MEV, KUatko CN, Bylsma LC. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(1): 15-29.
2. Arteburn LM, Oken HA, Hoffman JP, Bailey-Hall E, Chung G, Rom D, Hamersley J, McCarthy D. Bioequivalence of Docosahexaenoic Acid from Different Algal Oils in Capsules and in a DHA-Fortified Food. *Lipids* 2007; 42:1011–1024.
3. Baker EJ, Miles EA, Burge GC, Yaqoob P, Calder PC. Metabolism and function effects of plant-derived omega-3 fatty acids in human. *Prog Lipid Res* 2016; 64: 30-56.
4. Barceló-Coblijn G and Murphy EJ. 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 acids level. *Prog Lipid Res* 2009; 48: 355-374.
5. Beydoun MA, Kaufman JA, Sloane PD, Heiss G, Ibrahim J. n–3 Fatty acids, hypertension and risk of cognitive decline among older adults in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Public Health Nutr* 2008;11(1):17-29.
6. Birch EE, Castañeda YS, Wheaton DH, Birch DG et al. Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 871-879.
7. Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev* 2007; 83: 279-284.
8. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD009002.pub3
9. Calder PC. Docosahexaenoic acid. *Am Nutr Metab* 2016; 69(suppl1): 8-21.
10. Carlson SE. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2009;0: 1S-7S.

11. Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigmar W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *JASH* 2017; 11(1): 10-19.
12. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, Witteman JCM, Breteler MMB. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr* 2009;90:170–6.
13. Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):315S–22S.
14. European Food Safety Authority (EFSA) – Panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA); Scientific opinion related to the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA J* 2012; 10(7): 2815. [48 p.].
15. Fewtrell M, Morley R, Bchir MB, Abbott RA et al. Double-Blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics* 2002; 110(1): 73-82.
16. Food and Drug Administration DoHaHS, Substances affirmed as generally recognized as safe: menhaden oil, Fed. Regist. 62 (2000) (FR 30751(6)).
17. Global Organizations for EPA and DHA omega-3 (GOED). Global recommendations for EPA and DHA intake. 2014. [disponível em: <http://www.iffonet.org/system/files/A6SummaryGOEDforIDSAonlyenglish.pdf>]. Acessado em março de 2017.
18. Global Organizations for EPA and DHA omega-3 (GOED). GOED publishes EPA and DHA intake. 2016. [disponível em: http://www.goedomega3.com/uploads/default/news_photos/press_release_Intak_Recommendations.pdf]. Acessado em março de 2017.
19. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD, Colombo J, Cunnane SC, Holden JM, Klurfeld DM, Morris MC, Whelan J. Towards Establishing Dietary Reference Intakes for Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids. *J Nutr* 2009; 169(4): 804S – 819S.
20. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes—The EVA Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:803–8.
21. Husson MO, Ley D, Portal C, Gottrand M, Hueso T, Desseyn JL, Gottrand F. Modulation of host defence against bacterial and viral infection by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Infect* 2016; 73: 523-535.

22. Koletzko B, Sauerwald U, Keicher U, Saule H, et al. Fatty acid profiles, antioxidant status, and growth of preterm infants fed diets without or with long-chain polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 2003; 42: 243-253.
23. Koletzko B. et al., Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastr Nutr* 2005; 41: 584-599.
24. Kopecky J, Rossmeisl M, Flachs P, Kuda O, Brauner P, Jilkova Z, Stankova B, Tvrzicka E, Bryhn M. n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *Proc Nutr Soc* 2009; 68(4):361-9.
25. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81(2-3): 99-104.
26. Kus MMM, Aued-Pimentel S, Mancini-Filho. Comparação de metodologias analíticas para determinação de lipídios e ácidos graxos polinsaturados por cromatografia gasosa em fórmula infantil. *Rev Inst Adolfo Lutz* 2009; 68(1): 12-20.
27. Kus MMM. Determinação de ácidos graxos polinsaturados em fórmulas infantis: comparação de metodologias na análise por cromatografia em fase gasosa. São Paulo, 2009. 196p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
28. Kus-Yamashita MMM, Mancini-Filho J, McDonald B, Ravacci G, Rogero MM, Santos RD, Waitzberg D, Reyes MS et al. Polyunsaturated fatty acids: health impacts. *European J Nutr Food Saf* 2016; 6(3): 111-131.
29. Lapillonne A, Jensen CL. Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81(2-3): 143-150.
30. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, Davis PG, Doyle LW, Simmer K, Colditz PB, Morris S, Smithers LG, Willson K, Ryan P. Controlled Trial High-Dose Docosahexaenoic Acid: A Randomized Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed. *JAMA* 2009; 301(2): 175-182.
31. McNamara RK. Role of omega-3 fatty acids in the etiology, treatment, and prevention of depression: current status and future directions. *J Nutr Intermed Metab* 2016; 5:96-106.
32. Milte CM, Sinn N, Howe PRC. Polyunsaturated fatty acid status in attention deficit hyperactivity disorder, depression, and Alzheimer's disease: towards an omega-3 index for mental health? *Nutr Review* 2009; 67(10):573–590.

