



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA MARGARIDA SANTOS PEREIRA

ALIMENTOS FUNCIONAIS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO SANTOS**

ABRIL DE 2014

Índice

Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Metodologia.....	11
Desenvolvimento	12
A) Prebióticos, Probióticos e Simbióticos	12
B) Carotenóides.....	25
C) Ácidos gordos ómega 3.....	35
D) Fitoesteróis	52
E) Flavonóides.....	63
F) Ácido Conjugado Linoléico.....	75
Considerações finais	82
Bibliografia.....	85
Agradecimentos	90

Resumo

Os alimentos funcionais não têm uma definição universalmente aceite. Assume-se, no entanto, que um alimento adquire estatuto de alimento funcional se originar efeitos fisiológicos benéficos para a saúde, no que respeita especificamente à redução do risco de desenvolvimento de doença ou à optimização de uma situação de saúde, para além da sua função básica nutritiva.

A pertinência deste artigo de revisão assenta, portanto, no papel dos alimentos funcionais como promotores da saúde sendo portanto, uma mais-valia económica pela sua participação na redução de custos na saúde e na melhoria da qualidade de vida.

Realizei uma revisão pormenorizada com base na literatura recente publicada após 2000 e disponível nas bases de dados da PubMed, Science Direct e b-On.

Com este trabalho pretendo caracterizar os principais compostos activos (prebióticos e probióticos, carotenóides, flavonóides, ácido linoleico conjugado (CLA), ácido gordo ómega 3 e fitosteróis) e respectivos efeitos metabólicos no organismo e, clarificar o conceito de benefício para a saúde dos alimentos funcionais.

Apesar dos estudos animais, assim como, os estudos epidemiológicos sugerirem uma associação positiva entre os diversos alimentos funcionais e a redução do risco de doenças crónicas, tais como a diabetes, cancro, doenças cardiovasculares, muitos dos mecanismos de acção subjacentes a esses efeitos benéficos não estão completamente esclarecidos, devendo estes serem considerados em próximos estudos, no entanto, propõe-se uma dieta mediterrânica com o intuito de uma melhor qualidade de vida da

população em geral

Palavras-chave: alimentos funcionais, probióticos, flavonóides, carotenóides, ácido linoléico conjugado, ácido gordo ómega 3, fitosteróis e mecanismos bioquímicos

Abstract

No clear definition has been developed for Functional Food. Nevertheless, it is assumed that a foodstuff is considered a functional food when, besides its basic nourishing function, it produces physiological benefits and consequently contributes to good health specifically related to risk reduction of disease development or improvement of health condition.

The relevance of this article is based on the role of the functional food as promoter of good health. This condition is considered advantageous under an economic point of view because its benefits produce a reduction in health expenses and quality of life improvement.

I conducted a detailed literature review, mainly recent publications dated after year 2000. The databases consulted were PubMed, Science Direct and b-On. The main objective was to characterize the main active components (prebiotics and probiotics, carotenoids, flavonoids, conjugated linoleic acid (CLA), fat acid omega 3 and phytosterols) and their metabolic effects in the organism. Another objective was to contribute to the better comprehension of the concept of beneficial contribution for health.

The research conducted in animals and the epidemiologic studies have shown a positive association between functional food and risk reduction of chronic diseases, such as diabetes, cancer and cardiovascular diseases. However, the underlying mechanisms of action that produce beneficial effects are not fully understood yet. This is a pending

issue that requires to be deeply studied. Nevertheless, to improve the population quality of life it is proposed to have a Mediterranean diet.

Key words: functional food, probiotics, flavonoids, carotenoids, conjugated linoleic acid, fat acid omega 3, phytosterols and biochemical mechanisms

Introdução

Os alimentos funcionais não têm uma definição universalmente aceite. Todos os alimentos são funcionais em certa medida, uma vez que providenciam valor nutritivo, aroma e sabor. Assume-se, no entanto, que um alimento adquire estatuto de alimento funcional se originar efeitos fisiológicos benéficos para a saúde, no que respeita especificamente à redução do risco de desenvolvimento de doença ou à optimização de uma situação de saúde, para além da sua função básica nutritiva. [1]

Cada alimento funcional tem um ou vários compostos bioactivos que são considerados os responsáveis pelos benefícios desses alimentos na saúde. Os compostos bioactivos mais descritos são as vitaminas antioxidantes (carotenóides, ácido ascórbico e tocoferol), ácido linoleico conjugado (CLA) flavonóides ou compostos fenólicos, ácidos gordos polinsaturados (ómega 3 e ómega 6), fitosteróis, fibras dietéticas, prebióticos e probióticos. [2]

O conceito de alimento funcional teve origem no Japão na década de 80, de uma maneira mais contextualizada, representando este tipo de alimentos uma classe à parte devidamente etiquetada como FOSHU (food for specified health uses). O interesse pelos alimentos funcionais cresceu em consequência do incremento nos custos com a manutenção da saúde, dado o aumento da esperança média de vida, e também ao interesse das pessoas idosas no prolongamento da sua qualidade de vida. [2]

A *European Commission's Concerted Action on Functional Food Science in Europe* (FuFoSE), coordenada pelo *International Life Science Institute (ILSI) Europe* definiu os alimentos funcionais como “todos aqueles que demonstram influenciar afectar satisfatoriamente uma ou mais funções do organismo, para além dos efeitos nutricionais já conhecidos, o que se mostra relevante na melhoria do estado de saúde e bem-estar

e/ou redução do risco de doença. Neste contexto, os alimentos funcionais têm de se apresentar na forma de alimentos e não como comprimidos ou cápsulas e devem demonstrar os seus efeitos em quantidades que serão expectáveis de serem consumidas numa dieta normal” [3]

A expressão “nutracêutico” foi designada pela Foundation for Innovation in Medicine dos Estados Unidos, em 1990, para delinear a nova área de pesquisas biomédicas e, desde então, se tornou parte do léxico padrão da comunidade médico-científica e das indústrias alimentar e farmacêutica. [4]

É definida como nutracêutico não um fármaco ou um alimento, mas “uma substância de ocorrência natural com evidente efeito benéfico à saúde que faça parte, como ingrediente, de alimentos específicos, alimentos funcionais ou suplementos alimentares”. Podem ser nutrientes isolados, produtos derivados de plantas, suplementos alimentares, alimentos processados tais como cereais, sopas e bebidas, ou até na forma de cápsulas. [4]

Os alimentos funcionais são classificados em três categorias gerais: A) Alimentos convencionais que contêm compostos bioativos naturais (por exemplo, as cenouras (contendo o anti-oxidante β -caroteno); B) Alimentos que tenham sido modificados, por meio de enriquecimento com substâncias bioactivas (por exemplo margarina que contém fitosteróis adicionados); C) Ingredientes alimentares sintetizados (hidrocarbonatos especializados, destinados a produzir efeitos probióticos). [5]

A diferenciação entre alimentos funcionais e nutracêuticos justifica-se devido ao pouco conhecimento destes conceitos pela população, bem como da relação entre dieta e saúde. Dispondo de maiores informações, tanto sobre o efeito benéfico de determinados alimentos, como os efeitos adversos causados pela exposição a inúmeras substâncias inerentes à vida moderna, as pessoas poderão conferir maior importância aos alimentos

que contêm substâncias benéficas à saúde. A informação contribui para uma maior aceitação dos alimentos funcionais, diferenciando-os dos nutracêuticos, os quais envolvem todos os tipos de nutrientes ou componentes alimentares que possuem algum efeito médico e de saúde. [6]

O alvo dos nutracêuticos é significativamente diferente dos alimentos funcionais, por várias razões:

A) Enquanto que a prevenção e o tratamento de doenças (apelo médico) são relevantes aos nutracêuticos, apenas a redução do risco da doença, e não a prevenção e tratamento da doença estão envolvidos com os alimentos funcionais; B) enquanto que os nutracêuticos incluem suplementos dietéticos ou outros tipos de componentes alimentares os alimentos funcionais devem estar na forma de um alimento comum ou eventualmente enriquecidos. [6]

As principais áreas de desenvolvimento para os alimentos funcionais estão relacionadas com os seguintes aspectos: saúde do aparelho gastrointestinal e imunidade; prevenção das doenças cardiovasculares; prevenção do cancro; controlo do peso, sensibilidade à insulina e controlo da diabetes e prevenção da osteoporose. [2]

Actualmente, o mercado dos alimentos funcionais é dominado por produtos que influenciam a saúde intestinal e, dentro destes, os probióticos representam uma grande fatia deste mercado. Os produtos enriquecidos com fitoesteróis ou ácidos gordos, como os ómega-3 ou o ácido linoleico conjugado (CLA), dirigidos essencialmente para a prevenção das doenças cardiovasculares, obesidade e osteoporose, constituem outra gama de produtos que apresentam actualmente um grande crescimento no seu consumo. [2]

Em termos de legislação o Japão é o único país que possui um regulamento específico para a aprovação de alimentos funcionais, uma vez que nos Estados Unidos da América

assim como na Europa, a categoria de alimento funcional não é, ainda legalmente reconhecida. Na Europa os alimentos funcionais estão no abrigo do Regulamento (CE) n. °258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Janeiro de 1997 que são classificados como “novos alimentos”. Estes novos alimentos não devem apresentar riscos para o consumidor, não devem induzir o consumidor em erro, nem diferir dos alimentos que estejam destinados a substituir, de tal forma que o seu consumo normal possa implicar, em termos nutritivos, uma desvantagem para o consumidor. No entanto deve ser realçado que esta regulamentação não abrange as propriedades nutricionais ou o efeito fisiológico destes novos alimentos, nomeadamente as alegações de saúde, ou seja, uma relação entre uma categoria de alimentos e a saúde. [7]

A utilização de alegações de saúde na rotulagem está actualmente envolvida numa serie de dificuldades que se prendem com a inexistência de uma legislação específica. Entretanto, está em discussão a Proposta de Regulamento Comunitário relativa à utilização das alegações de saúde que se baseia em princípios gerais como veracidade e comprovação substanciada em conhecimentos científicos. [3]

Entretanto alguns países da União Europeia já legislaram nesta área, mais concretamente na forma como os benefícios dos alimentos funcionais para a saúde devem ser comunicados. O ponto fulcral da discussão está na forma como as relações entre a componente saúde, o efeito para a saúde e o produto em si devem ser comunicados veridicamente, e como as alegações à redução do risco de doenças ou à prevenção de doenças são permitidas. [8]

De acordo com a legislação alimentar Finlandesa (National Food Agency Finland 2002), torna-se aceitável mencionar o risco de redução de doenças, para além da melhoria da saúde e bem – estar, se tal for comprovado, no mínimo por dois estudos científicos independentes. Não é permitido mencionar a prevenção ou a cura de

qualquer tipo de doença. Por sua vez, o Reino Unido também possui legislação sobre alimentos funcionais que não permite qualquer tipo de referência a doenças. [8]

Com este trabalho pretendo caracterizar os principais compostos activos (prebióticos e probióticos, carotenóides, flavonóides, ácido linoleico conjugado (CLA), ácido gordo omega 3 e fitoesteróis) e respectivos efeitos metabólicos no organismo e, clarificar o conceito de benefício para a saúde dos alimentos funcionais.

A pertinência deste estudo assenta, portanto, no papel dos alimentos funcionais como promotores da saúde sendo portanto, uma mais-valia económica pela sua participação na redução de custos na saúde e na melhoria da qualidade de vida.

Metodologia

Foi realizada uma revisão pormenorizada com base na literatura recente publicada após 2000 e disponível nas bases de dados da PubMed, Science Direct e b-On, utilizando as seguintes **palavras-chave**: alimentos funcionais, probióticos, flavonóides, carotenóides, ácido linoléico conjugado, ácido gordo ómega 3, fitoesteróis e mecanismos bioquímico

Desenvolvimento

O conceito de alimento funcional deve assentar num conhecimento científico relevante acerca das suas funções alvo e a sua possível modulação por componentes alimentares.

É imperioso conhecer quais são esses componentes, os dados epidemiológicos que estão disponíveis que dão suporte a essa condição, em que alimentos estão contidos e através de que mecanismos exercem essa acção que lhes dá essa identidade.

A) Prebióticos, Probióticos e Simbióticos e a Microflora Intestinal

A microflora saudável é definida como a microflora normal que conserva e promove o bem-estar e a ausência de doenças, especialmente do tubo gastrointestinal.

O conhecimento da microflora intestinal e as suas interacções levou ao desenvolvimento de estratégias alimentares, tendo como objectivo a manutenção e o estímulo das bactérias normais ali presentes. É possível aumentar o número de microrganismos promotores da saúde no tubo gastrointestinal através da introdução de probióticos, prebióticos ou simbióticos pela alimentação, a qual irá modificar selectivamente a composição da microflora intestinal, fornecendo ao probiótico uma vantagem competitiva sobre outras bactérias do ecossistema. [9]

Prebióticos

Prebióticos são hidratos de carbono que não são digeridos por enzimas digestivas em humanos. Para ser considerado prebiótico, o componente alimentar em causa deverá reunir os seguintes critérios: a) resistência a acidez gástrica e enzimas digestivas de mamíferos; b) susceptibilidade a fermentação por bactérias do intestino; c) capacidade para aumentar a capacidade e / ou a actividade de microorganismos benéficos. [10]

Os prebióticos beneficiam o hospedeiro, por estimularem selectivamente a proliferação ou actividade de populações de bactérias desejáveis no cólon. Adicionalmente, o prebiótico pode inibir a multiplicação de patógenos, garantindo benefícios adicionais à saúde do hospedeiro. Estes componentes atuam mais frequentemente no intestino grosso, embora eles possam ter também algum impacto sobre os microorganismos do intestino delgado. [9]

Galactooligossacarídeos (GOS), frutooligossacarídeos (FOS) e inulina são os prebióticos mais reconhecidos. Prebióticos 'naturais' podem ser encontrados em vários alimentos, incluindo espargos, chicória, tomate e trigo e, é um constituinte natural do leite materno. [10]

Aplicações Clínicas dos Prebióticos

1) Obstipação intestinal

Muitos factores contribuem para o desenvolvimento da obstipação intestinal,

particularmente no envelhecimento, como mudanças na dieta e na ingestão de fluidos, diminuição na ingestão de produtos contendo fibras, ingestão de medicamentos, diminuição da motilidade intestinal e inactividade física. Diversos estudos em humanos sugerem que a fermentação de hidratos de carbono estimula a motilidade do cólon. [9]

2) Gastroenterite aguda

A Gastroenterite aguda é uma doença que envolve a ingestão de alimentos ou água contaminada com microorganismos patogénicos e / ou suas toxinas. Os agentes causais mais típicos são: *Shigellae*, *Salmonellae*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, e *Clostridium perfringens*. Os agentes patogénicos podem colonizar e crescer dentro do tubo gastrointestinal e depois invadir o tecido do hospedeiro, ou podem segregar as toxinas contaminantes nos alimentos antes da sua ingestão. Tais toxinas perturbam a função da mucosa intestinal, provocando náuseas, vómitos e diarreia. A ideia de combinar as propriedades prebióticas com actividades anti adesivas está actualmente sob investigação. Muitas bactérias patogénicas intestinais utilizam monossacarídeos ou sequências curtas de oligossacáridos como receptores. A ligação de bactérias patogénicas a estes receptores é o primeiro passo do processo de colonização. Assim, existe um grande potencial no desenvolvimento de prebióticos, que incorporem tais monossacarídeos ou sequências curtas de oligossacáridos utilizados como receptores pelas bactérias patogénicas intestinais. Estas moléculas deverão apresentar uma actividade anti adesiva suficiente para inibir a ligação de agentes patogénicos. [10]

