

Papel do Ômega-3 e do Ômega-6 sobre Fatores de Risco Cardiovasculares: Importância da Fonte da Dieta e da Estrutura do Lipídio

Role of Omega-3 and Omega-6 on Cardiovascular Risk Factors: Importance of Dietary Sources and Lipid Structure

Victória Moralez Soares,¹ Thais Caroline da Silva,¹ Priscila Portugal dos Santos¹

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Campus de Botucatu – Faculdade de Medicina de Botucatu,¹ Botucatu, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: Os Ácidos Graxos Poli-insaturados Ômega-6 e Ômega-3 Presentes nas Hemácias Exercem uma Influência Distinta sobre o Tamanho das Partículas de LDL e suas Alterações Estruturais

Ômega-3 (ácido α -linolênico - ALA, C18:3n-3) e ômega-6 (ácido linoleico - LA, C18:2n-6), são ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) essenciais, pois não podem ser sintetizados por humanos ou outros animais superiores.¹ Estes AGPI desempenham um papel importante na manutenção da saúde cardiovascular, sendo extensivamente estudados. A dieta mediterrânea tem sido repetidamente associada a menor risco cardiovascular, em grande parte devido à abundância de ômega-3.²

No corpo humano, ALA e LA são convertidos em outras formas de AGPI, importantes para a saúde humana, incluindo ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5n-3), ácido docosapentaenoico (DPA, C22:5n-3), ácido docosaenoico (DHA, C22:6n-3) da família ômega-3, e ácido γ -linolênico (GLA, 18:3n-6), ácido dihomo- γ -linolênico (DGLA, 20:3n-6) e ácido araquidônico (AA, C20: 4n-6) da família ômega-6.¹

Geralmente considera-se que os AGPI desempenham um papel benéfico para a saúde.¹ No entanto, podem ter efeitos opostos, sendo o ômega-3 associado à redução do risco cardiovascular,^{1,3} como mostra o estudo de Gonçalves et al.,⁴ Os efeitos dos AGPI no corpo e no sistema cardiovascular são devidos à geração de lipídios sinalizadores bioativos (derivados de DGLA, AA, EPA, DHA) conhecidos como eicosanoides. Entre os eicosanoides produzidos estão as prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs) e leucotrienos (LTs). O ômega-3 também pode ser metabolizado em mediadores lipídicos especializados de pró-resolução, como resolvinas da série D, protetinas e maresinas.^{1,3,5}

Os eicosanoides derivados do ômega-6 estão envolvidos principalmente na ativação da resposta pró-inflamatória, agregação plaquetária, trombose e tônus vascular, o que

pode levar à doença cardiovascular (DCV) aguda.^{2,5,6} No entanto, alguns estudos sobre os efeitos do ômega-6 ainda são controversos, como discutido por Gonçalves et al.⁴ Alguns eicosanoides derivados de AA têm efeitos opostos. Por exemplo, o TXA2 promove vasoconstrição e agregação plaquetária levando à formação de trombos. PGI2 é um potente vasodilatador e inibe a agregação plaquetária. Assim, o equilíbrio na produção desses eicosanoides estabelece o tônus vascular e o potencial trombótico.⁵ Além disso, os eicosanoides derivados de DGLA, como PGE1, possuem principalmente propriedades anti-inflamatórias e inibem a agregação plaquetária.³

Adicionalmente, os metabólitos derivados de AA também podem desempenhar um papel na resolução da inflamação. Por exemplo, a lipoxina A4 é um potente mediador pró-resolução⁷ e a geração de eicosanoides derivados de AA no início da resposta inflamatória está associada à posterior indução da resolução da inflamação.⁶ Essas considerações podem explicar os resultados controversos encontrados em estudos com ômega-6.

Por outro lado, os eicosanoides derivados do ômega-3 possuem ações anti-inflamatórias, vasodilatadoras e de antiagregação plaquetária, reduzindo assim o risco de DCV,^{1,2,5,8} conforme demonstrado por Gonçalves et al.,⁴ Quanto aos efeitos anti-inflamatórios, o EPA e o DHA diminuem a produção de eicosanoides derivados do AA, além de diminuir a ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios, levando a menor produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, proteínas de fase aguda e moléculas de adesão.⁵ Além disso, o EPA e o DHA possuem efeitos de antiagregação plaquetária por modificar os perfis dos eicosanoides.⁹