33. Nishi D, Su KP, Usuda K, Chiang YJJ, Guu TW, Hamazaki NW, Sone T, Sano Y et al. The synchronized trial on expectant mother with depressive symptoms by omega-3 PUFAS (SYNCHRO): study protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Psychiatry* 2016; 16(1):321.
34. O'Connell TD, Block RC, Huang SP, Shearer GC. W3-Polyunsaturated fatty acids for heart failure: effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4. *Mol Cell Cardiol* 2017; 103: 74-92.
35. Phillips P. Omega 3 fatty acids for the treatment of dementia: a Cochrane review summary. *Int J Nurs Stud* 2017; 67: 83-84.
36. SanGiovanni J P, Parra-Cabrera S, Colditz G, Berkey CS, et al. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105(6): 1292-1298.
37. Schumacher MC, Lavena B, Wolke A, Brendler CB, Ekman P. Do Omega-3 Dietary Fatty Acids Lower Prostate Cancer Risk? A Review of the Literature. *Curr Urol* 2007;1:2-10.
38. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 912-20.
39. Stanke-Labesque F, Molière P, Bessard J, Laville M, Véricel E, Lagarde M. Effect of dietary supplementation with increasing doses of docosahexaenoic acid on neutrophil lipid composition and leukotriene production in human healthy volunteers. *Br J Nutr* 2008; 100: 829-833.
40. Sun Q, Ma J, Campos H, Rexrode KM, Albert CM, Mozaffarian D, Hu FB. Blood concentrations of individual long-chain n-3 fatty acids and risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2008;88: 216 – 223.
41. Uauy R, Hoffman D, Mena P, Llanos A et al. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003; 143: S17-S25.
42. Whelan J, Jahns L, Kavanagh K. Docosahexaenoic acid: Measurements in food and dietary exposure. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81(2-3): 133-136.

DIRETORIA/CONSELHO

Presidente do Conselho Científico e de Administração

- Dr. Franco Lajolo (FCF - USP)

Presidente

- Ary Bucione (DuPont)

Diretoria

- Adriana Matarazzo (Danone Ltda.)
- Alexandre Novachi (Mead Johnson)
- Elizabeth Vargas (Unilever)
- Dr. Helio Vannucchi (FMUSP - RP)
- Káthia Schmider (Nestlé)
- Dra. Maria Cecília Toledo (UNICAMP)
- Dr. Mauro Fisberg (UNIFESP)
- Dr. Paulo Stringheta (Universidade Federal de Viçosa)

Conselho Científico e de Administração

- Alexandre Novachi (Mead Johnson)
- Amanda Poldi (Cargill)
- Ary Bucione (DuPont)
- Dra. Bernadette Franco (Fac. Ciências Farmacêuticas/USP)
- Dr. Carlos Nogueira-de-Almeida (Faculdade de Medicina/USP-RP)
- Cristiana Leslie Corrêa (IBTOX)
- Dra. Deise M. F. Capalbo (EMBRAPA)
- Elizabeth Vargas (Unilever)
- Dr. Felix Reyes (Fac. Eng. Alimentos/UNICAMP)
- Dr. Flávio Zambrone (IBTOX)
- Dr. Franco Lajolo (Fac. Ciências Farmacêuticas/USP)
- Dr. Helio Vannucchi (Faculdade de Medicina/USP-RP)
- Ilton Azevedo (Coca-Cola)
- Dra. Ione Lemonica (UNESP/Botucatu)
- Kathia Schimder (Nestlé Brasil Ltda.)

Vice-Presidente do Conselho Científico e de Administração

- Dr. Flavio Zambrone (IBTOX)

Diretor Financeiro

- Ilton Azevedo (Coca-Cola)

Diretora Executiva

- Flavia Franciscato Cozzolino Goldfinger

- Luiz Henrique Fernandes (Pfizer)
- Dra. Maria Cecília Toledo (Fac. Eng. Alimentos/UNICAMP)
- Mariela Weingarten Berezovsky (Danone)
- Dr. Mauro Fisberg (UNIFESP)
- Othon Abrahão (Futuragene)
- Dr. Paulo Stringheta (Universidade Federal de Viçosa)
- Dr. Robespierre Ribeiro (Sec. do Estado de Minas Gerais)
- Dra. Sílvia Maria Franciscato Cozzolino (FCF-USP)
- Taiana Trovão (Mondelez)
- Tatiana da Costa Raposo Pires (Herbalife)

Empresas Mantenedoras da Força-Tarefa Alimentos Fortificados e Suplementos 2017

Ajinomoto do Brasil

Amway do Brasil

BASF S/A

Danone Ltda.

DSM Produtos Nutricionais Brasil S.A.

Herbalife International do Brasil Ltda.

Kerry do Brasil

Pfizer Consumer Healthcare