O conceito de prebiótico pode ser ainda mais extrapolado ao se considerar uma eventual atenuação de virulência em certos patógenos de origem alimentar. Por exemplo, a celobiose (dissacarídeo derivado de plantas) é capaz de reprimir a patogenicidade de *Listeria monocytogenes* através da regulação negativa dos factores de virulência. Este microorganismo é inocente no seu habitat natural do solo, onde é exposto à celobiose. No corpo humano, a ausência de celobiose pode permitir que os factores de virulência sejam expressos, e é possível que a incorporação do presente dissacarídeo em alimentos sensíveis à contaminação por *Listeria monocytogenes* possa reduzir essa virulência. [10]

3) Metabolismo do Cálcio e Magnésio

Diversos estudos com ratos e hamsters e alguns com humanos mostraram que frutooligosacarídeos e/ou inulina aumenta a biodisponibilidade de cálcio. [9]

O aumento da biodisponibilidade do cálcio poderia ser devido à transferência desse mineral do intestino delgado para o grosso e do efeito osmótico da inulina e da oligofrutose, o qual resultaria na transferência de água para o intestino grosso, permitindo, assim, que o cálcio se torne mais solúvel. A melhor biodisponibilidade do cálcio no cólon poderia ser, também, resultante da hidrólise do complexo cálcio-fitado, por acção de fitases bacterianas libertadoras de cálcio. A melhor absorção foi associada à diminuição de pH nos conteúdos do íleo, ceco e cólon. Essa diminuição resulta no aumento na concentração de minerais ionizados, condição esta que facilita a difusão passiva, a hipertrofia das paredes do ceco e o aumento da concentração de ácidos gordos solúveis, sais biliares, cálcio, fósforo, fosfato e, em menor grau, magnésio, no ceco. [9]

A absorção de cálcio e de magnésio é fundamental para a estrutura do osso e ao aumentar a sua absorção pode impedir algumas condições médicas, tais como, a osteoporose.[10]

4) Metabolismo Lipídico

Os prebióticos podem também apresentar um efeito hipolipidémico. Apesar do mecanismo responsável por esse efeito ser actualmente desconhecido, várias hipóteses têm sido propostas:

- a) Aumento da viscosidade do conteúdo intestinal. Esta viscosidade pode actuar como barreira física e diminuir a (re) absorção de gorduras, incluindo o colesterol e de ácidos biliares. Isto levaria ao aumento da excreção fecal de colesterol e ácidos biliares o que resultaria num maior catabolismo do colesterol no fígado, o que levaria numa maior redução das concentrações plasmáticas de colesterol; [10]
- b) Redução do pH fecal. A um pH baixo, a quantidade de ácidos solúveis diminui, e, como resultado, a absorção de lípidos diminui e a excreção fecal de ácidos biliares aumenta; [10]
- c) A fermentação dos prebióticos. Os oligossacáridos são rápida e completamente fermentados no intestino inferior, o que faz aumentar a síntese de derivados da fermentação, tais como o acetato, propionato e butirato, que ao chegarem ao fígado, pela veia porta perturbam a síntese de colesterol possivelmente através da inibição da HMG - CoA redutase, mecanismo semelhante à acção das estatinas; [10]

- d) Redução da capacidade lipogénica hepática através da inibição da expressão genética das enzimas lipogénicas, resultando numa secreção reduzida de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Essa inibição poderia ser conseguida via produção de ácidos gordos de cadeia curta ou via modulação da insulinémia, através de mecanismos ainda não identificados, mas que estão sendo investigados. [10]

O efeito da inulina e da oligofrutose sobre a glicemia e a insulinémia ainda não foi elucidado e os dados disponíveis a esse respeito são, algumas vezes, contraditórios, indicando que esses efeitos dependem da condição fisiológica (em jejum ou estado pós-prandial) ou de doença (diabetes). É possível que, como ocorre no caso de outras fibras, a inulina e a oligofrutose influenciem na absorção de macronutrientes, especialmente de hidratos de carbono, retardando o esvaziamento gástrico e/ou diminuindo o tempo de trânsito no intestino delgado. Adicionalmente, uma gliconeogénese induzida por inulina e oligofrutose poderia ser mediada por ácidos gordos de cadeia curta, especialmente o propionato. [9]

Por outro lado, deve ser salientado que as tentativas de reproduzir em humanos os efeitos similares aos observados em ratos, com a administração de inulina e oligofrutose, geraram resultados contraditórios. Essa disparidade de resultados poderia ser atribuída a utilização de doses bastante inferiores nesses estudos, uma vez que grande parte dos indivíduos apresentava sintomas gastrintestinais adversos, com o consumo diário de doses superiores a 30 g de inulina. Deste modo, estudos futuros sobre o efeito hipolipidémico da inulina em humanos deverão ter em conta as características dos indivíduos selecionados, a duração do estudo e o histórico do

indivíduo em termos de dieta, uma vez que essas são importantes variáveis que podem exercer influências consideráveis sobre as enzimas. [9]

Probióticos

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios de saúde para o hospedeiro. Bactérias pertencentes aos géneros *Lactobacilluse Bifidobacterium* e, em menor escala, *Enterococcusfaecium*, são as mais frequentemente usadas, uma vez que estas têm sido isoladas de todas as porções do aparelho gastrointestinal do humano saudável. [11]

O íleo terminal e o cólon parecem ser, respectivamente, o local de preferência para a colonização intestinal dos lactobacilos e bifidobactérias [9]

Três possíveis mecanismos de acção são atribuídos aos probióticos a saber:

- a) Supressão do número de células viáveis através da produção de compostos com actividade antimicrobiana (*Bifidobactérias* produzem ácido acético e láctico; *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* produzem ácido láctico como principal produto final da fermentação), a competição por nutrientes e a competição em sítios de adesão; [9]
- b) Alteração do metabolismo microbiano, através do aumento ou da diminuição da actividade enzimática;[9]
- c) Estimulação da imunidade do hospedeiro, através do aumento dos níveis de anticorpos e o aumento da actividade dos macrófagos. [9]

O espectro de actividade dos probióticos é muito largo, podendo distribuir-se por efeitos nutricionais, fisiológicos e antimicrobianos. [9]

Aplicações Clínicas dos Probióticos

1) Diarreia Aguda

Está demonstrado que vários microorganismos probióticos, incluindo *L. reuteri* ATCC 55730, *L. casei* DN-114 001 e *Saccharomyces cerevisiae (boulardii)* reduzem a severidade e a duração da diarreia infecciosa aguda em crianças (em aproximadamente 1 dia). Existem várias meta-análises de ensaios clínicos controlados que mostram resultados consistentes em revisões sistemáticas, sugerindo que os probióticos são seguros e eficazes. A evidência que surge dos estudos na gastroenterite viral é mais convincente que a evidência nas infecções bacterianas ou parasitárias. Os mecanismos de ação são específicos de cada espécie e é importante considerar o tempo de administração. [12]

2) Diarreia associada a antibióticos

Na diarreia associada a antibióticos há fortes evidências da eficácia de *S. boulardii* ou *L. rhamnosus* GG em adultos ou crianças com antibioterapia anterior. Uma pesquisa recente indicou a eficácia de *L. casei* DN-114 001 em pacientes adultos hospitalizados na prevenção da diarreia associada a antibióticos e diarreia por *C. difficile*. [12]

3) Erradicação de *Helicobacter pylori*

Não existe evidência suficiente para avaliar a eficácia de um probiótico isoladamente, sem antibiótico concomitante. No entanto, existem alguns estudos que sugerem que certos probióticos podem ser úteis como terapia adjuvante com antibióticos na erradicação da infecção por *H. pylori*. [12]

4) Prevenção de infecções urogenitais

Tanto as bactérias patogênicas como probióticas podem entrar no trato urogenital através de diversas vias. Entretanto, elas entram predominantemente através do cólon e reto via períneo. Após entrarem no cólon, os microrganismos probióticos podem alterar a microflora favoravelmente e determinadas bactérias podem atingir a vagina e o tubo urinário como células viáveis. Assim sendo, a melhoria da saúde urogenital das mulheres pode ser atribuída ao fato de infecções do tubo urinário e genital estarem frequentemente associadas a bactérias do cólon. Desta maneira, o cólon funcionaria como uma fonte de microrganismos tanto benéficos como maléficos para os tratos urinário e genital. Entretanto, são necessários estudos clínicos controlados para substanciar esses achados preliminares. [9]

5) Alergias

É provável que o efeito benéfico dos probióticos na modulação de reações alérgicas seja exercido através do desenvolvimento da função de barreira da mucosa. Outra possibilidade é que um estímulo microbiano reduzido durante a primeira infância resulte

em maturação mais lenta do sistema imunológico, tendo em vista o fato de que foi observado que crianças alérgicas eram menos frequentemente colonizadas por *Lactobacilos*, predominando *Osciliformes* e *Staphylococcus aureus*. Assim sendo, os probióticos são capazes de atenuar a inflamação intestinal e as reacções de hipersensibilidade em pacientes com alergia alimentar, funcionando como um meio de prevenção primária da alergia em indivíduos susceptíveis. [9]

6) Doença intestinal inflamatória

Os estudos de probióticos na doença de Crohn foram decepcionantes, e uma recente revisão sistemática concluiu que não existe evidência que sugira que os probióticos sejam benéficos para a manutenção da remissão na doença de Crohn.[13]

A espécie probiótica de *E. coli* de Nissle pode ser equivalente a messalazina para manter a remissão da colite ulcerativa. Não existem estudos adequados que permitam assegurar que outras preparações probióticas sejam eficazes na colite ulcerosa. [13]

7) Síndrome do intestino irritável

Vários estudos demonstraram importantes ganhos terapêuticos com probióticos em comparação ao placebo. Nos estudos publicados encontram-se consistentemente uma redução da distensão abdominal e da flatulência como resultado dos tratamentos com probióticos. [13]

8) Intolerância à lactose

Uma função vital das bactérias lácticas na microflora intestinal é produzir a enzima β -galactosidase, auxiliando a quebra da lactose no intestino. Essa acção é fundamental, particularmente no caso de indivíduos com intolerância à lactose, os quais são incapazes de digeri-la adequadamente, o que resulta em desconforto abdominal em grau variável. Diversas evidências têm demonstrado que o consumo de quantidades adequadas de espécies apropriadas de bactérias lácticas é capaz de aliviar os sintomas de intolerância à lactose. [9]

9) Prevenção da Carcinogénese

Goldin et Gorbach relataram que a introdução de *L. acidophilus* na dieta reduziu a incidência de tumores do cólon quimicamente induzidos em ratos. Mais tarde, os mesmos autores também sugeriram que a dieta e os antibióticos podem diminuir a produção de substâncias cancerígenas no cólon e reduzir os tumores induzidos quimicamente. [14]

O mecanismo possível para estes efeitos anticancerígenos é a capacidade de inibição de enzimas bacterianas intestinais que convertem pró-carcinogénicos em carcinogénicos activos. Esta potencialidade pode ser confirmada no futuro testando probióticos com capacidade de inibir o crescimento de organismos normalmente encontrados na flora que possuem actividade enzimática importante (tais como β -glucuronidase e nitro-reductase). [14]

Entretanto, vários mecanismos de actuação foram sugeridos, incluindo a estimulação da resposta imune do hospedeiro, a ligação e a degradação de compostos com potencial carcinogénico, alterações qualitativas e/ou quantitativas na microflora intestinal envolvidas na produção de carcinogénos e de promotores, produção de compostos anti-tumorígenos ou anti-mutagénicos no cólon, alteração da actividade metabólica da microflora intestinal, alteração das condições físico-químicas do cólon e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro. [9]

Embora a pesquisa voltada à prevenção do cancro seja muito promissora, os resultados são, ainda, muito preliminares para se desenvolverem recomendações dos probióticos nesse sentido. É possível que diferentes microrganismos utilizem diferentes mecanismos de acção. Assim, é necessário que mais trabalhos sejam realizados para identificar microorganismos responsáveis por efeitos anti-tumorais específicos e os mecanismos através dos quais esses efeitos são mediados. [14]

10) Metabolismo dos lípidos

Apesar de poucos estudos clínicos de curta duração terem sido realizados, todos mostraram que a ingestão de probióticos exerceu influência sobre os lípidos, reduzindo os níveis de colesterol total, de colesterol LDL e de triglicéridos. As bactérias probióticas fermentam no intestino, os hidratos de carbono não-digeríveis provenientes dos alimentos. Os ácidos gordos de cadeia curta resultantes dessa fermentação possivelmente diminuem as concentrações dos lípidos sanguíneos, através da inibição da síntese de colesterol hepático e/ou da redistribuição do colesterol do plasma para o fígado. Entretanto, é importante salientar que diversas outras hipóteses têm sido

levantadas e que o efeito real dos probióticos no controle do colesterol ainda é questionável. [9]

Simbióticos

Um produto referido como simbiótico é aquele no qual um probiótico e um prebiótico estão combinados. O consumo de probióticos e de prebióticos seleccionados apropriadamente pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles, uma vez que o estímulo de bactérias probióticas conhecidas leva à escolha dos pares simbióticos substrato-microorganismo ideais. [14]

A combinação de probióticos e prebióticos adequados aumenta a sobrevivência e a actividade do microorganismo. A combinação de prebióticos e probióticos tem efeitos sinérgicos, pois além de promover o crescimento de bactérias benéficas preexistentes cólon, os simbióticos também actuam para melhorar a sobrevivência, a implantação e o crescimento de microorganismos probióticos recém-adicionados. Assim sendo, simbióticos podem trabalhar para melhorar a sobrevivência e a actividade de probióticos conhecidos, bem como estimular as bactérias indígenas. [9]

Embora haja um crescente desenvolvimento de simbióticos, o seu conceito tem sido estudado de forma limitada e necessita de mais investigações. [14]

B) Carotenóides

Os carotenóides são uma família de compostos pigmentados que são sintetizados apenas por plantas e alguns microorganismos. Eles estão presentes como microcomponentes em frutas e vegetais e são responsáveis pela sua coloração amarela, vermelha ou laranja. Aos pigmentos carotenóides são atribuídos as propriedades benéficas descritas pela literatura das frutas e vegetais na prevenção de doenças incluindo as doenças cardiovasculares, cancro e outras doenças crónicas. Os carotenóides são uma importante fonte alimentar de vitamina A. [15]

A tabela 1 mostra as principais fontes alimentares dos carotenóides e a respectiva quantidade presente nos alimentos considerados. [15]

Nos últimos anos, as propriedades antioxidantes têm sido o principal foco de pesquisa no estudo dos carotenóides. Mais de 600 carotenóides já foram identificados na dieta humana. No entanto, apenas cerca de 40 estão presentes na dieta humana típica. Destes 40 cerca de 20 carotenóides foram identificados no sangue e tecidos humanos. Cerca de 90 % dos carotenóides na dieta e no corpo humano são representados pelo β -caroteno, α -caroteno, licopeno, luteína e β -criptoxantina.[15]

Tabela 1: Principais fontes alimentares de carotenóides e respectivas quantidades nos alimentos considerados. Adaptado de Rao, A.V. Rao L.G. Carotenoids and human health.

Pharmacological Research 55 (2007) 207-216

Carotenóide	Fonte Alimentar	Quantidade
β -caroteno	Alperce	17600
	Cenoura (cozida)	9971
	Espinafre (cozido)	5400
	Couve - galega	5300
	Meloa	5400
	Melão	3000
	Brócolos (cozido)	2560
	Tomate	520
α -caroteno	Cenoura (cozida)	3723
Licopeno	Tomate	3100
	Sumo de Tomate	10000
	Pasta de Tomate	36500
	Molho de Tomate	13060
Luteína	Espinafre (cozido)	12475
	Couve galega	16300
	Beterraba	7700
	Brócolos (cozido)	1839
	Ervilhas (cozido)	1690
β -criptoxantina	Tangerina	1060
	Papaia	470

Os benefícios dos carotenóides na saúde humana devem-se sobretudo a três mecanismos biológicos onde os carotenóides estão envolvidos: actividade pró-vitamina A, actividade antioxidante e sinalização celular.

- a) Actividade Pró-Vitamina A: Os carotenóides podem ser divididos em 2 grandes grupos distintos: os precursores da vitamina A (β - caroteno, α -caroteno e

licopeno) e os que não podem ser usados na síntese da vitamina A (luteína e zeaxantina). A vitamina A (retinol) é essencial para a promoção do crescimento, desenvolvimento embrionário e da função visual. É uma vitamina lipossolúvel que se encontra sob duas formas principais na natureza - o retinol, que se encontra apenas em fontes animais, e certos carotenóides (provitaminas), que se encontram apenas em fontes vegetais. O β -caroteno é um precursor da vitamina A ou "provitamina A", porque a sua actividade como vitamina A ocorre apenas após a sua conversão para retinol. Uma molécula de β -caroteno pode ser clivada por uma enzima intestinal específica em duas moléculas de vitamina A. [16]

- b) Actividade antioxidante: O stress oxidativo tem sido amplamente relacionado com a etiologia e progressão de muitas doenças crónicas. Espécies reactivas de oxigénio e nitrogénio são produzidos durante os processos de metabolismo e por microrganismos aeróbios patogéneos sendo capazes de danificar moléculas biologicamente relevantes, tais como o DNA, proteínas, hidratos de carbono e lípidos. Entre as várias estratégias de defesa, os carotenóides estão eficazmente envolvidos na remoção de duas das espécies reactivas de oxigénio, o oxigénio molecular no estado 'singlet' e os radicais peróxido livres. No entanto, sob condições específicas os carotenóides também podem actuar como pró-oxidantes. [16] Esta propriedade foi determinada *in vitro* e discutida no contexto dos efeitos adversos observados após a suplementação de β -caroteno em níveis elevados em doentes fumadores com cancro do pulmão. [15]

c) Sinalização celular: Uma característica da carcinogénese é a perda de comunicação nas 'gap junction'. A indução da comunicação intercelular através de 'gap junction' pode ser alcançada com os carotenóides e os retinóides e está correlacionada com a inibição do crescimento celular das células quimicamente transformadas. Os mecanismos e a regulação das 'gap junction' é extremamente complexa e os mecanismos relacionados com a actividade de carotenóides ainda não estão totalmente compreendidos. [16]

Aplicações Clínicas dos Carotenóides

1) Doenças Neoplásicas

Estudos *in vitro* e em animais fornecem evidências de que os carotenóides podem proteger contra vários tipos de neoplasias. Estes estudos estão de acordo com o resultado de múltiplos estudos epidemiológicos que demonstraram que uma dieta rica em carotenóides está associado com uma diminuição de diferentes tipos de cancro.[16]

1.1) Cancro da Mama

Num estudo prospectivo desenvolvido por Tamimi et al, onde examinaram a relação entre os níveis de oito micronutrientes plasmáticos e o cancro da mama, verificou-se uma associação significativa inversa para altos níveis de alfa-caroteno, beta-caroteno, luteína /zeaxantina e carotenóides totais, sugerindo assim que altos níveis plasmáticos de carotenóides estão associados a uma diminuição do risco de cancro da mama. [17]

Porém outros estudos mostram não haver uma associação significativa entre os níveis plasmáticos de carotenóides e o risco de cancro da mama nas mulheres. [18]

1.2) Cancro do Pulmão

Estudos epidemiológicos observacionais em 1960 e 1970 mostraram uma associação inversa consistente entre a ingestão de frutas e vegetais e o risco de cancro de pulmão. Outros estudos sugeriram que seria o β - caroteno o composto responsável por esta associação. [19]

Contudo, quatro estudos experimentais, realizados em grandes populações, e não apresentaram resultados significativos no que se refere à redução do risco de cancro relacionada com a ingestão de suplementos de β -caroteno. Foram eles, o alpha-tocopherol beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study, o beta-Carotene and Retinol Efficiency Trial (CARET), o Physicians' Health Study (PHS), e o Skin Cancer Prevention Study (SCPS). Além disso, o tabagismo (mais de 20 cigarros por dia), a exposição ao asbesto e o consumo de álcool superior a 1g de etanol diário, indicaram um risco aumentado de desenvolvimento de cancro entre os que receberam o suplemento, de acordo com o ATBC e o CARET. [20]

Wright et al relataram que o consumo de uma grande variedade de vegetais tem uma maior influência sobre o cancro do pulmão do que a ingestão de qualquer dos carotenóides específicos. [19]

1.3) Cancro da Pele

Num estudo efectuado por Stahl et al, os indivíduos que ingeriram um suplemento de carotenóides (diariamente durante 12 semanas), apresentaram significativamente uma diminuição de eritema em resposta à radiação UV na semana 12 em relação à semana 0. Taylor et al, demonstrou que ratos alimentados com uma dieta suplementada com luteína purificada, apresentaram uma diminuição significativa da inflamação da pele induzida por UV. Um grupo de pesquisa na Universidade de Harvard demonstrou que o mesmo protocolo na dieta do grupo de trabalho Taylor et al, reduziu significativamente o dano ao DNA induzido por UVB. Estes resultados suportam a hipótese de que tanto a aplicação tópica ou a ingestão de luteína pode proteger a pele dos danos induzido por UV. Tendo em conta o vínculo estabelecido entre a exposição UV e o cancro de pele é sugerido que a luteína pode desempenhar um papel protector contra o cancro de pele. Esta hipótese foi testada na Universidade de Harvard: os ratinhos que consomem a dieta luteína tinham significativamente menos tumores, o tamanho do tumor era menor, e o tempo de sobrevivência era maior do que os ratinhos que consumiam a dieta de controlo. Estes resultados são muito encorajadores, no entanto, mais estudos de intervenção são necessários para confirmar estes efeitos em seres humanos, e determinar doses seguras e eficazes. [21]

1.4) Cancro da próstata

Um risco diminuído para o cancro da próstata foi associado com um alto consumo de licopeno presente no tomate e produtos derivados do tomate . Dois dos três estudos em que foram medidas as concentrações sanguíneas de licopeno no sangue relataram uma

associação entre os níveis de licopeno mais elevados e uma redução do risco de cancro de próstata. [15]

Curiosamente, foi também demonstrado que uma dieta rica em tomate pode reduzir as lesões oxidativas em leucócitos e em tecidos da próstata em doentes já diagnosticados com cancro da próstata. [15]

1.5) Cancro Colon Rectal

O estudo conduzido por Slattery et al demonstrou que a luteína foi inversamente associada com cancro do cólon em ambos os sexos, ao passo que outros carotenóides, como o licopeno, zeaxantina e β -criptoxantina foram insignificantes na redução do risco. Contrariamente, um estudo mais recente concluiu que não houve associação entre a ingestão alimentar de carotenóides e o risco de cancro colorretal.[19]

2) Doença Cardiovascular

Diversos relatórios recentes na literatura referem o papel positivo do licopeno na prevenção da doença cardiovascular. [15]

Um estudo caso-controle multicêntrico (ERAMIC) avaliou a relação entre a capacidade antioxidante do tecido adiposo e enfarte agudo do miocárdio. Os resultados deste estudo mostraram uma relação dose-resposta entre os níveis de licopeno presentes no tecido adiposo e do risco de enfarte agudo do miocárdio. [15]

Outro estudo que comparou as populações da Lituânia e Suécia demonstraram uma associação entre níveis mais baixos de licopeno com o aumento do risco e mortalidade por doença coronária. [15]

O nível de colesterol sérico têm sido tradicionalmente usado como um bio marcador de risco para doença coronária. A oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), que transporta o colesterol na corrente sanguínea, a LDL oxidada (LDLox) também poderá desempenhar um papel chave na patogénese da aterosclerose. Vários estudos demonstraram a capacidade que o licopeno apresenta na redução significativa dos níveis de LDL oxidada em indivíduos que consomem fontes alimentares do licopeno, o que poderá diminuir o risco de doenças cardiovasculares. [22]

3) Hipertensão arterial

Um estudo recente mostrou que a suplementação de licopeno de cerca de 15mg/ dia durante oito semanas diminui significativamente a pressão arterial sistólica do valor de 144mmHg para 134mmHg em doentes com hipertensão de Grau I. Noutro estudo uma redução significativa nos níveis plasmáticos de licopeno foi observada em pacientes hipertensos em comparação com indivíduos normais. Reconhecendo a importância dos antioxidantes no tratamento da hipertensão é recomendado a dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) a qual é rica em frutas, legumes e verduras. [15]

4) Osteoporose

A relação entre o licopeno sérico, parâmetros de stress oxidativo e marcadores de remodelação óssea em mulheres na pós-menopausa foi investigado. [15]

Um estudo clínico recentemente publicado mostrou uma relação directa entre os níveis sanguíneos de licopeno e a diminuição do risco de osteoporose em mulheres na pós-menopausa. As pacientes foram convidadas a preencher um registo de ingestão de

alimentos de sete dias antes da colheita de sangue em jejum. Parâmetros de stress oxidativo, capacidade antioxidante total, níveis séricos de licopeno e marcadores metabolismo ósseo incluindo a fosfatase alcalina óssea e NTx (N-telopeptídeo) foram doseadas nas amostras sanguíneas. Os resultados mostraram que um aumento dos níveis de ingestão de licopeno e níveis séricos do licopeno resultou na diminuição significativa na oxidação de proteínas e dos valores de Ntx. Baseado nestes resultados é sugerido um papel importante ao licopeno na redução do risco de osteoporose através da sua propriedade antioxidante.[15]

5) Degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) e Cataratas

DMRI é uma das principais causas de cegueira irreversível em indivíduos saudáveis. A retina do olho contém dois carotenóides, luteína e zeaxantina em proporções iguais, embora a zeaxantina seja encontrada principalmente na região macular e a luteína em toda a retina. Sua função é a de fotoproteção, uma vez que pode extinguir o oxigénio singlet e inactivar moléculas triplet, produzidas pela luz, reduzindo assim o stress oxidativo das proteínas do olho.[21]

Dois estudos epidemiológicos examinaram a correlação que existe entre a ingestão de luteína e zeaxantina e o risco de DMRI. O EDCC (Eye Disease Case Control Study) examinou 391 pacientes com DMNE e 578 controles. O primeiro relatório desse estudo revelou que o risco de DMNE era significativamente mais baixo com o aumento da concentração em luteína e zeaxantina no sangue sanguíneo. Num segundo relatório, observou-se que as pessoas com maior ingestão de luteína e zeaxantina (5.757 mcg/dia) apresentavam um risco de DMNE significativamente mais baixo do que àquela do primeiro grupo (1.211 mcg/dia). [21]

A luteína e zeaxantina também contribuem para a diminuição o risco de desenvolver cataratas. A relação entre o consumo de antioxidantes e a incidência de catarata nuclear foi avaliado num estudo que envolve 1.354 adultos de 43 a 84 anos de idade, durante um período de sete anos (1988-1995). A opacidade nuclear foi mensurada numa escala ordinal de 5 pontos, usando fotografias do cristalino. Um questionário sobre hábitos alimentares foi aplicado a todos os participantes. Durante o período, 246 indivíduos desenvolveram catarata nuclear em ao menos um dos olhos. O estudo constatou que pessoas que consumiram a maior quantidade de luteína apresentaram 50% menos probabilidade de desenvolver catarata (índice de 95% de confiança). [21]

C) Ácidos Gordos Ômega 3

Os ácidos gordos ômega 3 são ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, com a primeira ligação dupla na terceira posição a partir do terminal de metilo, que podem ser encontrados em peixes e plantas. [23]

O ácido alfa-linolénico (ALA) é um ácido gordo ômega 3 essencial, que está presente em plantas (nozes, soja, semente de linhaça e seus óleos). O ALA é um substrato para a produção dos ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA). Estes podem ser encontrados preferencialmente em peixes ou óleo de peixe. Como apenas menos de 5% de ALA é convertido em EPA e DHA no organismo humano, as fontes alimentares destes também são considerados essenciais. [23]

Os ácidos gordos ômega 6 e ômega 3 competem pelas enzimas envolvidas nas reacções de dessaturação e alongamento da cadeia. Embora essas enzimas tenham maior afinidade pelos ácidos gordos ômega 3, a conversão do ácido alfa-linolénico (ALA) em eicasanóides é fortemente influenciada pelos níveis de ácido linoleico (AL) na dieta. [24]

Assim, a razão entre a ingestão diária de alimentos fontes de ácidos gordos ômega 6 e ômega 3 assume grande importância na nutrição humana. [24] Assim, uma maior ingestão de ácidos gordos ômega-6 prejudica os processos metabólicos do ômega-3, reduzindo o seu papel biológico. O aumento na ingestão de ácido linoleico leva à oxidação de LDL-colesterol (lipoproteína de baixa densidade), agregação de plaquetas e interfere na incorporação de EPA e DHA nos fosfolipídios da membrana celular. Os ácidos gordos ômega-3, EPA e DHA, desempenham um papel fundamental na

composição das membranas celulares, regulam processos de sinalização celular e expressão de genes, incluindo genes anti-inflamatórios. [26]

Estima-se que a razão n-6/n-3 na dieta das pessoas que viveram no período que antecedeu a industrialização, estava em torno de 1:1 a 2:1, alimentos de origem marinha, contendo ácidos gordos ômega 3. Com a industrialização, ocorreu um aumento progressivo dessa razão, devido, principalmente, à produção de óleos refinados oriundos de espécies oleaginosas com alto teor de ácido linoleico e à diminuição da ingestão de frutas e verduras, resultando em dietas com quantidades inadequadas de ácidos gordos ômega 3. Nas últimas décadas tem-se determinado, em diversos países, que a ingestão média de ácidos gordos resulta em relações n-6/n-3 que estão entre 10:1 a 20:1, ocorrendo registros de até 50:1. [25]

Neste sentido, várias recomendações que têm sido estabelecidas por autores e órgãos de saúde de diferentes países sobre a razão ideal de ômega-6 e ômega-3. Países como Alemanha e Suécia estabeleceram a razão 5:1, enquanto que no Japão essa recomendação é mais rigorosa, sendo de 2:1. A Food and Agriculture Organization (FAO) é menos exigente e estabelece uma recomendação de 5-10:1. [25]

Os ácidos gordos polinsaturados estão incorporados nas membranas fosfolipídicas, sendo libertados da membrana a partir da acção das fosfolipases. O ácido araquidónico (ácido gordo ômega 6) e EPA (ácido gordo ômega 3) libertados da membrana são substratos da cicloxigenase (COX-1 – enzima constitutiva – e COX-2 – enzima induzida), lipoxigenase e citocromo P450 monoxigenase. A partir da cicloxigenase obtêm-se prostaglandinas e tromboxanos, enquanto que a partir da lipoxigenase obtêm-

se leucotrienos, ácidos gordos hidroxi e lipoxinas, e a partir do citocromo P450 monoxigenase obtêm-se ácidos gordos hidroxi, dihidroxi e epoxi. No entanto, os produtos resultantes da acção destas enzimas, nos dois substratos, EPA e ácido araquidónico, são diferentes, sendo que, por um lado, a partir do ácido araquidónico obtêm-se prostanoides da série 2 (prostaglandinas e tromboxanos) e leucotrienos da série 4 e, por outro lado, a partir do EPA obtêm-se prostanoides da série 3 e leucotrienos da série 5. [27]

Assim o consumo preferencial de ácidos gordos ómega 3 leva a: (1) diminuição da produção dos metabolitos de prostaglandina E2 (PGE2); (2) diminuição no tromboxano A2, um potente vasoconstritor e agregador plaquetar; (3) diminuição da formação de leucotrieno B4, um indutor da inflamação e um potente agente quimiotáctico; (4) aumento de tromboxano A3, um fraco agregador de plaquetas e um vasoconstritor fraco; (5) aumento na prostaciclina PGI3, levando a um aumento global da prostaciclina total por um aumento de PGI3 sem uma diminuição na PGI2 (ambos PGI2 e PGI3 são vasodilatadores e inibidores da agregação de plaquetas activas) e (6) um aumento no leucotrieno B5, um indutor fraco da inflamação e um agente quimiotáctico fraco. [26]

Em suma os ácidos gordos ómega 3 modulam o metabolismo das plaquetas, tendo propriedades anti-inflamatórias e anti trombóticas. Em adição aos seus efeitos anti-inflamatórios através da supressão de LTB4, a suplementação de ómega - 3 em voluntários saudáveis suprime a capacidade dos monócitos para sintetizar a interleucina - 1 (IL - 1) e o factor de necrose tumoral (TNF). [26]

Aplicações Clínicas Dos Ácidos Gordos Ómega 3

1) Doenças Inflamatórias Crónicas

1.1) Artrite Reumatóide

Foi estudada a potencialidade da suplementação da dieta com ácidos gordos ómega 3 no sentido de reduzir o nível de eicosanóides derivados do ácido araquidónico (AA) e promover a formação de metabolitos derivados dos ácidos gordos ómega 3 com actividade anti-inflamatória. [28]

Um dos primeiros estudos que abordam essa hipótese, Kremer et al., (1985), relatou uma redução da rigidez matinal bem como uma redução do número de articulações dolorosas ao suplementar a dieta de pacientes com 1.8g de EPA por 12 semanas. [28]

Numa revisão geral dos estudos caso-controle com placebo, utilizando ácidos gordos ómega 3 e publicados antes de 2006, os autores concluíram que não há provas suficientes que os ácidos gordos ómega 3 possam ter alguns benefícios clínicos na artrite reumatóide. No entanto, uma meta-análise publicada em 2007 conclui que a suplementação com ácidos gordos ómega 3 reduz a intensidade da dor articular, a rigidez articular, o número de articulações dolorosas e diminui o consumo de Aines. Este efeito biológico dos ácidos gordos ómega 3 na artrite reumatóide é potencialmente importante, já que o uso prolongado de Aines está associado com um risco aumentado de úlceras gastrointestinais e hemorragia gastrointestinal, portanto, qualquer intervenção que possa reduzir o uso de Aines é um benefício para o doente. [28]

1.2) Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)

As doenças inflamatórias intestinais abrangem dois subtipos da doença: colite ulcerosa (UC) e a doença de Crohn. O agente causal preciso é desconhecido mas no entanto, há evidências que sugerem a reacção inadequada do sistema imunológico a bactérias intestinais poderá ser o ponto-chave na fisiopatologia da DII [33].

O estudo europeu prospectivo de coorte (The IBD in EPIC Study Investigators,2009) avaliou o risco de desenvolvimento de UC com a ingestão de ácidos gordos na dieta de 139 pacientes em comparação com voluntários saudáveis com idade e sexo similares. Os resultados demonstraram um aumento ligeiro no risco de doença com a ingestão de ácidos gordos. Uma análise mais aprofundada do estudo revelou que a ingestão elevada de ácidos gordos ómega 6 foi o responsável pelo aumento do risco de UC, e não houve associação com a ingestão de DHA e EPA. [33]

Curiosamente embora parece haver algum benefício dos ácidos gordos ómega 3 nas DII as meta-análises não confirmam essa teoria. Mamede et al (2004) publicou uma meta-análise de 13 estudos que utilizaram suplementos de óleo de peixe em pacientes com doença inflamatória intestinal e concluiu que os ácidos gordos ómega 3 não têm efeito no risco relativo de recaída na colite ulcerosa. Além disso, em 2 estudos houve uma redução estatisticamente não significativa no consumo de corticosteróides comparativamente com o grupo dos placebos. [33]

Outra meta-análise realizada por Turner et al (2011) concluiu que os dados são insuficientes para recomendar o uso de ácidos gordos ómega 3 para a manutenção da remissão em CD e UC. Parece, portanto, que embora haja alguns benefícios relatados em modelos animais na DII, nomeadamente na UC, os dados existentes são insuficientes para sugerir que isto se traduza em benefício para pacientes humanos. [33]

1.3) Asma

Uma recente meta-análise e revisão sistemática do uso de suplementos contendo ácidos gordos ómega 3 em doentes com asma, concluiu que é improvável que a suplementação com óleos de peixe seja útil na prevenção primária da asma (ou outras doenças alérgicas, incluindo eczema, rinite alérgica e alergias alimentares. [33]

2) Doenças Neoplásicas

2.1) Cancro da Mama

Gago-Dominguez afirmou que o alto consumo de ácidos gordos ómega-3, diminui o risco de cancro da mama em 26%, em relação ao baixo consumo. [29]

Neste mesmo estudo, concluiu-se, também, que apesar de este não ter mostrado uma associação positiva entre os ácidos ómega-6 e o risco de cancro da mama, verificou-se que em mulheres que consomem baixos níveis de ácidos gordos ómega-3, o alto consumo de ácidos gordos ómega-6 aumenta o risco de cancro da mama, sugerindo que o efeito estimulante dos ácidos gordos ómega-6 na carcinogénese mamária depende dos níveis de ácidos gordos ómega-3 consumidos [29].

Uma das principais fontes de ácidos gordos ómega-3 é o peixe e, realmente, alguns estudos mostram haver uma associação inversa entre o consumo deste e o risco de cancro da mama, nomeadamente, estudos efectuados com Esquimós, cuja alimentação é muita rica em ácidos gordos ómega-3, uma vez que estes consomem grande quantidade de peixe, sendo as suas taxas de cancro da mama baixas [29]

Adicionalmente, a diminuição do consumo de peixe e aumento do consumo de óleos vegetais ricos em ácidos gordos ómega-6, nas mulheres japonesas, nas últimas décadas, têm sido acompanhados de um aumento das taxas de cancro da mama [27]

Apesar de, em estudos animais e *in vitro*, estar a surgir um aumento da evidência de que os ácidos ómega-3, presentes no peixe ou óleos de peixe, inibem a carcinogénese, os estudos epidemiológicos de coorte e caso controlo não têm obtido conclusões claras sobre o efeito protector do consumo de peixe ou ácidos gordos ómega-3, contra o cancro, nomeadamente, o cancro da mama. [27]

2.2) Cancro do Endométrio

Vários estudos de caso-controlo e um estudo prospectivo sobre a ingestão total de peixe indicaram resultados diferentes relativamente ao risco de cancro do endométrio. [30]

No entanto, nenhum destes estudos efectuados analisou especificamente a ingestão de peixes gordos ou ácidos gordos ómega-3 associados ao risco geral deste tipo de cancro. [30]

Neste sentido, foi efectuado recentemente na Suécia – um país com valores diversificados de ingestão de peixes gordos – um estudo de caso-controlo em mulheres

a nível nacional para avaliar o impacto da ingestão de peixes gordos no risco de cancro. A ingestão de peixes gordos era inversamente proporcional ao risco de cancro do endométrio. O rácio de probabilidades multivariado para as mulheres nos valores mais altos de ingestão (mediana de 2 doses semanais) era de 0,6, que corresponde a uma redução de 40%, em comparação com as mulheres que apresentavam os valores mais baixos de ingestão (mediana de 0,2 doses semanais). [30]

Os peixes gordos são uma excelente fonte de ácidos gordos ómega-3 e poderiam ter causado esta redução selectiva do risco. [30]

2.3) Cancro da Próstata

Estudos em modelos animais e linhas celulares de tumores humanos da próstata mostram que os ácidos gordos EPA e DHA suprimem o crescimento de tumores. [30]

Os EPA e DHA têm o potencial de inibir a actividade dos eicosanóides e dos androgénios, ambos conhecidos por estimular o crescimento de células de cancro da próstata. [30]

É necessário conduzir mais investigação em seres humanos. No entanto, as populações com um elevado nível de ingestão de peixe (como os japoneses e os esquimós do Alasca) têm reduzidas taxas de incidência de cancro da próstata, em comparação com outras populações de hábitos alimentares mais ocidentalizados, cujos níveis de ingestão de peixe são inferiores. [30]

No “Health Professionals Follow-up Study”, um total de 47.882 homens foram acompanhados durante 12 anos [31].

Foram diagnosticados 2.482 casos de cancro da próstata, dos quais 617 foram considerados avançados, incluindo 278 cancros da próstata metastáticos. [31]

As ingestões alimentares foram avaliadas a cada quatro anos. Os homens foram igualmente questionados sobre a sua ingestão de atum em lata, peixes de carne escura (anchova, cavala, salmão, sardinha e peixe-espada), outros pratos de peixe não especificados e também sobre marisco enquanto prato principal. Os homens que consumiam peixe mais de três vezes por semana revelaram um menor risco de cancro da próstata (risco relativo de 0,56), em comparação com os que consumiam peixe menos de duas vezes por mês. [31]

Dados recentes do “Health Professionals Follow-up Study” são muito interessantes. Foram identificados 675 casos de cancro da próstata que possuíam dados completos do estudo de acompanhamento. Destes casos, 171 eram de reincidência de cancro da próstata. [31]

Curiosamente, um aumento do consumo de peixe após o diagnóstico de cancro foi associado a uma redução significativa do risco de reincidência (risco relativo de 0,73), implicando o consumo médio de duas doses semanais a mais em relação ao pré-diagnóstico. [31]

Efectivamente, este é um dos primeiros estudos a sugerir que o consumo de peixe pode ter impacto na reincidência de cancro após o tratamento primário. [31]

2.4) Cancro Colo-Rectal

Alguns últimos estudos epidemiológicos sugerem um risco reduzido de cancro colo-rectal com uma maior ingestão de peixes ou óleos de peixe. [30]

O Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort com uma amostra de 148.610 adultos residentes em 21 estados dos Estados Unidos da América com idades compreendidas entre 50 – 74 anos concluiu que a ingestão a longo prazo de peixes e óleos de peixe foi

inversamente associada com o risco de cancro do cólon proximal e distal. [30]

3) Doença de Alzheimer

Os dados epidemiológicos relativos aos ácidos gordos ómega-3 e ao risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer são interessantes, mas preliminares. [30]

Um estudo retrospectivo revelou que os níveis de ómega-3 encontrados nos pacientes com a doença de Alzheimer representavam 60% a 70% das concentrações encontradas nos grupos de controlo. Duas investigações prospectivas anteriores tinham revelado uma relação de proporcionalidade inversa entre o consumo de peixe e o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. [30]

Um inquérito recente feito a uma comunidade árabe de Israel com uma baixa taxa de consumo de peixe registou uma prevalência da doença de Alzheimer mais alta do que o normal. [30]

Um outro estudo prospectivo recente relativo ao risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer numa comunidade birracial de 815 indivíduos (com idades entre os 65 e os 94 anos, e com 3,9 anos de acompanhamento), em Chicago, no Illinois, revelou o maior impacto potencial dos ácidos gordos ómega-3, especialmente de DHA, até à data. Indivíduos que consumiam peixe uma ou mais vezes por semana registaram uma diminuição do risco de diagnóstico da doença de Alzheimer de 60%, em comparação com outros indivíduos que consumiam peixe menos frequentemente. [30]

O ácido DHA esteve significativamente correlacionado com a diminuição do risco da doença de Alzheimer durante os quatro anos da investigação. Curiosamente, a ingestão de ALA ou EPA não estava correlacionada com o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer depois do ajuste. [30]

Em estudos laboratoriais os ratos cuja dieta era rica em ácidos gordos ómega 3 apresentavam: (1) melhor controlo da excitabilidade neuronal na membrana; (2) aumento das concentrações de neurotransmissores e maior número de receptores de neurotransmissores na membrana; (3) aumento da actividade na região do hipocampo; (4) aumento da fluidez das membranas sinápticas; (5) aumento das concentrações de antioxidantes; (6) diminuição das concentrações de peróxidos lipídicos; (7) aumento do fluxo sanguíneo cerebral. [30]

Modelos comportamentais em animais têm demonstrado que dietas com alto consumo de ácidos gordos ómega 3 se associam a maior capacidade de aprendizagem e melhor desempenho da memória em comparação com animais alimentados com dietas controle. [30]

4) Doença Cardiovascular (DCV)

Desde as observações epidemiológicas iniciais que apontam para uma taxa de mortalidade baixa por DCV em populações com consumo elevado de peixe, as comunidades científicas têm demonstrado um interesse contínuo pela possibilidade de redução do risco de DCV através dos ácidos gordos ómega-3. [23]

Contundo, a dificuldade de comparar os estudos é frequente, devido a questões metodológicas e estatísticas, que boicotam os esforços dos autores das meta análises. [23]

Nos últimos três anos, foram publicadas pelo menos quatro metas análises de ácidos gordos ómega-3 e sua relação com a morbidade e mortalidade por DCV que apresentam conclusões não totalmente concordantes. [23]

Enquanto três delas concluíram que a suplementação de óleo de peixe está associada à

diminuição do risco de eventos cardiovasculares e das taxas de mortalidade por DCV, a maior e mais recente metanálise de Léon e respetivos colegas não conseguiu provar a existência de qualquer benefício dos ácidos gordos ómega-3 no prognóstico de DCV. [23]

No que diz respeito à eficácia e segurança cardiovasculares dos ácidos gordos ómega-3, os três ensaios clínicos mais importantes são os seguintes: o “DART Study”, o “GISSI Prevenzione and the GISSI-HF Trials” e o “JELIS Study”. [23]

No âmbito do ensaio “The Diet and Reinfarction Trial” (DART), publicado em 1989, foi suplementada uma dieta de duas porções semanais de peixe gordo ou óleo de peixe a 1.015 homens que tinham sobrevivido a um enfarte do miocárdio. [32]

Foi o primeiro ensaio clínico a examinar o efeito de peixe dietético (aproximadamente 300g por semana) ou de óleos de peixe (500 a 900mg de EPA+DHA por dia) na prevenção secundária do enfarte do miocárdio. Ao todo, houve uma diminuição do risco da mortalidade geral de 29% durante os primeiros dois anos, em comparação com o grupo de controlo. [32]

O “GISSI Prevenzione Trial” examinou 11.324 pacientes que tinham sobrevivido recentemente a um enfarte do miocárdio. Aos indivíduos foram administrados aleatoriamente ácidos gordos ómega 3 (885mg de EPA+DHA por dia) e/ou vitamina E, ou mesmo nenhum suplemento, tendo tido acompanhamento até três anos e meio. [32]

O desfecho primário incluiu: morte, enfarte do miocárdio não fatal e AVC. Os ácidos gordos ómega 3 reduziram significativamente este desfecho em 15%, que foi quase totalmente atribuído à diminuição da morte cardiovascular. [32]

O “Japan EPA Lipid Intervention Study” (JELIS) teve como objectivo testar a hipótese de que o EPA seria eficaz como medida preventiva contra um evento coronário principal em 18.645 pacientes japoneses hipercolesterolémicos medicados com estatinas. [32]

Houve uma redução do risco de 19% em indivíduos a quem foi aleatoriamente administrado 1,8g por dia de EPA e 5mg por dia de sinvastatina, ou 10mg por dia de pravastatina, por oposição a estatina apenas. [32]