Outras ações interessantes do ômega-3 são regular o metabolismo lipídico e dos adipócitos e os níveis de colesterol, potencializando assim seu efeito na saúde cardiovascular.^{1,10,11} O EPA e o DHA modificam benéficamente os lipídios sanguíneos e têm efeito hipotriglicêmico regulando vias de síntese e degradação lipídica.⁵ Ele também atua na supressão das enzimas da biossíntese do colesterol.¹⁰ Além disso, o ômega-3 atua no tecido adiposo marrom regulando o gasto energético, por meio de sua função termogênica.¹¹

Finalmente, o ômega-3 pode influenciar o efeito dos ácidos graxos saturados (SFA) e do ômega-6 no perfil lipídico. O SFA aumentam os níveis plasmáticos de triacilglicerol (TG) apenas quando a dieta é deficiente em ômega-3. Além disso, em indivíduos com índice adequado de ômega-3, a dieta SFA não

Palavras-chave

Dieta do Mediterrâneo; Gorduras na Dieta; Fatores de Risco; Ácidos Graxos Omega-3; Ácidos Graxos Omega-6; Receptores; Eicosanoides

Correspondência: Priscila Portugal dos Santos •

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – Clínica Médica – Distrito de Rubião Junior, s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: pripolmed@yahoo.com.br

Artigo recebido 31/10/2023; revisado 08/11/2023

aceito em 08/11/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230753>

afeta significativamente a concentração de partículas LDL ou os níveis de colesterol LDL.¹²

Considerando os efeitos opostos do ômega-3 e ômega-6, a proporção desses AGPI desempenham papel significativo na regulação da homeostase corporal. A taxa de conversão de LA e ALA em outros metabólitos depende da proporção de ômega-3 e ômega-6 ingeridos, uma vez que eles competem pelas mesmas enzimas neste processo, embora exista uma afinidade preferencial destas enzimas pelo ômega-3.^{1,8} A proporção dietética recomendada de ômega-6/ômega-3 para benefícios à saúde é de 1:1–2:1. No entanto, nas dietas ocidentais típicas, a proporção é de 15:1 a 16,7:1.^{1,13}

É também importante prestar atenção à qualidade da fonte destes AGPI, uma vez que a estrutura dos lípidos dietéticos e as posições de ligação dos ácidos graxos (AG) nestes lípidos podem influenciar a sua digestão, transporte e consequentemente a sua biodisponibilidade, metabolismo e efeitos sobre o coração.^{14–17}

Em alimentos de origem vegetal e animal a maioria (~98%) do ômega-3 é encontrada na forma de TG, seguido por fosfolípidios (PLs) e diacilgliceróis, ésteres de colesterol e ésteres vitamínicos solúveis em gordura. Estas diferentes formas de lípidios apresentam diferentes níveis de biodisponibilidade.¹⁴ Os PLs são mais biodisponíveis devido à sua natureza anfífila, com superior dispersibilidade em água e maior suscetibilidade às fosfolipases em comparação com a glicerólise do TG.¹⁴ Estudos mostraram que uma dose mais baixa de óleo de Krill, (62,8% em comparação com o óleo de peixe) que contém quase 35% de DHA na forma de PL, foi mais eficiente do que o óleo de peixe em promover absorção do EPA e DHA, uma vez que, os AGPI

no óleo de peixe são encontrados na forma de TG. Além disso, óleo de Krill causou menos efeitos adversos.^{15,18} Outro estudo mostrou que bebês alimentados com fórmula contendo AGPI na forma de PL de ovo absorveram ômega-3 tão eficientemente quanto bebês amamentados, e melhor do que bebês alimentados com fórmula contendo AGPI na forma de TG.¹⁹

Em relação ao transporte desses lipídios, no enterócito, os AG da dieta, fornecidos como TG, são predominantemente incorporados aos quilomícrons, enquanto os AG fornecidos como PL, parecem ser predominantemente incorporados em partículas de densidade muito baixa sintetizadas nos enterócitos.^{15,16}

Além disso, as posições de ligação dos AGPI ao PL ou TG da dieta mostraram efeitos diferenciais na sua absorção e metabolismo.^{1,15,16} Por exemplo, a absorção de DHA pode ser aumentada se estiver presente na posição sn-1 do PL da dieta, uma vez que escaparia da hidrólise pela fosfolipase A2 pancreática que libera FA da posição sn-2 do glicerol.¹⁵ Além disso, a posição de ligação do EPA e do DHA ao TG também afeta o metabolismo do colesterol e a produção de eicosanoides.¹⁷ O EPA ligado à posição sn-1 do TG aumentou a proporção de PGI2 para TXA2 em um grau mais elevado do que o EPA ligado à posição sn-2. É importante lembrar que PGI2 e TXA2 são eicosanoides derivados de AGPI n-6 e têm efeitos opostos.