A questão dos efeitos dos ácidos gordos ómega 3 na mortalidade por insuficiência cardíaca foi abordada no “GISSI-HF Trial” (GISSI-HF Investigadores, 2004). O ensaio acompanhou 7.000 pacientes a quem foram administrados aleatoriamente 850mg de EPA+DHA por dia ou um placebo, durante uma mediana de 3,9 anos. A mortalidade geral diminuiu em 9% no grupo dos ácidos gordos ómega 3, indicando que estes podem conferir benefícios juntamente com o tratamento convencional. [23]

Apesar de estes quatro estudos demonstrarem resultados positivos, três ensaios recentes revelam que não há efeitos dos ácidos gordos ómega 3 nos mesmos resultados de DCV. [33]

Os indivíduos estudados no ensaio “SU.FOL.OM3” apresentavam históricos de enfarte do miocárdio, AVC isquémico ou angina estável. O objectivo deste estudo foi testar o impacto da suplementação de ácido fólico, vitamina B e/ou 600mg de EPA+DHA por dia em 2.501 vítimas de eventos de DCV fatais ou não fatais por um tempo mediano de acompanhamento de 4,7 anos. Não foi reportado nenhum efeito significativo dos ácidos gordos ómega 3. [33]

No âmbito do ensaio “ALPHA-OMEGA”, foi dada a 4.837 sobreviventes de enfarte do miocárdio uma entre quatro margarinas em estudo, duas das quais forneceram 400mg de EPA+DHA por dia durante 40 meses. Mais uma vez, a combinação EPA+DHA não teve qualquer efeito na taxa de eventos principais de DCV. [33]

Por último, no âmbito do estudo “OMEGA”, foram suplementados 900mg de EPA+DHA por dia a 3.851 sobreviventes de enfarte do miocárdio que foram acompanhados durante um ano. Os ácidos gordos ómega 3 não tiveram qualquer efeito na morte súbita cardíaca, na mortalidade geral ou em eventos principais de DCV. [33]

Estes estudos têm limitações como a dose baixa de EPA+DHA, o tamanho insuficiente da amostra e o recrutamento de pacientes muito depois da ocorrência de um evento cardiovascular. [33]. Em alternativa, a medicação de fundo pode influenciar a eficácia dos ácidos gordos ómega 3 na prevenção secundária de eventos cardiovasculares e da mortalidade geral. [33]

Apesar dos resultados demonstrados pelos estudos de intervenção acima discutidos serem contraditórios, os potenciais mecanismos de acção dos ácidos gordos ómega 3 nas DCV continuam a ser investigados exaustivamente. [33]

As DCV envolvem muitos estados clínicos, sendo comum a todos eles a formação de placas de ateroma. Estas placas têm tanto uma componente lipídica como inflamatória e resultam da activação de células endoteliais, o que leva ao influxo de leucócitos para a camada interna da parede arterial. [33]

Os ácidos gordos ómega 3 têm a capacidade de modular as células endoteliais, bem como a função leucocitária sendo por isso levantada a hipótese de que este facto pode ser responsável pela diminuição do risco de DCV em populações que consomem grandes quantidades de peixe gordo. [33]

Com este objectivo, um grande número de estudos tem investigado os efeitos dos EPA e DHA – quer isoladamente, quer combinados – nas funções endotelial e leucocitária. [33]

Nesse sentido vamos apresentar em seguida alguns dos mecanismos propostos:

a) Existe uma evidência experimental sólida de que os ácidos gordos ómega 3 actuam em componentes individuais de risco cardiovascular. Estes podem ser em grande parte explicados pela incorporação muito rápida dos ácidos gordos ómega-3 em membranas celulares afectando assim a função das células e tecidos com subsequente impacto na produção de vários eicosanóides vasoactivos e outros mediadores. Estes efeitos podem explicar por exemplo a melhoria da disfunção endotelial ou a influência directa de ácidos gordos ómega -3 sobre a função plaquetar. Também é provável que a substituição de ácidos gordos saturados a partir de membranas de células de cardiomiócitos para ácidos gordos ómega - 3 podem ser responsáveis pelo efeito anti arritmico de EPA e DHA observada em alguns estudos. [23]

b) Tanto o EPA como o DHA desempenham um papel na alteração do metabolismo lipídico. Eles diminuem os triglicéridos em aproximadamente 25 a 35 %. No entanto, em casos de hipertrigliceridemia grave quando os níveis de TG excedem os 5.5 mmol/l, a magnitude do efeito pode atingir os 45 %. Apenas o DHA aumenta o colesterol HDL, alterando a distribuição de subclasses de

HDL preferencialmente para o subtipo HDL-2, que é o mais activo no transporte reverso de colesterol. Embora, normalmente não haja alteração significativa na concentração de colesterol LDL associado com a administração de ácidos gordos ómega -3, o DHA altera a distribuição de subfracções de partículas de LDL em favor das menos aterogénicas, grandes e densas (LDL1 e LDL2). Em contrário, especialmente com altas doses de ácidos gordos ómega -3 utilizados no tratamento da hipertrigliceridemia, os níveis de LDL podem aumentar até 10 %, sendo este efeito ainda mais pronunciado em pacientes com níveis de triglicéridos elevados. Este efeito adverso dos ácidos gordos ómega-3 é mediado principalmente por DHA e o EPA em dose moderada produziu 10% redução de LDL no Estudo JELIS. Os efeitos sobre os lípidos plasmáticos começam a ocorrer em doses diárias de EPA e DHA, de 2 a 4 gramas. Outra implicação prática de tais estudos é a segurança comprovada dos ácidos gordos ómega-3 ao acrescenta-los sobre a terapia de Estatinas. [23]

- c) Em todos os estudos dos ácidos gordos ómega - 3 foi descrito uma diminuição do ritmo cardíaco. A redução média da frequência cardíaca variou entre 3 a 3,7 batimentos por minuto, sendo mais pronunciada com DHA. Num estudo de avaliação do impacto dos ácidos gordos ómega 3 no controle da pressão arterial usando a monitorização de 24 horas foi observada uma diminuição média de 5,8 e 3,3 mmHg para a pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. [23]
- d) Tanto DHA como o EPA tem profundo efeito sobre a função plaquetar. Não só o efeito estabilizador de membrana, mas também a concorrência dos ácidos gordos ómega-3 para a actividade ciclooxygenase com o ácido araquidónico

desempenham um papel importante ao reduzir a produção de eicosanóides (por exemplo tromboxano A₂) estimuladores da agregação plaquetar. Os efeitos da modificação da função plaquetar são dependentes da dose e começam com doses de ácidos gordos ómega-3 superiores a 2 gramas por dia. Os efeitos sobre a função plaquetar parecem ser mediados principalmente pelo EPA. [23]

- e) Outra acção possivelmente cardioprotectora dos ácidos gordos ómega -3 pode ser explicada através da capacidade de modulação da resposta imune e das suas propriedades anti-inflamatórias. Tal como foi demonstrado *in vitro*, o DHA reduz a expressão de moléculas com capacidade aderente em células endoteliais e monócitos. Do mesmo modo, os níveis de interleucina 6, interleucina 1 β e factor de necrose dos tecidos- α diminuíram após a administração de EPA / DHA . Altas doses de ácidos gordos ómega- 3 (ou seja, 8 gramas/ dia) foram associados com uma redução significativa dos níveis dos marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência cardíaca grave. [23]

Mesmo que as meta-análises, que avaliam o impacto dos ácidos gordos ómega 3 sobre o risco cardiovascular sejam, por vezes controversas, a evidência de benefício cardiovascular associado com o consumo de ácidos gordos ómega 3 é inequívoca. Este facto é reflectido pelas directrizes de várias sociedades científicas, incluindo a American Heart Association, American Diabetes Association, bem como as directrizes comuns de prevenção cardiovascular de nove sociedades europeias. [23]

D) Fitoesteróis

Os fitoesteróis (esteróis e estanois vegetais) são compostos naturais semelhantes ao colesterol, tanto em termos de estrutura como em termos de função biológica. [34]

O termo “ fitoesteróis” refere-se a mais de 200 diferentes compostos que são encontrados em várias plantas e fontes marinhas. Os fitoesteróis biologicamente mais relevantes são o sitosterol, o campesterol, o estigmasterol e o brassicasterol. [35]

As principais fontes vegetais são os óleos vegetais, nozes, grãos e produtos derivados de grãos, também couves, repolho, couve-flor, azeitonas verdes e pretas. Entre as fontes não vegetais, a gema de ovo, o fígado de mamíferos e crustáceos representam importantes fontes de fitoesteróis em padrões alimentares ocidentais. [35]

Como os fitoesteróis não podem ser sintetizados endogenamente por seres humanos, os seus níveis circulantes apenas dependem dos alimentos ingeridos e da eficiência da absorção. [35]

Metabolismo dos fitoesteróis

Após a ingestão, os fitoesteróis, o colesterol e outros lípidos, são emulsionados por sais biliares segregados para o intestino delgado, para formar micelas de digestão. Após a formação de micelas, os fitoesteróis esterificados são hidrolisados para fitoesteróis livres provavelmente pelas enzimas esterase de colesterol e lipase pancreática. [36]

Fitoesteróis livres são então absorvidos pelos enterócitos, através de transportadores específicos, ATP-binding *cassete* (ABC) que são codificados pelos genes ABCG5 e ABCG8, que estão também envolvido na absorção do colesterol. [36]

Nos enterócitos, estes compostos são esterificados com ácidos gordos através da acil-CoA, e combinados com colesterol, triacilglicéridos e apolipoproteínas para formar quilomicras. Os quilomicras são segregados na linfa e, em seguida, transferidos para a corrente sanguínea, onde são transformados em remanescentes de quilomicras e transportados para o fígado. [36]

No fígado, os fitoesteróis podem ser utilizados para a síntese de sais biliares, ou podem ser incorporados nas lipoproteínas de muito baixa densidade e serem segregados para o sangue, a partir de onde elas são convertidas em lipoproteínas de baixa densidade e apresentadas às células para captação. [36]

Nos tecidos, os fitoesteróis são incorporados nas membranas celulares. A sua incorporação nas membranas celulares é extremamente elevada nos pulmões, do córtex supra-renal, células do epitélio intestinal e ovários. [36]

Apesar da semelhança estrutural entre o colesterol e os fitoesteróis principais, a sua absorção intestinal nos mamíferos é baixa. As taxas de absorção são 0,5% para o sitosterol, 1,9% para o campesterol, e 0,16% para campestanol, em comparação com uma taxa de absorção média de 56% do colesterol. [34]

A baixa absorção de fitosteróis, em comparação com o colesterol é explicado pela sua rápida re-secreção das células intestinais de volta para o lúmen intestinal, através dos transportadores, ATP-binding *cassete (ABC) ABC G5* e *ABC G8*. [34]

Como os fitosteróis interferem com a absorção intestinal de colesterol, e as vitaminas e os carotenóides lipossolúveis partilham a mesma via de absorção, uma potencial preocupação relaciona-se com os efeitos de fitosteróis na absorção destes compostos.

Vários estudos têm demonstrado que a ingestão de alimentos enriquecidos com fitoesterol não afectam as concentrações plasmáticas de retinol, vitamina D e K, mas as

concentrações plasmáticas de carotenóides e vitamina E são significativamente mais baixas. Como os carotenóides e vitamina E são transportados por lipoproteínas, normalmente as suas concentrações são padronizadas para as concentrações plasmáticas de lípidos. Após a normalização das concentrações plasmáticas de lípidos, as concentrações plasmáticas de tocoferóis normalmente permanecem inalteradas, enquanto que as concentrações de alfa - e beta - caroteno e licopeno são até 20 % mais baixas com a ingestão de fitosterol. [34]

Um aumento no consumo de fontes alimentares de carotenóides (cenouras, abóboras, alperces, espinafre, brócolos), por outro lado, parece ser capaz de equilibrar a redução de carotenóide no plasma após a suplementação de fitoesteróis. [35]

Em 2002, um documento do Comité Científico da Alimentação da Comissão Europeia ", recomenda o uso de fontes naturais, ou seja, vegetais e frutas ricos em carotenóides, para contrabalançar a redução sanguínea esperada de beta-caroteno e outros nutrientes lipossolúveis. Causados pelo consumo a longo prazo de alimentos enriquecidos em fitoesteróis " [35]

Em 2004, a Comissão Europeia adoptou regras específicas para a rotulagem " alimentos e ingredientes alimentares com fitoesteróis e ésteres de fitoesteróis, " no Regulamento No.608/2004 e afirmou que "estes alimentos devem fazer parte de uma dieta equilibrada, incluindo o consumo regular de frutas e legumes para ajudar a manter os níveis de carotenóides no plasma". Além disso, tem sido sugerido como precaução que a ingestão de fitoesteróis não deve exceder 3 gramas por dia. [35]

Efeitos Clínicos dos Fitoesteróis

1) Metabolismo Lipídico

Um grande número de estudos em humanos demonstraram que os ésteres de fitoesterol, quando incorporados em diversos produtos alimentares, reduzem significativamente os níveis plasmáticos de colesterol total e LDL-colesterol. [34]

Uma recente meta-análise de 41 ensaios clínicos com alimentos ricos em gordura, como margarinas, maioneses ou molhos para salada enriquecidos com fitoesteróis demonstrou uma relação dose-resposta não-linear entre a dose diária de fitoesteróis consumida e a eficácia hipocolesterolemiantes. Em média, 2gramas por dia de fitoesteróis reduziu as concentrações de LDL-colesterol em cerca de 10%, com pouco benefício adicional de consumos superiores a 2,5gramas por dia. Fitoesteróis incorporados em alimentos de baixo teor de gordura, tais como leite ou iogurtes também demonstraram reduzir significativamente os níveis plasmáticos de LDL-colesterol, em cerca de 5 a 16% em doses que variam entre 1,6 e 3,0 gramas por dia.[34]

Os dados dos ensaios de curto e longo prazo indicam que o efeito de redução do colesterol é perceptível dentro de poucas semanas e que permanece estável durante até 1 ano de suplementação. Em particular, a administração de esteróis de plantas com margarinas em doses de 1,5 e 3g/dia durante 6 meses induzem a mesma redução no colesterol total em ambas as doses (-8,9% versus -8,3%) e de colesterol LDL (-11,3% vs. -10,6%). No entanto, a interrupção da ingestão regular podem interromper os efeitos benéficos dos fitoesteróis, levando as concentrações de colesterol de volta aos valores basais [35]

O efeito hipocolesterolemizante dos fitoesteróis também pode ser afectado pela frequência e da duração da ingestão. Quanto à frequência, o mesmo consumo de fitoesteróis esterificados em margarinas, consumida uma vez por dia, ao almoço ou dividido em três partes resultou numa redução semelhante do LDL. [35]

Em um recente estudo, a ingestão de fitoesteróis com ou sem alimentos foi comparada e os resultados conseguidos sugeriram que o seu consumo com alimentos pode aumentar os seus efeitos metabólicos. [34]

O efeito de redução LDL-colesterol por alimentos enriquecidos com fitoesteróis parece ser aditivo com outras abordagens utilizadas para reduzir o colesterol plasmático. A combinação alimentação saudável com fitoesteróis levou à diminuição do LDL-colesterol até 24% para doses de fitoesteróis que variam de 1,5 a 2.3gramas/dia. A redução do LDL-colesterol atribuída ao efeito da dieta saudável nestes estudos foi de cerca de 10%, sugerindo um efeito aditivo de fitoesteróis relativamente à dieta saudável. [34]

Neste sentido os alimentos enriquecidos com fitoesteróis também podem ser um complemento útil com medicamentos hipolipomiantes específicos. Os benefícios adicionais de redução do colesterol foram observados com estatinas e fibratos. Num ensaio clínico multicêntrico, as estatinas isoladas, margarina enriquecida com fitosterol isolada, e a combinação de estatina-fitoesteróis reduziu o LDL-colesterol em 32%, 8% e, 39%, respectivamente, mostrando que os efeitos dos fitoesteróis e das estatinas são aditivos. [34]

Os fitoesteróis e ezetimibe, no entanto, não demonstraram efeitos aditivos, possivelmente devido ao facto de que ambos apresentam mecanismo de acção semelhante. [34]

Apesar de nem todos os detalhes estarem totalmente elucidados, vários mecanismos estudados podem contribuir para a inibição da absorção intestinal de colesterol por fitosteróis. O mecanismo de acção chave é o deslocamento do colesterol da fase micelar. [34]

Como existe uma capacidade limitada dos esteróis provenientes da dieta na formação de micelas mistas, a competição entre os fitosteróis e colesterol reduz o teor de colesterol nas micelas mistas e, portanto, diminui o seu transporte para a membrana intestinal. Fora da fase micelar, o colesterol não é mais solúvel e pode formar co-cristais com fitosteróis sendo então excretada em conjunto com os fitosteróis não-absorvidos. [34]

A estimulação do fluxo biliar provocada pela ingestão de alimentos é um passo fundamental para a formação de micelas mistas alimentares. Esta estimulação desempenha um papel importante no mecanismo global de acção e, conseqüentemente, para a eficácia dos fitosteróis na redução do colesterol, quando consumidos através de vários tipos de dietas e na forma de diferentes formatos de alimentos enriquecidos. Por exemplo, a ingestão de uma refeição rica em gorduras, estimula o fluxo de bilis, resultando numa libertação endógena do colesterol para o lúmen do intestino, o que aumenta a probabilidade da competição de fitosteróis com o colesterol para o processo de micelização. [34]

Há também uma evidência emergente de que os fitosteróis interferem com a absorção de colesterol mediados por transportadores específicos. Conhecimentos recentes sobre o papel dos chamados transportadores de influxo e de efluxo de esteróis localizados no intestino, tais como a proteína C1 like1 (NPC1L1) de Niemann-Pick e os transportadores ABCG5 e ABCG8 mostraram que os fitosteróis e o colesterol utilizam os mesmos processos de transporte. [35]

Os fitoesteróis, enquanto componentes funcionais dos alimentos, parecem ser uma opção prática e segura para melhorar os níveis de colesterol na população.

Actualmente, não existem dados disponíveis que indiquem que os alimentos funcionais (alimentos suplementados com ésteres de esteróis vegetais) reduzam os eventos cardiovasculares. Descobertas relativas a pacientes com sitosterolemia, dados de estudos epidemiológicos, bem como de estudos *in vitro* e em animais recentemente publicados, sugerem que os esteróis vegetais induzem potencialmente efeitos cardiovasculares negativos. [37]

A sitosterolemia é uma doença hereditária autossómica recessiva rara associada a mutações em apenas um dos dois transportadores: ABCG5 e ABCG8, que desempenham um papel importante na regulação da absorção intestinal dos esteróis vegetais, através da excreção daqueles que já passaram pelos enterócitos para o lúmen intestinal. [37]

As concentrações elevadas de esteróis vegetais, a xantomatose e a aterosclerose prematura, frequentemente letal em indivíduos novos, são as características mais marcantes dos pacientes com sitosterolemia homocigótica.[37]

Em ratos ApoE2/2 com tendência para a aterosclerose, Weingartner *et al.* compararam os efeitos de uma suplementação de ésteres de esterol vegetal com uma diminuição de colesterol equivalente numa segunda intervenção, em relação à formação de lesão aterosclerótica. O ezetimibe foi escolhido para servir de comparação porque, tal como os esteróis vegetais, é um inibidor da absorção intestinal do colesterol e reduz os níveis de colesterol no sangue. Tal como esperado, a diminuição substancial dos lípidos através de ambos os princípios de tratamento reduziu a formação da lesão aterosclerótica. No entanto, a suplementação de ésteres de esteróis vegetais foi

associada ao dobro da quantidade de formação de placa em comparação com o ezetimibe, apesar dos níveis equivalentes de colesterol no sangue. Deste modo, foi encontrada uma correlação positiva entre as concentrações de esteróis e a dimensão das lesões ateroscleróticas. [37]

Até hoje, não há dados disponíveis sobre o efeito do consumo de fitoesteróis no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, embora haja alguns estudos que sugerem que níveis elevados de esteróis vegetais estão associados ao aumento do risco de doença cardiovascular. É necessário realizar estudos clínicos prospectivos que testem desfechos clínicos relevantes antes de ser feita qualquer recomendação sobre a suplementação dietética de ésteres de esteróis vegetais. [37]

2) Carcinogénese

Mendilaharsu *et al.* (1998) realizaram no Uruguai um estudo de caso-controlo com 463 indivíduos recém-diagnosticados com cancro primário do pulmão e 465 indivíduos de controlo hospitalizados para determinar o efeito da ingestão de fitosteróis na carcinogénese pulmonar no espaço de três anos. [36]

O consumo de fitosteróis foi associado a uma redução do risco de cancro do pulmão de aproximadamente 50%, após o ajuste de factores como o fumo do tabaco e o consumo de vegetais, fruta e substâncias antioxidantes, conhecidos por serem factores confundentes. O elevado consumo de fitoesteróis e o baixo consumo de outras substâncias também ligadas à redução do risco de cancro do pulmão, incluindo carotenos e flavonóides, levaram a uma redução do risco de cancro em 38%. [36]

De Stefani *et al.* (2000) investigaram os efeitos da ingestão de esteróis vegetais na prevalência de cancro do estômago em 120 pacientes diagnosticados com esse tipo de

cancro e 360 indivíduos de controlo. Os resultados comprovam a existência de uma relação inversa entre a ingestão total de fitosteróis e o cancro do estômago. [36]

Num estudo de caso-controlo em que foram investigadas pacientes do sexo feminino diagnosticadas com cancro do ovário, McCann *et al.* (2003) também reportaram um risco reduzido de desenvolvimento de cancro do ovário pela ingestão mais elevada de estigmasterol (> 23mg por dia) em comparação com uma ingestão mais baixa do mesmo esterol vegetal (<12mg por dia). Contudo, num estudo de coorte realizado na Holanda com 3.123 indivíduos em risco de cancro do cólon e do recto, Normen *et al.* (2001) não observaram qualquer relação entre a ingestão de fitoesteróis e o baixo risco de cancro do cólon e do recto, após 6,3 anos de acompanhamento. [36]

Foram apresentadas outras provas das potenciais propriedades anticancerígenas dos fitoesteróis através de estudos em modelos animais e experiências *in vitro*. Diversos estudos em que foram administrados, injectados ou implantados estímulos carcinogénicos ou células cancerígenas em ratazanas ou ratos demonstraram que o consumo de beta-sitosterol ou de uma mistura de fitoesteróis reduzia a incidência de tumores, abrandava a proliferação celular e/ou diminuía o número de metástases dos cancros do cólon, da mama e da próstata. [34]

Têm sido propostos vários mecanismos para explicar as potenciais propriedades anticancerígenas dos fitoesteróis: a inibição da progressão do ciclo celular, a promoção da apoptose celular, possivelmente pela activação do ciclo da esfingomielina e pelo aumento da geração da ceramida, a infra-regulação da síntese do colesterol, a inibição da invasão celular, e a migração, adesão e estímulo da função imunitária. [34]

Os fitoesteróis parecem inibir o desenvolvimento de vários cancros, principalmente através do impedimento do seu crescimento e promoção da apoptose das células cancerígenas pela activação das enzimas caspases. O aumento da actividade das enzimas caspases pode ser explicado pelo facto de a incorporação de fitoesteróis nas membranas celulares originar mudanças nas suas estruturas e funções. Estas mudanças aumentam as actividades das proteínas envolvidas nas vias extra e intracelulares de transdução de sinal que activam as enzimas caspases. Os fitosteróis podem também inibir o desenvolvimento do cancro através da diminuição do colesterol no sangue, uma vez que o nível elevado de colesterol – e portanto a concentração de colesterol nas membranas celulares – está associado à redução da apoptose das células cancerígenas. Esta combinação de provas justifica fortemente a acção anti carcinogénica dos fitosteróis e, conseqüentemente, defende a inclusão dos mesmos na dieta alimentar como uma estratégia importante de prevenção e tratamento do cancro. [36]

Não há provas clínicas de qualquer papel dos fitosteróis na gestão dos cancros. No entanto, a suplementação de fitosteróis parece ser útil no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP). [34]

Uma metanálise de quatro ensaios clínicos duplamente cegos randomizados e controlados por placebo mostrou que o consumo oral de pequenas doses de beta-sitosterol (60-130mg por dia), entre quatro a vinte e seis semanas, melhorou os sintomas clínicos da HBP (taxa de fluxo urinário e volume de urina residual) sem reduzir o tamanho da próstata. Um estudo subsequente mostrou que os efeitos benéficos da toma de 60 mg por dia de beta-sitosterol se mantiveram por mais de dezoito meses. Os mecanismos responsáveis pelos supostos efeitos benéficos dos fitoesteróis na HBP não são claros, mas poderão estar relacionados com o metabolismo alterado da testosterona.

Além disso, não existem dados sobre a sua segurança a longo prazo ou a capacidade para prevenir complicações relacionadas com a HBP. [34]

E) Flavonóides

Os flavonóides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana. Entretanto, tais compostos possuem uma série de propriedades que os fazem actuar sobre os diversos sistemas biológicos. Consequentemente, muitas dessas propriedades actuam de forma benéfica para a saúde humana. Estes compostos são isolados de um grande número de plantas e são constituintes importantes da nossa dieta. Em média, a alimentação diária contém aproximadamente 1grama de diferentes flavonóides, mas a fonte de compostos específicos pode variar, dependendo da fonte da alimentação. Eles são encontrados em frutas, vegetais, sementes, bem como em bebidas como o vinho tinto, chá, café e cerveja. Actualmente, já foram identificadas mais de 8.000substâncias pertencentes a este grupo. [38]

A classe dos flavonóides é composta por diferentes subgrupos, entre os quais se encontram as flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanonóis, antocianidinas, flavanas, auronas etc. [39]

Os quatro principais grupos de flavonóides estão listados na Tabela 2, em conjunto com as fontes alimentares principais em que estão presentes. [39]

Tabela 2: Os principais grupos de flavonóides e respectivas fontes alimentares principais. Adaptado de Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Robert J Nijveldt et al J Clin Nutr 2001;74:418–25.

Grupo	Alimentos
Flavonas	Bagas
	Frutos vermelhos
	Aipo
	Alface
	Brócolos
	Cebola
	Azeitonas
	Salsa
Flavanonas	Citrinos
Catequinas	Vinho Tinto
	Chá
Antocianinas	Bagas
	Cerejas
	Framboesas
	Morangos
	Uvas
	Vinho Tinto
	Chá

Actividade biológica dos flavonóides

A. Propriedade Antioxidante

Devido às suas propriedades antioxidantes, os flavonóides são susceptíveis de ter uma grande influência sobre o sistema vascular. [40]

Numerosos flavonóides e respectivas fontes alimentares têm sido estudados devido ao seu potencial na inibição da oxidação do colesterol- LDL e conseqüentemente, exercer efeitos cardioprotectores. Uma variedade de flavonóides, tais como aqueles encontrados

no chocolate ou no vinho tinto, protegem contra a oxidação de LDL após a sua adição *in vitro* de sistemas de oxidação. [40]

No entanto, os dados relativos à protecção contra a oxidação do LDL após o consumo de alimentos ricos em flavonóides têm sido inconsistentes. Diferentes flavonóides parecem inibir a oxidação de LDL a diferentes graus, logo isso pode explicar as diferenças observadas após a ingestão destes alimentos (chocolate vs. chá). [40]

B. Propriedade Anti-inflamatória

A resposta inflamatória abrange uma vasta gama de actividades, incluindo um aumento do stress oxidativo, o aumento da permeabilidade capilar, a acumulação de células brancas do sangue, a libertação de citoquinas, indução de várias actividades enzimáticas (oxigenases, óxido nítrico sintetase, peroxidases), e indução do metabolismo araquidónico e moléculas de adesão celular, tais como (ICAM) e (VCAM). Estas actividades podem ser diminuídas por flavonóides, que estão associados a uma ampla gama de acções anti-inflamatórias que têm sido demonstradas em inúmeros modelos celulares e animais; no entanto, estudos humanos geralmente faltam nesta área. [38]

Compostos fenólicos seleccionados demonstraram inibir as actividades da ciclooxigenase e precursores da lipoxigenase,. Esta inibição reduz a libertação de ácido araquidónico diminuindo, assim, a formação de metabolitos inflamatórios. O mecanismo exacto pelo qual os flavonóides inibem estas enzimas não é claro. [39]

Outra característica anti-inflamatória é a capacidade de flavonóides para inibir a biossíntese de eicosanóides. Eicosanóides, tais como as prostaglandinas, estão

envolvidos em várias respostas imunológicas e são os produtos finais das vias da ciclooxigenase e lipoxigenase. [39]

Os flavonóides também inibem a acção da enzima tirosinoquinase tirosina quinase quer localizada na membrana quer no citossol. A inibição desta enzima resulta na inibição do crescimento celular descontrolado e da proliferação celular. [39]

Outra propriedade anti inflamatória dos flavonóides é a sua capacidade de inibir a desgranulação dos neutrófilos. Esta é uma forma directa de diminuir a libertação de ácido araquidónico por neutrófilos e outras células do sistema imunológico. [39]

C. Propriedade Anti-Tumoral

Diversos estudos em animais e *in vitro* relataram efeitos quimio-protetores de flavonoides. Muitos mecanismos possíveis têm sido sugeridos, incluindo a inibição da oxidação do DNA; (47-49); inibição das proteinoquinases; bloqueio de funções mediadas pelos receptores; alteração do ponto verificação de apoptose no ciclo celular; inibição da angiogénese, invasão e metástase, entre outros. [41]

Uma teoria alternativa para o efeito de protecção de flavonóides é através da regulação para a expressão do gene inibidor de COX -2. O aumento dos níveis da enzima ciclooxigenase -2 fornece vantagem de sobrevivência às células cancerosas através do aumento da proliferação celular e angiogénese. Resultados recentes mostram que os flavonóides inibem a expressão de cyclooxygenase2. A quercetina , que é o principal representante de flavonóis na alimentação , mostrou, em vários estudos em animais e linhas celulares, ter efeitos anti-cancerígenos. No entanto, as vias moleculares exactas que são responsáveis por estes efeitos estão a ser estudadas. [41]

A activação da via h-catenina/Tcf por acumulação de h - catenina no núcleo tem sido demonstrado como importante na carcinogénese humana. [41]

HoonPark et al mostrou que o efeito anticancerígeno da quercetina pode ser devido à sua habilidade na inibição da via de sinalização h-catenin/Tcf através da redução das proteínas nucleares h-catenin/Tcf-4 .[41]

Noutros estudos, a quercetina inibe o crescimento celular e induz a apoptose em células de cancro do cólon pela infra-regulação da via de sinalização Akt e ErbB2/ErbB3 (tirosina-quinases receptoras).[41]

D. Propriedade anti-trombótica

Foi demonstrado na década de 1960 que o chá pode reduzir a coagulabilidade do sangue, aumentar a fibrinólise, e evitar a adesão e agregação das plaquetas. Um estudo mostrou que os flavonóides são agentes anti trombóticos potentes in vitro e in vivo, devido à sua inibição da actividade das vias da ciclo-oxigenase e lipoxigenase. O ácido araquidónico, o qual é libertado em condições inflamatórias, é metabolizado pelas plaquetas para formar prostaglandina, os endoperóxidos, e tromboxano A₂, conduzindo a activação e agregação das plaquetas. O principal efeito anti agregante dos flavonóides é, pensa-se, por inibição da formação de tromboxano A₂. [39]

E. Propriedade anti-bacteriana

A actividade antibacteriana dos flavonóides está a ser cada vez mais documentada. Extractos de plantas utilizadas na medicina popular foram seleccionados in vitro para o estudo da actividade anti -bacteriana por muitos grupos de pesquisa.[42]

Alguns investigadores relataram sinergia entre os flavonóides de ocorrência natural e outros agentes antibacterianos contra estirpes de bactérias resistentes. [42]

F. Propriedade anti-virusal

Alguns dos vírus reportados a ser afectados por flavonóides são os vírus herpes simplex, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza e adenovirus . A quercetina foi relatada por expor ambas as habilidades anti -infecciosas e anti- replicadoras. A interacção de flavonóides com as diferentes fases do ciclo de replicação dos vírus foi previamente descrito. Por exemplo, alguns flavonóides actuam na replicação intracelular do vírus, enquanto que outros inibem as propriedades dos vírus infecciosos. A maioria dos estudos sobre os efeitos sobre os vírus foram realizados *in vitro* e pouco se sabe sobre o efeito antiviral de flavonóides *in vivo*. [39]

A descoberta e desenvolvimento de flavonóides como agentes anti - HIV têm se expandido nas últimas 2 décadas. A maioria destes estudos incidiram sobre a actividade inibidora de transcriptase reversa, mas a actividade anti integrase e actividade anti - protease também foram descritas. Mais uma vez, os flavonóides têm sido estudados principalmente em experiências *in vitro*; portanto, não há certezas quanto à contribuição clara de flavonóides para o tratamento de doentes infectados com VIH. [39]

Aplicações Clínicas dos Flavonóides

1) Doença cardiovascular

Eis o paradoxo francês: a população combina dietas relativamente altas em gorduras saturadas e álcool com pouco exercício físico; no entanto, apresenta uma taxa de incidência de doença cardíaca desproporcionalmente mais baixa do que outras sociedades ocidentais. Uma possível explicação para este paradoxo é o facto de grandes quantidades de produtos com uva tinta, especialmente vinho tinto, possuírem flavonóides com benefícios cardioprotectores.[38]

Vários estudos epidemiológicos têm associado a ingestão de flavonoides ao baixo risco de doença cardiovascular. Um desses estudos “Rotterdam Study” registou um risco relativo de enfarte do miocárdio não fatal de 0,77 entre fumadores do sexo masculino, o que é um valor alto tendo em conta a baixa ingestão de flavonóis e flavonas. O risco de calcificação da aorta é mais baixo em indivíduos com níveis altos de ingestão de chá (mais de quatro chávenas por dia), em comparação com os indivíduos que não bebiam chá. O rácio de probabilidades resultou em 0,31 após o ajuste para idade, género, índice de massa corporal, tabagismo, habilitações literárias, níveis de ingestão de álcool, café, vitaminas antioxidantes e várias componentes da dieta. [40]

O “Physicians Health Study” – um estudo prospectivo de quatro anos de acompanhamento – não encontrou nenhuma associação entre a ingestão de flavonol e flavona, o risco de doença coronária não fatal e as taxas de mortalidade por doença coronária. [40]

O estudo de Knekt *et al.*, (2002) cujos participantes eram homens e mulheres finlandeses determinou que o risco de várias doenças crónicas é mais baixo em indivíduos que registavam valores altos de ingestão de flavonóides, em comparação com os que registavam valores baixos. Indivíduos com os valores de ingestão de quercetina mais altos tinham um risco relativo de morte por doença isquémica de 0,79.

Um estudo conduzido por Gebhardt (2003) revelou um nível semelhante de risco relativo de doença cerebrovascular foi associado aos valores mais altos de ingestão de camferol, naringenina e hesperidina). [40]

Estes resultados apontam, no seu geral, para uma associação entre a ingestão de flavonóides e um risco mais baixo de doença cardiovascular. Todavia, há vários estudos que não demonstram esta associação e a ingestão de flavonóides pode ser confundida com outros hábitos alimentares ou factores relacionados com o estilo de vida dos indivíduos. Além disso, os níveis de ingestão variam significativamente de país para país e podem ser o factor que influencia a identificação de associações. As mais importantes fontes de flavonóides são o chá, as maçãs, o vinho tinto, produtos à base de soja e as cebolas. [40]

Uma metanálise conduzida por Peteret al (2001), da exposição mais específica ao efeito do chá revelou que a sua ingestão em grandes quantidades produziu um efeito protector significativo, embora relativamente pequeno ($RR = 0,89$). Há uma heterogeneidade significativa entre os estudos e alguns deles não são considerados na análise. Deste modo, no geral, as provas epidemiológicas sugerem uma ligeira diminuição do risco de

doença cardiovascular, apesar de a questão permanecer discutível. [40]

2) Doenças Neoplásicas

É impressionante o peso dos dados das provas epidemiológicas que apontam para o efeito protector dos flavonóides contra o cancro. O número crescente de estudos epidemiológicos sugere que a ingestão elevada de flavonóides pode estar correlacionada com a diminuição do risco de cancro. [43]

O consumo de fruta e vegetais é normalmente associado a uma diminuição do risco de cancro. Em 1997, o World Cancer Research Fund, em associação com o American Institute for Cancer Research, publicou um relatório extensivo em que foram analisados mais de 30 anos de investigação epidemiológica sobre hábitos alimentares e o risco de cancro. O painel concluiu que havia provas convincentes da associação inversa entre a ingestão de fruta e vegetais e o risco de cancro do pulmão, estômago, boca, faringe, esófago, cólon e recto. [43]

O “Zutphen Elderly Study” tem colhidos dados sobre factores de risco para doenças crónicas em homens idosos na Holanda durante cerca de 20 anos. Em 1994, uma análise demonstrou uma redução quase estatisticamente significativa, no valor de 43%, do risco de todos os cancros associados ao consumo elevado de flavonóides, por oposição a um consumo baixo, e uma redução para metade do risco de cancro gastrointestinal e no aparelho respiratório ($P = 0,06$). Um estudo posterior deste coorte centrado na catequina não revelou nenhuma associação entre este componente específico e o risco de qualquer tipo de cancro epitelial ou do pulmão. No âmbito do “Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study” (ATBC), foi acompanhado um grupo de homens desde o período da inscrição (de 1985 a 1988) até ao fim do estudo de intervenção, em 1993.

Hirvonen *et al.* concluíram que, em homens com os valores máximos de ingestão alimentar de flavonóides, a redução do risco de cancro do pulmão após um tempo mediano de acompanhamento de seis anos era de 44%, em comparação com o quartil mais baixo na avaliação inicial. Houve uma redução quase estatisticamente significativa do risco de carcinoma das células renais, bem como um aumento do risco de cancro colorretal nos quartis de ingestão de flavonóides mais elevada, em relação aos quartis de ingestão mais baixa, mas sem associação a outros cancros. [43]

No âmbito de um estudo de caso-controlo de base populacional efectuado no Havai, foi investigada mais aprofundadamente a relação entre uma dieta rica em flavonóides e o risco de cancro do pulmão. Deste estudo fizeram parte 582 pacientes com cancro do pulmão recém-diagnosticado e um grupo de controlo de outros 582 indivíduos correspondentes aos primeiros em idade, género e etnia. Após um ajuste para tabagismo e ingestão de gorduras saturadas e betacaroteno, foi observada uma associação inversa entre o risco de cancro do pulmão e o consumo de cebolas, maçãs ou toranja branca, tendo sido também efectuado o cálculo da ingestão total de quercetina. [43]

Um dos maiores estudos de coorte foi o “Finnish Mobile Health Examination Survey”, no qual foram avaliados cinco flavonóides e o risco de cancro em seis locais de órgãos após um máximo de 30 anos de acompanhamento. Houve uma redução estatisticamente significativa do risco de cancro do pulmão correspondente a 58% e 36% nos homens que se encontravam no quartil mais alto da avaliação inicial do consumo de quercetina e naringenina, respectivamente, comparando com os homens no quartil mais baixo (24). O consumo de hesperidina foi associado a uma redução estatisticamente significativa do risco de cancro do pulmão correspondente a 42%. O cancro da próstata foi o único tumor sólido que beneficiou de um efeito protector originado pelo consumo de

flavonóides neste vasto grupo de coorte. [43]

Em comparação com os homens situados no quartil mais baixo, o risco de cancro da próstata para os homens situados no quartil mais alto de ingestão de miricetina foi reduzido em 57%. Nenhum dos outros flavonoides foi associado de modo significativo ao risco de cancro em qualquer local, de acordo com o “Finnish Mobile Health Examination Survey”. [43]

Mais recentemente, foi conduzido em Xangai, entre 1996 a 1998, um estudo de caso-controlo de base populacional que incluiu 250 casos de cancro da mama recém-diagnosticados e o seu grupo de controlo correspondente. Dai *et al.* reportaram que a excreção urinária de isoflavonas totais e lignanas mamíferas era substancialmente mais baixa nos casos de cancro da mama do que nos indivíduos de controlo (as amostras de urina de indivíduos com cancro da mama foram recolhidas antes da terapia oncológica). [44]

A taxa mediana de excreção de isoflavonas totais nos casos de cancro era de 13,97 nmol/mg de creatinina e de 23,09 no grupo de controlo ($P \leq 0,01$); a taxa mediana de excreção de lignanas mamíferas nos casos de cancro era de 1,77 e de 4,16 no grupo de controlo ($P < 0,01$). Este estudo sugere fortemente que os flavonóides desempenham um papel potencialmente importante na prevenção do cancro da mama. [44]

No Iowa, em mulheres na pós-menopausa, o quintil mais alto (versus o mais baixo) da avaliação inicial da ingestão de catequina foi associado à redução do risco de cancro rectal para aproximadamente metade após 13 anos de acompanhamento (34.651 mulheres na pós-menopausa curadas de cancro, com idades entre os 55 e os 69 anos foram acompanhadas de 1986 a 1998). [44]

No Uruguai foi efectuado um estudo de caso-controlo entre Janeiro de 1996 e

Dezembro de 1997 que observou que os níveis de flavonóides representavam uma redução acentuada de 70% do risco de cancro da cavidade oral, faringe, laringe e esófago. [44]

Um outro estudo de caso-controlo efectuado em Espanha, que incluiu 354 casos de cancro gástrico e 354 indivíduos de controlo hospitalizados, sugere que flavonóides como a quercetina e o campferol podem ter efeitos protectores contra o cancro gástrico, ao contrário de carotenóides específicos (alfacaroteno, betacaroteno, luteína e licopeno).[44]

Todos estes casos fornecem provas do papel protector que os flavonóides desempenham contra o cancro. [44]

A ingestão de flavonóides está inversamente associada ao cancro subsequente, segundo a maioria dos estudos epidemiológicos prospectivos. Há poucos relatórios que o contradizem, possivelmente devido a diferenças na biodisponibilidade dos diversos flavonóides. Os seus efeitos em cada local de cancro não podem ser excluídos, merecendo uma investigação mais aprofundada. [44]

F) Ácido linoleico conjugado (CLA)

O ácido linoleico conjugado (CLA), é o nome dado a um grupo de ácidos gordos insaturados constituídos por 18 átomos de carbono, com duas ligações duplas conjugadas apresentando-se sob a forma de isómeros posicionais e geométricos. As duas ligações duplas no CLA são geralmente nas posições C- 9 e C- 11 ou nas posições C- 10 e C- 12, e podem estar na configuração cis ou trans. O isómero do CLA predominante (> 90 %) é c9, t11. [45]

Esses isómeros são componentes minoritários da fracção lipídica, e encontram-se principalmente na carne de vacas e ovelhas e respectivos produtos lácteos. [45]

Isómeros de CLA foram extensivamente estudados devido ao seu potencial efeito na modulação da carcinogénese, na modulação da função imunológica e modificação da composição corporal e, através destes efeitos, na prevenção da diabetes, da aterosclerose e das doenças neoplásicas. Infelizmente, poucos estudos têm sido realizados em humanos, e muito poucos têm mostrado eficácia no controle destas condições nos seres humanos. [46]

Aplicações Clínicas do CLA**1) Obesidade**

Uma série de estudos em humanos relataram correlações positivas entre a suplementação de CLA e uma redução no peso corporal e massa de gordura corporal, bem como uma melhoria na massa corporal magra, índice de massa corporal e diâmetro

abdominal sagital. Todos estes parâmetros estão associados a obesidade abdominal que por sua vez tem sido associada a diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (Aminot - GilchristandAn - Derson , 2004). No entanto, alguns estudos não encontraram nenhuma correlação ou uma ausência de efeito significativo do CLA sobre estes parâmetros. [47]

Evidências sugerem que a suplementação de CLA aumenta a massa livre de gordura ou massa corporal magra. A meta-análise por Schoeller et al. demonstrou uma correlação entre a ingestão de CLA e o aumento da massa livre de gordura. Esse aumento da massa magra corporal é inicialmente de rápida progressão até atingir um determinado planalto a partir do qual a ingestão de CLA apresenta um pequeno efeito. [47]

Embora este aumento na massa corporal magra possa causar um ganho de peso inicial percebido, esta alteração na composição corporal pode ser capaz de fornecer benefícios adicionais para além do seu efeito na evolução ponderal, nomeadamente na promoção da manutenção do peso. [47]

Mecanismos de acção propostos:

A. CLA e metabolismo energético:

1) CLA diminui o consumo de energia e aumenta o gasto de energia.

West et al (1999) comparou o aumento do gasto de energia, com a redução do depósito de gordura e verificou que o aumento do gasto de energia é suficiente para explicar a diminuição da deposição de tecido adiposo em ratinhos tratados com CLA. Postula-se que a termogénese aumentada nos tecidos adiposos é parcialmente atribuída às

alterações na expressão de genes que codificam proteínas de desacoplamento (UCPs), uma família de proteínas que regula a adiposidade e são expressos de forma diferente. Enquanto UCP1 é expresso exclusivamente no tecido adiposo castanho, UCP2 é expressa em tecidos múltiplos, enquanto que UCP3 é expresso em níveis elevados no músculo esquelético e tecido adiposo castanho. [48]

Evidências acumuladas sugerem que UCP2 desempenha um papel mais importante do que a UCP1 e UCP3 nas alterações induzidas pelo CLA no gasto energético. [48] Aumento dos níveis de mRNA de UCP2 após a alimentação com 1% CLA foram observadas no tecido adiposo branco e nos músculos de ratinhos. Como UCP2 é o UCP predominante no tecido adiposo branco, a regulação positiva de UCP2 é provavelmente o mecanismo primário pelo qual o CLA aumenta o gasto de energia em animais. [48]

B. CLA e o tecido adiposo

1) CLA reduz o tamanho das células adiposas

Kasaoka et al (2000) demonstraram que a redução induzida por CLA de deposição de gordura é uma consequência da diminuição de tamanho dos adipócitos. [48]

2) CLA altera a diferenciação de pré-adipócitos

Vários estudos têm demonstrado que o CLA inibe a diferenciação e reprime a expressão do gene durante a diferenciação de adipócitos *in vitro* de pré-adipócitos. Como a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos é um passo essencial para obter adipócitos maduros, que possuem capacidade para a síntese e armazenamento de

lípidos, a inibição da diferenciação dos pré-adipócitos pelo CLA atribui ao menor teor de triglicérides observadas e pequeno tamanho dos adipócitos. [48]

3) CLA aumenta a apoptose de adipócitos

A apoptose é um outro processo importante que pode estar associado com a redução da deposição de gordura e teor de lípidos induzida pela suplementação de CLA. O factor de necrose tumoral - α (TNF - α) é uma citocina que conduz à apoptose dos adipócitos. A suplementação de CLA na dieta em ratos resultou em níveis aumentados de TNF - α no tecido adiposo branco, e níveis diminuídos no músculo-esquelético. TNF - α inibi a síntese da lipoproteína lipase (LPL), acetil - CoA - carboxilase (ACC) e ácido gordo - sintetase (FAS). Além disso, os níveis de TNF - α estão positivamente associados com a expressão de mRNA de UCP2. Todas estas mudanças na actividade enzimática e na expressão de genes induzidos pelo aumento de TNF - α no tecido adiposo após a alimentação de CLA favorecerem uma redução dos adipócitos. [48]

4) CLA inibe a lipogénese no fígado e no tecido adiposo

Uma das enzimas-chave no metabolismo dos lípidos nos adipócitos é a lipoproteína lipase (LPL), A LPL hidrolisa os triglicérides das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e quilomicra, libertando os ácidos gordos que são captados pelos adipócitos. Num estudo desenvolvido por Park et al (1997) a actividade da LPL nas culturas de adipócitos maduros foi reduzida em um padrão linear, por CLA (variando 20-200 $\mu\text{mol} / \text{l}$). A inibição da actividade da LPL é significativamente correlacionada com o efeito de supressão de CLA na lipogénese. Os níveis de mRNA de enzimas

lipogénicas, FAS (ácido gordo – sintetase) e ACC (acetil - CoA – carboxilase), mostraram decréscimos acentuados em ratos após 5 meses de suplementação com 1% de CLA.

Alguns efeitos adversos na suplementação com o CLA observados em alguns estudos animais foram a insulinoresistência e esteatose hepática. [48]

2) Carcinogénese

Em um grande número de modelos animais foi demonstrado o papel do CLA na prevenção da carcinogénese. Contudo, em comparação com as fortes evidências de efeitos anticancerígenos do CLA em estudos com animais, foram reportados apenas um pequeno número de estudos em humanos envolvendo CLA e o cancro. [47]

Num estudo de coorte desenvolvido por Knekt *et al* (1996), o consumo de produtos lácteos durante 25 anos em 4697 mulheres livres de cancro com idades superiores a 15 anos, durante 25 anos foi analisado. Este estudo indica uma forte relação inversa entre o consumo de leite e incidência de cancro de mama nos participantes. Isto sugere um efeito protector relacionado com o consumo de leite, e o CLA foi sugerido como um dos possíveis componentes activos no leite. [47]

Aros *et al.* (2000) realizaram uma análise dos padrões alimentares de pacientes finlandeses com cancro de mama, e constatou que uma dieta composta de alimentos ricos em CLA, especialmente queijo, pode ter efeitos anti cancerígenos em relação ao cancro de mama em mulheres na pós-menopausa. No entanto, devido ao desenho do estudo, não é possível avaliar os efeitos independentes da CLA. [47]

Outros estudos relataram que os níveis de ingestão de CLA não têm qualquer efeito ou

uma fraca correlação positiva com a incidência de cancro da mama [47] Num outro estudo foi reportado que os níveis de ingestão alimentar de CLA e os níveis de CLA no tecido adiposo da mama no momento do diagnóstico e posterior desenvolvimento de metástase não indicaram qualquer associação significativa entre os níveis de CLA no tecido adiposo da mama e risco de metástase ou morte [47]

Da mesma forma, Rissanen et al. (2003) relataram não existir qualquer correlação entre os níveis sanguíneos de CLA e a incidência de cancro da mama.[47]

Larsson et al. (2005) relatou uma correlação inversa entre CLA e a incidência de cancro colo-rectal em mulheres. [47]

Com essas publicações limitadas, a conclusão de que o CLA ajuda a prevenir o cancro não pode ser estabelecida. Os estudos de coorte envolvendo questionários de consumo de alimentos têm sido úteis na análise da correlação entre a ingestão total de CLA de várias populações e incidência de cancro; no entanto, a realização de mais ensaios controlados são necessários, a fim de determinar os mecanismos de acção de CLA e efeitos específicos associados com o cancro. [47]

No entanto os dados disponíveis têm permitido invocar alguns mecanismos através dos quais o CLA interfere com o processo carcinogénico.[49] Entre eles podemos destacar:

- a) Desencadeamento da apoptose através da *up-regulation* de sistemas de sinalização celular ao nível de expressão dos genes, tanto a nível do ARNm e proteína ou através de stress oxidativo mediado pela proteína-quinase C e via de NADPH-oxidase [49]
- b) Diminuição da proliferação de células endoteliais induzida pelo factor de

crescimento de fibroblastos básico (bFGF), e factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) no sangue e glândula mamária, todos os quais são potentes factores que promovem a angiogénese, expressos em muitos tumores, incluindo no cancro da mama. [49]

c) Modulação do metabolismo do ácido araquidónico e reduz a PGE2 e citocinas. [49]

d) Inibição do receptor - IGF-I implicado na via de sinalização no desenvolvimento do cancro da bexiga e redução da de secreção de IGF-II [49]

Considerações finais

Está bem estabelecido que más práticas alimentares estão associadas com as principais causas de mortalidade e morbidade, incluindo patologias cardiovasculares, hipertensão, diabetes tipo II, excesso de peso e obesidade e osteoporose. Certos tipos de neoplasias estão também associados a alimentação.

À medida que as pesquisas científicas que apoiam o papel da alimentação na promoção da saúde e prevenção de doenças vão crescendo, é oportuno propor o aumento do consumo de alimentos funcionais com o intuito de uma melhor da qualidade de vida da população em geral.

Os alimentos enriquecidos em probióticos auxiliam à manutenção de um trato digestivo saudável e fortalecem o sistema imunitário. Os probióticos podem ser encontrados em iogurtes ou bebidas lácteas e podem ser consumidos a qualquer hora do dia. Não existe uma dose recomendada destes produtos, no entanto o consumo usual é de uma porção por dia e estão adequados a adultos e crianças.

A inulina e a oligofructose, para além de serem prebióticos têm demonstrado aumentar a absorção de cálcio, melhorando assim o conteúdo mineral e a densidade mineral óssea. Os prebióticos podem melhorar o crescimento e sobrevivência das culturas probióticas, influenciando o crescimento e o metabolismo dos mesmos. Os alimentos que contêm uma mistura de ambos os ingredientes são denominados de simbióticos

Frutas e hortaliças naturais têm sido altamente recomendadas pela riqueza desses alimentos em vitamina C, carotenóides, substâncias fenólicas, dentre muitos outros, que pela acção antioxidante, exercem uma acção protectora contra a evolução de processos degenerativos que conduzem às doenças e ao envelhecimento, precocemente. Actualmente recomenda-se a inclusão de frutas e hortaliças no plano alimentar, em quantidades generosas, algo como três porções por dia.

O chá (chá verde e preto) e o vinho tinto têm sido reconhecidos como benéficos à saúde, em quantidades moderadas, por conterem substâncias fenólicas com propriedades antioxidantes (antiaterogénicas) e anticancerígenas.

Peixes e outros produtos do mar têm sido altamente recomendados pelo predomínio dos ácidos gordos polinsaturados da família ω -3 e pela qualidade nutritiva e funcional de suas proteínas.

Os esteróis e estanois vegetais encontram-se naturalmente presentes em pequenas quantidades nas plantas e frutos e são utilizados para proporcionar redução do colesterol. São adicionados a produtos com baixo teor de gordura. São potencialmente benéficos para a saúde, especialmente no que respeita às patologias cardiovasculares. Estudos indicam que são necessários cerca de 2-3 g de estanois vegetais alimentares ou esteróis por dia para alcançar os efeitos redutores do colesterol. As baixas concentrações contidas nos nutracêuticos muitas vezes não são suficientes para alcançar este objectivo.

O ácido linoleico conjugado (CLA) tem um efeito positivo sobre a mobilização da gordura corporal e o aumento da massa magra corporal, sendo por isso um excelente complemento à uma dieta equilibrada e actividade física regular.

É importante sublinhar que os planos alimentares com as características da Dieta Mediterrânica são ricos em alimentos funcionais pelo que faz todo o sentido alertar a população portuguesa para se manter fiel à sua alimentação tradicional.

De um modo geral, a alimentação mediterrânica pode ajudar a reduzir o risco de insuficiência cardíaca, neoplasias, derrames, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença de Alzheimer e Parkinson, artrite, asma, diabetes, doenças metabólicas e obesidade. De facto, tem sido demonstrado através de pesquisas que este estilo de alimentação pode adicionar 2- 3 anos de vida para quem a adopta em anos posteriores.

- Utilização do azeite em substituto de outras gorduras ou óleos;
- Obtenção de ácidos gordos ómega 3 dos peixes;
- Consumo de carnes magras;
- Preferir os grelhados como uma forma saudável de cozinhar;
- Evitar alimentos processados – sempre que possível seleccionar alimentos frescos e sazonais e quando estes não estiverem disponíveis, congelados.
- Grande variedade de fontes vegetais disponíveis: frutas, legumes coloridos, batatas, pães, leguminosas, frutos oleaginosos e sementes.

Bibliografia

1. Hasler, C. et al (2000) The changing face of functional foods. *Journal of the American College of Nutrition*, 19, 499-506.
2. Diplock, A.T. et al (1999) Scientific Concepts of Functional Foods in Europe consensus. *British Journal of Nutrition* 81,1-27.
3. Aswell, M. et al. (2002) Concepts of Functional Foods. In ILSI Europe Concise Monographs Series. The International Life Sciences Institute Europe.
4. Moraes, F; Colla, L (2006). Alimentos Funcionais e Nutracêuticos: Definição, legislação e benefícios á saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol 3(2), 109-122.
5. *Journal of the Academy of Nutrition and dietetics* (2013) Volume 111 Numero 8 1096-1103.
6. Kwark, N; Jukes, D.J. (2001) Functional foods. Part 2: the impact on current regulatory terminology. *Food Control*. V. 12, p. 109-117.
7. Coppens, P et al. (2006) European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: A framework based on safety. *Toxicology*, 221, 59 – 74.
8. EFSA (2007) Nutrition and Health Claims.
9. Saad, S.M (2006) Probióticos e prebióticos: o estado da arte *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 42, n. 1, jan./Mar.
10. Hasan, S. (2013). Prebiotics as functional foods: A review *Journal of Functional Foods* 542-1553.
11. Ravinder, N et al. (2012) Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. *FEMS Microbiol Lett Journal* 334 1 – 15.
12. Kaur, I.P; Chopra, K; Saini, A (2002). Probiotics: potential pharmaceutical applications. *European Journal Pharm Sci Amsterdam*, v.15, p.1-9.

13. Scaldaferri, F. (2013) Gut Microbial Flora, Prebiotics, and Probiotics in IBD: Their Current Usage and Utility. *BioMed Research International* Volume. Article ID 435268, 9 pages.
14. Nagendra P et al (2007) Functional cultures and health benefits. *International Dairy Journal* 17 1262 – 1277.
15. Raoa, A.V; Raoa, L.G. (2007) Carotenoids and human health. *Pharmacological Research* 55 207 – 216.
16. Stahl, W; Sies, H. (2005) Bioactivity and protective effects of natural carotenoids *Biochimica et Biophysica Acta* 1740 101 – 107.
17. Tamimi R.M; Hankinson S.E; Campos H et al (2005) Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *American journal of epidemiology* 161 (2):153-60.
18. Epplein M, Shvetsov YB, Wilkens LR et al (2009) Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and postmenopausal breast cancer risk in the Multiethnic Cohort : a nested case control study. *Breast cancer research* 11 (4):R49.
19. Fraser, P.D; Bramley, P.M. (2004) The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. *Progress in Lipid Research* 43 228 – 265.
20. Gomes, F.S. (2007) Carotenóides: uma possível proteção contra o desenvolvimento de câncer *Revista Nutrição., Campinas*, 20 (5):537-548, Set./Out.
21. Shao, A et al (2004) The science behind lutein. *Toxicology Letters* 150 57 – 83.
22. Townsend, D.M. et al (2004) The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58 100 – 110.
23. Vrablík, M. (2009) Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease Risk *Physiol. Res.* 58 (Suppl. 1): S19-S26.

24. Martin, C.A. et al (2006) Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev. Nutr.*, Campinas, 19 (6):761-770, Nov/Dez.
25. Simopoulos A.P et al (2000) Essentiality and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metabol.* 43(3):127-30.
26. Simopoulos, A.P. (2002) Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases Artemis P., *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 21, No. 6, 495 – 505.
27. Larsson, S.C et al (2004) Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 79(6):935-45.
28. Philip, C; Calder A (2006) N-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *J Clin Nutr* 83 (suppl):1505S – 19S.
29. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL et al (2003) Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *British Journal of Cancer* 89 (9):1686-92.
30. Moyad, M.A. (2005) An introduction to dietary/supplemental omega-3 fatty acids for general health and prevention: Part II. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 23 36 – 48.
31. Augustsson K, et al. (2003) A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;12:64 – 7.
32. Schacky, C; Harris, W.S. (2007) Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids *Cardiovascular Research* 73 310 – 315.

33. Yates, C.M. et al (2014) Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease *Pharmacology & Therapeutics* 141 272 – 282.
34. Trautwein, E.A et al (2007) Phytosterols: natural compounds with established and emerging health benefits *OCL* Vol 14 N° 5 Septiembre/Octobre
35. Marangoni, F et al (2010) A Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacological Research* 61 193 – 199
36. Woyengo, T.A; Ramprasath, V.R et al. (2009). Anticancer effects of phytosterols. *European Journal of Clinical Nutrition* 63, 813 – 820.
37. Weingartner, O. Et al (2009). Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 30, 404 – 409.
38. Tapas, A.R. et al (2008) Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, September.
39. Nijveldt, R.J. et al (2001) Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*;74:418– 25.
40. Gross, M (2004) Flavonoids and Cardiovascular Disease. *Pharmaceutical Biology* Vol. 42, Supplement, pp. 21 – 35.
41. Theodoratou, E. et al (2007) Dietary Flavonoids and the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ;16:684-693.
42. Lamb, A.J et al (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents* 26 343 – 356.
43. Neuhouser, M.L. (2004) Dietary Flavonoids and Cancer Risk: Evidence From Human Population Studies. *Nutrition and cancer* 50 (1), 1-7.
44. Ren, W. et al (2003) Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Research Reviews*, Vol. 23, No. 4, 519-534.

45. Ki, W.L; Hyong J.L. (2005) Role of the Conjugated Linoleic Acid in the Prevention of Cancer . *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45:135 – 144.
46. Salas- Salvado, J et al (2006) Conjugated Linoleic Acid Intake In Humans: A Systematic Review Focusing on Its Effect on Body Composition, Glucose, and Lipid Metabolism. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46:479 – 488.
47. Dilzer, A; Park. Y (2012) Implication of Conjugated Linoleic Acid (CLA) in Human Health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52:488 – 513.
48. Wang, Y.W; Jones, P.J.H. (2004) Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *International Journal of Obesity* 28, 941 – 955.
49. Khanal, R.C (2004) Potential health benefits of conjugated linoleic acid (CLA): A review. *Asian-Australian Journal of Animal Science*, 17,1315 – 1328.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Senhor Professor Fernando Santos, por ter aceitado ser o meu tutor, pela disponibilidade manifestada, pela enorme prestabilidade e pelas fundamentais orientações e generosidade na partilha do saber.

Aos meus pais, porque por mais casas que possa habitar, vocês serão sempre o meu chão. Muito obrigada pelo incentivo, compreensão e encorajamento, durante todo este período.

A Joana, minha irmã, pela inesgotável paciência e pelos estímulos nas alturas de desânimo.