Portanto, estudos ou recomendações sobre ingestão alimentar ou suplementação de AGPI ômega-3 e ômega-6 devem considerar não apenas ingestão de proporção equilibrada de ômega-6/ômega-3, mas também a qualidade da fonte alimentar e a biodisponibilidade de AGPI dessas fontes dietéticas.

Referências

1. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci*. 2018;203:255-67. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.049
2. Artiach G, Sarajlic P, Bäck MJ. Inflammation and its resolution in coronary artery disease: a tightrope walk between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Kardiol Pol*. 2020;78(2):93-5. doi: 10.33963/KP15202
3. Mariametu AH, Abdu EM. Overconsumption of omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) versus deficiency of omega-3 PUFAs in modern-day diets: the disturbing factor for their "balanced antagonistic metabolic functions" in the human body. *J Lipids*. 2021;2021:1-15. doi: 10.1155/2021/8848161.
4. Gonçalves GHF, Sampaio GR, Soares-Freitas RAM, Damasceno NRT. Red Blood Cells' Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Have a Distinct Influence on LDL Particle Size and its Structural Modifications. *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(11):e20230078. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230078>.
5. Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients*. 2021;13(7):2421. doi: 10.3390/nu13072421
6. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;132:41-8. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004
7. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin Immunol*. 2015;27(3):200-15. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.004
8. Schulze MB, Minihane AM, Saleh RN, Risérus UJ. Intake and metabolism of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: nutritional implications for cardiometabolic diseases. *Lancets Diabetes Endocrinol*. 2020;8(11):915-30. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30148-0
9. Adili R, Hawley M, Holinstat M. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2018;139:10-8. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2018.09.005
10. Sugiyama E, Ishikawa Y, Li Y, Kagai T, Nobayashi M, Tanaka N, et al. Eicosapentaenoic acid lowers plasma and liver cholesterol levels in the presence of peroxisome proliferators-activated receptor alpha. *Life Sci*. 2008;83(1-2):19-28. doi: 10.1016/j.lfs.2008.04.011
11. Pahlavani M, Razafimanjato F, Ramalingam L, Kalupahana NS, Moussa H, Scoggins S, et al. Eicosapentaenoic acid regulates brown adipose tissue metabolism in high-fat-fed mice and in clonal brown adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2017;39:101-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.08.012
12. Dias CB, Amigó N, Wood LG, Mallol R, Correig X, Garg ML. Improvement of the omega 3 index of healthy subjects does not alter the effects of dietary saturated fats or n-6PUFA on LDL profiles. *Metabolism*. 2017;68:11-9. doi: 10.1016/j.metabol.2016.11.014
13. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother*. 2006;60(9):502-7. doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.080
14. Parmentier M, Mahmoud CA, Linder M, Fanni JJ. Polar lipids: n-3 PUFA carriers for membranes and brain: nutritional interest and emerging processes. *Oléagineux Corps Gras Lipides*. 2007;14(3-4):224-9. doi:10.1051/ocl.2007.0127

Minieditorial

15. Subbaiah PV, Dammanahalli KJ, Yang P, Bi J, O'donnell JM. Enhanced incorporation of dietary DHA into lymph phospholipids by altering its molecular carrier. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(8 Pt A):723-9. doi: 10.1016/j.bbali.2016.05.002.
16. Amate L, Ramirez M, Gil AJ. Positional analysis of triglycerides and phospholipids rich in long-chain polyunsaturated fatty acids. *Lipids*. 1999;34(8):865-71. doi: 10.1007/s11745-999-0434-0
17. Yoshinaga K, Sasaki K, Watanabe H, Nagao K, Inoue N, Shirouchi B, et al. Differential effects of triacylglycerol positional isomers containing n-3 series highly unsaturated fatty acids on lipid metabolism in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem*. 2015;26(1):57-63. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.004
18. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*. 2011;46(1):37-46. doi: 10.1007/s11745-010-3490-4
19. Carnielli VP, Verlato G, Pederzini F, Luijendijk I, Boerlage A, Pedrotti D, et al. Intestinal absorption of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(1):97-103. doi: 10.1093/ajcn/67.1.97



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons