

DESVENDANDO O PARADIGMA DAS GORDURAS SATURADAS E DO COLESTEROL

PARTE 3: INFLAMAÇÕES CRÔNICAS CAUSADAS POR ÔMEGA-6, GORDURAS TRANS E PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

EXPOSING THE PARADIGM OF SATURATED FATS AND CHOLESTEROL PART 3: CHRONIC INFLAMMATIONS CAUSED BY OMEGA-6, TRANS FATTY AND LIPID PEROXIDATION

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{1*}, RUBISON OLIVO²

1. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, coordenador de curso de pós-graduação lato sensu da Uningá - Centro Universitário Ingá, Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e *Fellow of the American College of Cardiology* (FACC); 2. Farmacêutico-Bioquímico (UFSC), Doutor em Ciência de Alimentos (USP), Realizou pesquisas no *Food Science Dpt. of Guelph State University* - Canadá (em 2003) na condição de Professor-Convitado e Professor-Convitado no Curso de Pós-Graduação do Depto. de Ciência dos Alimentos e Nutrição Experimental da USP, São Paulo (Período: 2005 a 2009).

* Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. sintoniagrup@uol.com.br

Recebido em 27/04/2020. Aceito para publicação em 03/06/2020

RESUMO

Este é o terceiro artigo de revisão da série que tem como objetivo quebrar os paradigmas relacionados aos possíveis malefícios causados pelas gorduras saturadas e pelo colesterol na saúde humana. São apresentados e discutidos dados científicos sobre as gorduras ômega-6, ômega-3, *trans* e o fenômeno da peroxidação lipídica, assim como sua influência nas inflamações crônicas. Foi erroneamente estabelecido, nas últimas décadas, que as gorduras saturadas e o colesterol são os causadores de doenças cardiovasculares e associadas. Uma nova teoria científica, porém, defende que essas doenças são, na verdade, resultado da oxidação de gorduras e de frações lipoproteicas. Paralelamente, o desenvolvimento tecnológico, promovido para viabilizar o aumento da produção de alimentos e, com isso, garantir sua estabilidade, provocou alterações nas moléculas originais dessas substâncias e no equilíbrio de sua ingestão, às quais o organismo humano estava adaptado há milênios. Quando consumidas em excesso, essas moléculas modificadas, portanto, provocam inflamações crônicas de baixo grau, que com o tempo resultam em perda da homeostase e comprometimento da saúde, desencadeando doenças como aterosclerose, cardiopatias e neurodegenerativas.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamações crônicas, ômega-6/ômega-3, gorduras *trans*, peroxidação lipídica, aterosclerose.

ABSTRACT

This is the third review article in the series that aims to break the paradigms related to the possible harm caused by saturated fats and cholesterol in human health. Scientific data on omega-6, omega-3, trans fats and the phenomenon of lipid peroxidation are presented and discussed, as well as their influence on chronic inflammation. It has been wrongly established, in the last decades, that saturated fats and

cholesterol are the causes of cardiovascular and associated diseases. A new scientific theory, however, argues that these diseases are actually the result of oxidation of fats and lipoprotein fractions. At the same time, technological development, promoted to make it possible to increase food production and thereby guarantee its stability, caused a change in the original molecules of these substances and in the balance of their intake, to which the human organism was adapted for millennia. When consumed in excess, these modified molecules, therefore, cause low-grade chronic inflammation, which over time results in loss of homeostasis and impaired health, triggering diseases such as atherosclerosis, heart disease and neurodegenerative diseases.

KEYWORDS: Chronic inflammations, omega-3/omega-6, trans fatty acids, lipid peroxidation, atherosclerosis.

1. INTRODUÇÃO

Este artigo é o terceiro da série de revisões científicas que buscam quebrar os paradigmas criados contra as gorduras saturadas e o colesterol, substâncias que têm sido equivocadamente associadas ao desenvolvimento de várias doenças, especialmente as cardiovasculares. O primeiro artigo¹ abordou a teoria evolucionista, destacando a contribuição do consumo de proteínas e gorduras naturais no desenvolvimento cognitivo humano, que possibilitou sua migração intercontinental. Foram também apresentados fatos que levaram à criação do errôneo mito de que as gorduras saturadas e o colesterol são prejudiciais à saúde cardiovascular e correlacionadas. O segundo artigo da série² abordou a importância bioquímica e fisiológica das gorduras saturadas, insaturadas e do colesterol para a saúde, apresentando diversas patologias relacionadas ao seu déficit no organismo.

Este terceiro artigo trata das inflamações crônicas de baixo grau, consideradas a verdadeira causa dos processos ateroscleróticos, da perda da homeostase, da epidemia da obesidade e da subsequente instalação das diversas doenças atuais. Discute-se que as inflamações crônicas são causadas, entre outros fatores, pelo excesso da ingestão de gorduras poli-insaturadas ômega-6, de gordura *trans* e pelo processo de peroxidação lipídica.

A inflamação é uma das inúmeras respostas que o sistema imunológico utiliza para defender o corpo de injúrias. Ao contrário da inflamação aguda, a inflamação crônica é frequentemente indolente, mas com o passar do tempo, causa silenciosos e sérios transtornos sistêmicos ao organismo^{3,4}.

Uma das mudanças significativas na dieta ocidental, que levou à epidemia de obesidade e suas consequências patológicas, foi a substituição de ácidos graxos saturados pelos poli-insaturados – especificamente o ácido linoleico, do tipo ômega-6⁵, extraído principalmente de sementes oleaginosas –, popularmente comercializados como óleos vegetais hidrogenados. Enquanto os ômega-6 são agentes inflamatórios, os ácidos graxos ômega-3 apresentam propriedades anti-inflamatórias⁶. Hoje, é evidente o favorecimento do consumo de ômega-6 em detrimento ao ômega-3, predispondo a ocorrência de inflamações crônicas de baixo grau^{7,8}.

Paralelamente, os óleos vegetais tiveram sua estrutura molecular isométrica modificada de *cis* para *trans*, com o objetivo de se obter uma melhor estabilidade físico-química. Essa modificação potencializou suas ações pró-inflamatórias, agindo como antígenos no organismo humano. Outro aspecto significativo das inflamações crônicas são as alterações peroxidativas, resultantes dos processos térmicos industriais aos quais as gorduras são naturalmente submetidas⁹.

Essas informações mostram, à luz da verdadeira ciência, que os atuais padrões dietéticos – estabelecidos para o controle dessas doenças, com a substituição das gorduras saturadas naturais pelos óleos vegetais poli-insaturados – são um grande equívoco da nutrição e dietética. Além de não resolverem os problemas de saúde aos quais se propõem, contribuem para que essas doenças se mantenham em ascensão. Com isso, novas evidências têm sugerido a reavaliação das restrições de consumo das gorduras saturadas nas futuras diretrizes dietéticas^{10,11}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Revisão literária informativa e de base científica, que visa conscientizar profissionais de saúde, acadêmicos e público em geral sobre as ações das gorduras industrializadas e as consequências causadas pelas inflamações crônicas no organismo, com foco principal no ácido graxo linoleico (ômega-6) e nas gorduras tipo *trans*. Para desenvolver o conteúdo proposto e obter o resultado pretendido foram

utilizadas, durante o processo de pesquisa bibliográfica, as seguintes palavras-chave: “n-6/n-3 fatty acids”, “trans fat”, “*lipid peroxidation*” associadas ou não aos termos “*atherosclerosis*”, “*chronic inflammation*”, “*chronic diseases*” e “*obesity*”. Durante esse processo foram consultadas diferentes fontes bibliográficas, com destaque para as plataformas Medline/ PubMed (www.pubmed.com), Science Direct (www.sciencedirect.com) e Google Academic/ Scholar (<https://scholar.google.com/>). Também foram consultados livros acadêmicos, dados científicos e informativos e editoriais médicos, encontrados no site da Amazon (www.amazon.com), em artigos e matérias jornalísticas.

3. DISCUSSÃO

Inflamações

A inflamação é um componente da imunidade inata e faz parte da resposta do corpo às lesões ou infecções. As etapas cruciais no início da resposta inflamatória incluem aumento do fluxo sanguíneo, dilatação capilar e elevação da permeabilidade da parede vascular, que permite a passagem de grandes moléculas e células, como os leucócitos, que atravessam o endotélio capilar, em um processo denominado diapedese. Ativados, os leucócitos recém-chegados liberam mediadores químicos no local da inflamação. O aumento dos mediadores envolve moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e a E-selectina na superfície das células endoteliais, promovendo a ligação e a diapedese de leucócitos (granulócitos, monócitos e linfócitos) e a produção local de outros mediadores químicos¹².

A ICAM-1 e a VCAM-1 são glicoproteínas transmembranares, expressas na superfície de várias células. Além de desempenharem um papel crucial em muitos processos celulares, como o transporte dos leucócitos da matriz extracelular para o íntimo vascular, elas estão intimamente ligadas à produção de citocinas pró-inflamatórias, interleucinas (IL's) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α)^{12,13,14,15}.

Nas células endoteliais e macrófagos, a ICAM-1 se expressa em altas concentrações, promovendo a interação célula-célula e auxiliando a entrada dos macrófagos no subendotélio. A VCAM-1, por sua vez, se expressa exclusivamente em células endoteliais, estimulando a interação endotélio-macrófagos e sustentando a diapedese. Ao contrário da ICAM-1, a VCAM-1 não é expressa em endotélios saudáveis. Acredita-se que a expressão dessa molécula está associada à ativação endotelial na inflamação, por promover aumento no recrutamento local de macrófagos. Já a molécula E-selectina é o marcador mais específico de ativação endotelial, com expressão ativada por citocinas inflamatórias e exclusiva no endotélio vascular. Promove, juntamente com a VCAM-1, o recrutamento de macrófagos no local da inflamação e auxilia o processo de rolamento de leucócitos pelos endotélios lesados^{13,14,15}. As E-

selectinas facilitam a aderência e a movimentação dos leucócitos circulantes na parede endotelial (fase de captura) para que posteriormente se movam ao longo do endotélio (fase de rolagem)¹⁶.

As moléculas de adesão celular ICAM-1, VCAM-2 e a E-selectina desempenham, portanto, funções essenciais na migração transendotelial dos leucócitos para o local da inflamação^{12,16}. Suas atividades intensas são fortes biomarcadores de inflamação, disfunção endotelial e aterosclerose. A Figura 1 ilustra as quatro principais etapas da cascata de adesão de leucócitos pelas CAM's: 1) captura; 2) rolagem; 3) adesão e 4) transmigração para o espaço subendotelial¹⁶.

Em todos os casos, mediadores inflamatórios, como citocinas, trombina, lipopolissacarídeo, aumentam primeiramente a expressão da superfície celular de moléculas de adesão. São também produzidas diferentes citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8)^{12,17} e a proteína C-reativa (PCR), que são típicos marcadores inflamatórios¹⁸. As interleucinas IL-4 e IL-10 são também liberadas¹², agindo como citocinas anti-inflamatórias, na tentativa de equilibrar o sistema^{19,20}.

Além das citocinas, é produzido óxido nítrico¹², que age como vasodilatador²¹; metaloproteinases da matriz; eicosanoides; e outros produtos metabólicos – como espécies reativas de oxigênio (ROS), ânion superóxido e peróxido de hidrogênio (água oxigenada) –, condicionados ao tipo celular e ao local anatômico envolvido, à natureza do estímulo inflamatório e à fase da resposta inflamatória¹².

Os eicosanoides são um grupo diversificado de ácidos graxos com 20 carbonos derivados do ácido araquidônico, metabolizado por três vias metabólicas que envolvem as enzimas ciclooxigenases (COX), lipoxigenases e epoxigenases. Exemplos de eicosanoides são os prostanoídes, que incluem as prostaglandinas, leucotrienos, endocanabinoides, lipoxinas, eoxinas, entre outros^{12,22,23}.

As citocinas pró-inflamatórias IL são secretadas por macrófagos que estimulam e medeiam a resposta inflamatória na fase aguda em vários tecidos. A PCR é um reagente de fase aguda sintetizado pelo fígado em resposta à IL-6. Ambas são marcadores de inflamação sistêmica e amplamente utilizados em estudos e na clínica como indicadores de efeitos inflamatórios¹⁸, assim como o TNF- α . Embora a PCR e a IL-6 sejam marcadores de inflamação sistêmica, ambas afetam a função neural, sendo também indicadores de efeitos inflamatórios no cérebro, relacionados ao declínio cognitivo que normalmente decorre do processo de envelhecimento¹⁸. O TNF- α , por sua vez, é secretado pelo tecido adiposo visceral. Quando seus níveis estão acima do normal, é comumente associado à resistência insulínica, obesidade, hipertensão²⁰, esteatose hepática^{24,25}, alterações bioquímicas cerebrais^{26,27} e a outros fatores que caracterizam a síndrome metabólica²⁰.

Mediadores inflamatórios, como PCR, TNF- α e IL-6, são responsáveis pelo dano tecidual local, efeitos

sistêmicos no sistema nervoso central, estímulo da proteólise no músculo esquelético, lipólise no tecido adiposo e síntese de proteínas de fase aguda na região do fígado¹².

Outro fator que auxilia as funções imunes inatas e adaptativas, atuando como mediador precoce das respostas inflamatórias, é o fator de transição nuclear NF- κ B²⁸. Trata-se de um complexo proteico que induz a expressão de vários genes pró-inflamatórios, incluindo os que codificam as citocinas e quimiocinas, e participa da regulação do inflamassoma. Também desempenha um papel crítico na regulação da sobrevivência, ativação e diferenciação das células imunes inatas e células T inflamatórias. A ativação desregulada do NF- κ B contribui para processos patogênicos de várias doenças inflamatórias²⁹.

Passada a fase inicial aguda, o processo inflamatório tem continuidade com as etapas de resolução e recuperação. Normalmente autolimitada, a inflamação é, muitas vezes, solucionada por mecanismos de *feedback* negativos, que, além de se oporem aos sinais inflamatórios, removem células danificadas, detritos teciduais, metabólitos e agentes tóxicos; e promovem a reparação dos tecidos danificados. Esse mecanismo envolve a secreção de citocinas anti-inflamatórias ou mediadores lipídicos pró-resolução, inibição das cascatas de sinalização pró-inflamatória, ativação de células reguladoras, entre outras funções¹².

Uma eventual perda dos mecanismos regulatórios pode causar inflamação excessiva, inadequada ou contínua, comprometendo os tecidos hospedeiros de forma significativa. Diferentes condições crônicas são resultado desse processo, incluindo artrite, obesidade, doença cardíaca coronária, diabetes tipo 2 e esteatose¹². A obesidade e comorbidades se encaixam no perfil de doenças de causa inflamatória, considerando-se que inflamações de baixo grau promovem desequilíbrio hormonal, responsável por regular a ingestão alimentar³⁰. Ao contrário da inflamação aguda, a inflamação crônica é indolente, causando danos silenciosos no organismo³.

Arteriosclerose, aterosclerose e ateroma

Arteriosclerose é o termo geral que se refere a vasos sanguíneos de diferentes tamanhos, espessados e enrijecidos³¹, sendo popularmente conhecida como “endurecimento das artérias”. Os vasos sanguíneos sofrem perda de elasticidade ou complacência (índice de distensibilidade de estruturas elásticas) e as paredes ficam enfraquecidas³². Como as artérias transportam sangue sob alta pressão, a deterioração das paredes³³ reduz a distensibilidade, elevando a pressão e a resistência no interior do vaso³². Essa é uma das principais causas da hipertensão e da doença cardíaca coronária, que demandam uma maior carga de trabalho do coração com o intuito de gerar pressão suficiente para superar a resistência do vaso³². O comprometimento cardíaco faz parte do processo de envelhecimento³³, podendo ser avaliado antes que o

acometimento dos vasos sanguíneos alcance um estado mais crítico, denominado de aterosclerose³¹.

A aterosclerose é uma doença das artérias grandes e intermediárias, caracterizada pelo desenvolvimento de lesões gordurosas chamadas “placas ateromatosas” nas superfícies internas das paredes arteriais, que prejudicam o endotélio vascular. Esse comprometimento aumenta a expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais, promove o recrutamento de leucócitos e reduz a capacidade de liberação de óxido nítrico e outras substâncias que contribuem na prevenção da adesão de macromoléculas, plaquetas e monócitos no endotélio. Após lesão endotelial, os leucócitos recrutados para o compartimento subendotelial produzem quimiocinas e citocinas, responsáveis pelo aumento dos mediadores inflamatórios e consequente início da cascata inflamatória. Monócitos e lipídios circulantes começam a se acumular na região lesionada e atravessam o endotélio até alcançar o interior da parede do vaso, onde se diferenciam em macrófagos^{4,31,34}, conforme ilustrado na Figura 1. Maiores células de defesa, os macrófagos rapidamente atacam moléculas estranhas e outros antígenos¹⁶. Nessa fase, eles ingerem e oxidam as frações lipoproteicas acumuladas de colesterol, adquirindo uma aparência semelhante à espuma, denominada células espumosas, que se concentram no vaso sanguíneo para formar uma faixa gordurosa. Esse ciclo ganha continuidade com a chegada de mais leucócitos, que contribuem para formação e acúmulo de agregados^{4,31}. Os agregados são constituídos por material gorduroso (Figura 1), incluindo colesterol (principalmente a fração LDL), tecido conjuntivo fibroso, glóbulos brancos e algumas células musculares lisas, formando um sistema que obstrui o fluxo sanguíneo e diminui a flexibilidade dos vasos³².

A evolução do processo patológico leva à formação de placas aterogênicas (ateromas), características de um estado avançado de inflamação que gera danos maiores ao endotélio, levando potencialmente a um quadro de aterotrombose³⁵. Um estado inflamatório contínuo promove a instabilidade dessas placas, assim como sua eventual ruptura. A extensão desse desprendimento definirá o grau da trombose, que depende diretamente do nível inflamatório da placa rompida^{12,35}.

A arteriosclerose, portanto, pode ser definida como a perda de complacência das artérias, enquanto a aterosclerose é um termo mais específico para a formação de placas nas paredes das artérias³². O ateroma, por sua vez, é o estado avançado de placas aterogênicas inflamadas, que causa estreitamento das artérias e lesões endoteliais, sendo um gatilho para a aterotrombose³⁵.

Inflamações crônicas e as doenças cardiovasculares

Atualmente, as doenças cardiovasculares são a principal causa mundial de morte. Muitos fatores são considerados risco para seu desenvolvimento,

incluindo dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, idade, sexo masculino, diabetes, estilo de vida sedentário e estresse. As consequências mais comuns são isquemia cardíaca e doença cerebrovascular, sendo a aterosclerose fundamental para seu desencadeamento^{12,35}.

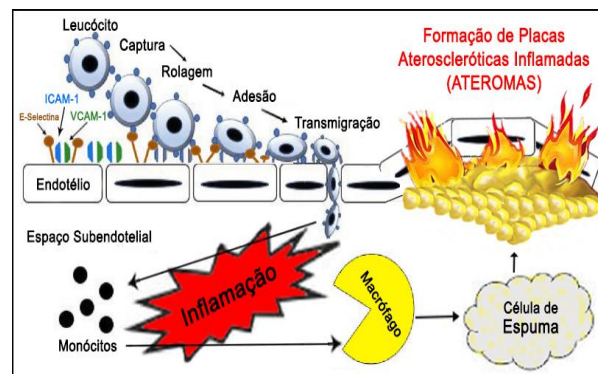


Figura 1. Processo inflamatório que resulta na formação das placas ateroscleróticas no endotélio vascular. Os leucócitos migram para o local da inflamação e são guiados por auxílio das moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1 e E-Selectina. O processo é subdividido em captura, rolagem, adesão e transmigração da matriz extracelular para o íntimo vascular (diapedese). No subendotélio, os leucócitos se diferenciam em macrófagos, que ingerem e oxidam as frações de LDL e conferem aos mesmos uma aparência semelhante à espuma, denominado de células espumosas, que se agregam no vaso sanguíneo e formam uma faixa gordurosa. Com a progressão desse processo são formadas placas ateroscleróticas (ateromas), o que caracteriza um estado avançado da inflamação, podendo levar à aterotrombose. Adaptado de Koh & Park (2018)¹⁶ e Malhotra *et al.* (2017)³⁵.

Por muito tempo, o colesterol elevado (hipercolesterolemia) e a pressão alta foram apontados como os principais causadores de aterosclerose. Atualmente, porém, é possível encontrar fortes evidências que consideram a inflamação crônica o fator-chave na etiologia da aterosclerose, que está associada a um processo inflamatório não resolvido^{4,12,35,36}. De fato, a inflamação vascular tem um papel crítico no desenvolvimento, na evolução e na ruptura das placas ateroscleróticas^{17,34}.

Para explicar o funcionamento desse processo inflamatório cardiovascular, assim como o consequente evento coronariano trombótico, Malhotra *et al.* (2017)³⁵ o comparam à formação de uma acne sob um tecido frágil (epiderme), pronta para estourar a qualquer momento. No caso do endotélio, o rompimento das placas pode ocasionar, em fração de minutos, trombose coronariana e ao infarto do miocárdio³⁵.

Segundo Das (2001)³⁰, a obesidade pode ser considerada uma doença inflamatória sistêmica de baixo grau, pois adultos e crianças com sobrepeso apresentam níveis séricos elevados dos marcadores inflamatórios PCR, IL-6, TNF- α e resistência à leptina, associados aos fatores de risco cardiovascular e à causa de morte vascular e não vascular³⁰. Sabe-se que a inflamação crônica, mesmo de baixo grau, é uma das características da obesidade e da maioria das doenças crônicas, incluindo diabetes, doenças cardíacas²⁰, neurodegenerativas¹⁸ e das desordens depressivas^{19,37}.

Atualmente, o conceito de que a ingestão de gordura saturada causa obstrução de vasos e artérias é errôneo³⁵. Dados de revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais não fazem associação do consumo de gordura saturada com doenças cardíacas, acidente vascular cerebral isquêmico, diabetes tipo 2 e a mortalidade por todas as causas³⁸. A prevenção secundária das doenças cardíacas e a redução no consumo de gorduras saudáveis, por sua vez, não são capazes de evitar a ocorrência de infarto do miocárdio e a mortalidade cardiovascular e/ou por todas as causas³⁹. Em estudo angiográfico realizado com mulheres na pós-menopausa e doença cardíaca coronária, Mozaffarian *et al.* (2004)⁴⁰ associaram o maior consumo de gordura saturada a uma progressão reduzida da aterosclerose. O consumo de carboidratos e gorduras poli-insaturadas, por sua vez, foi relacionado à progressão da aterosclerose⁴⁰. Informações como essa indicam que tanto a patogênese quanto o tratamento da doença arterial coronariana exigem uma mudança de paradigma imediata³⁵. Renomado cardiologista, o inglês Assem Malhotra (2017)³⁵ considera a aterotrombose o verdadeiro assassino cardíaco e não a aterosclerose diretamente relacionada ao colesterol. A aterotrombose é causada por processos inflamatórios, que induzem a deposição contínua de colesterol na parede das artérias e a formação de placas ateroscleróticas superpostas ou acumulativas. Com base nessa abordagem, o colesterol, principalmente a fração LDL, está presente no endotélio vascular cronicamente inflamado, não como agente causal, mas com a finalidade de protegê-lo contra uma possível lesão promovida por agentes inflamatórios³⁵.

Inúmeras evidências hoje comprovam que, entre as substâncias dietéticas mais pró-inflamatórias, os açúcares se destacam, principalmente a frutose, processada em forma de xarope^{24,25,41,42,43,44}, assim como as gorduras industrializadas provenientes de grãos vegetais e ricas em ácido graxo linoleico, do tipo ômega-6, refinadas e parcialmente modificadas pela hidrogenação, que assumem a isomeria *trans*^{7,12,28,45}. Processadas industrialmente, essas moléculas sofrem mudanças químicas estruturais, passando a agir como antígenos quando metabolizadas endogenamente, por não serem reconhecidas pelo organismo humano⁷.

Hipótese do LDL-oxidado como causa da doença cardíaca

Segundo DiNicolantonio *et al.* (2016)⁴⁶, a fração lipoproteica LDL tem sido muito mal interpretada, exigindo esclarecimento. Na década de 1980, a hipótese da oxidação do LDL ganhou força, após a observação que sua forma nativa e não oxidada não estimulava a formação de células de espuma. Nesse caso, o LDL precisa primeiramente oxidar para depois desenvolver a aterosclerose. Posteriormente, descobriu-se que o LDL-oxidado causa efeitos tóxicos diretamente nas células. Além de recrutar monócitos, esse processo promove a diapedese na membrana subendotelial, assim como sua diferenciação em

macrófagos⁷ (Figura 1). Níveis mais elevados de LDL-oxidado, por sua vez, foram observados em pacientes com síndrome metabólica²⁰ e doença cardíaca, em comparação a pacientes normais, sendo um indicador de risco elevado dessas doenças⁷. O LDL-oxidado também é bastante observado em lesões ateroscleróticas, a tal ponto que pacientes com aterosclerose carotídea progressiva apresentam mais anticorpos em relação a indivíduos sem a mesma progressão. Existem, portanto, fortes evidências de que o LDL-oxidado tem um papel fundamental na formação da aterosclerose⁷.

Nesse contexto, a fração LDL injuriante corresponde apenas a pequenas e densas partículas LDL, mais suscetíveis à oxidação e com ação pró-inflamatórias⁴⁷, pró-aterogênicas^{48,49,50} e pró-trombóticas^{25,51,52,53,54}. Partículas de LDL pequenas, densas e oxidadas são fortemente associadas à diminuição da elasticidade arterial²⁰, aumentando a possibilidade de doenças cardiovasculares⁵⁵. São mais aterogênicas, pois sua glicação e oxidação não permitem sua recaptação e reciclagem pelo fígado⁵⁶.

Em estudo, Austin *et al.* (1988)⁵⁷ identificaram que pacientes com alto níveis de LDL pequenas e densas apresentam um risco triplicado de doença cardíaca, quando comparados a indivíduos com níveis altos de LDL grandes e flutuantes, independentemente da idade, sexo e peso⁵⁷. Frações LDL grandes e flutuantes são menos suscetíveis à oxidação⁵⁸.

Essa hipótese tem conquistado relevância científica, principalmente após a forte associação encontrada entre o LDL-oxidado circulante e os diferentes estágios da aterosclerose, assim como na doença arterial periférica, nas síndromes coronárias agudas e no infarto cerebral isquêmico⁵⁵. Por serem resistentes à oxidação, as partículas de LDL grandes e flutuantes, por outro lado, têm ação antiaterogênicas⁵⁸. Vários estudos têm comprovado o valor preditivo do LDL-oxidado circulante na ocorrência de eventos cardíacos recorrentes em pacientes com doença cardiovascular⁵⁹, incluindo indivíduos com nível plasmático de LDL ideal, ou seja, inferior a 100 mg/dL⁵⁵.

O conceito que defende que a gordura ou o colesterol, ingeridos na dieta, se depositam lentamente nas paredes das artérias e causam seu bloqueio, portanto, é errôneo. Placas ateromatosas contêm lipídios, mas não são compostas de gordura obtida diretamente da dieta. A fração LDL é produzida, em sua maioria, no fígado, podendo se infiltrar no endotélio vascular e dar início a uma resposta inflamatória complexa, especialmente em áreas de tensão hemodinâmica⁶⁰. Com isso, a abordagem que sugere que artérias devem ser desobstruídas é limitada, sendo questionada por diversos ensaios clínicos randomizados. Esses estudos comprovam que o implante de *stent* em lesões estáveis obstrutivas significativas não evita o infarto do miocárdio e muito menos reduz o nível de mortalidade⁶¹. A maioria dos eventos cardíacos ocorre em locais com menos de 70% de obstrução coronária, que não geram isquemia no

teste de esteira⁶⁰. Os *stents*, portanto, podem ser considerados, conforme expressão inglesa usada por Malhotra (2014)⁶¹, um “*elephant in the room*”, ou seja, “todos sabem que não funcionam, mas esse fato está sendo ignorado”⁶¹.

Pesquisadores, como Seneff (2016)⁵⁶ e Kendrick (2016)⁶², reforçam que as placas ateromatosas se acumulam apenas nas artérias, principalmente as que suprem o coração, e não em veias⁵⁶, com apenas duas exceções⁶². Essa teoria discute e defende a forte relação existente entre o estresse biomecânico e a aterosclerose^{60,63}. As artérias transportam sangue sob alta pressão, causando a deterioração de suas paredes³³ e a redução da sua distensibilidade. Isso gera um aumento da pressão e, consequentemente, da resistência no interior do vaso³². O estresse gerado produz mais ácido lático, que reduz o pH fisiológico. A acidose resultante propicia maior oxidação da fração LDL⁶³.

Veias e artérias apresentam as mesmas estruturas básicas, sendo abastecidas com as mesmas substâncias existentes no sangue, como no caso dos níveis de colesterol LDL. Então, por que LDL não é absorvido nas paredes das veias e não causam placas nas mesmas? Esse é um fato que não pode ser explicado pela hipótese de que as placas aterogênicas se formam de acordo com os níveis de colesterol. A resposta é simples, pois nas veias a pressão é muito mais baixa e o fluxo sanguíneo é menos turbulento e, com isso, o endotélio sofre menos estresse biomecânico. De fato, os principais locais onde se formam as placas são nas artérias e no coração, respectivamente nas bifurcações e coronárias, onde ocorre compressão constante. Nos locais em que existe fluxo turbulento e sob pressão, o vaso, portanto, estará em constante estresse físico, tornando o endotélio mais suscetível ao adocimento e à formação de coágulos. Tanto que as placas não se formam nos pulmões, onde a pressão é bem menor do que nas artérias do restante do corpo. Conforme mencionado, existem duas exceções de ocorrência de coágulos em veias: 1) nas veias pulmonares, quando existe hipertensão pulmonar; e 2) nas pontes de safena, pois elas foram transferidas da perna para agirem como artérias na revascularização do coração⁶².

Estresse oxidativo e a peroxidação lipídica

Mitocôndrias são fundamentais para o fornecimento de energia celular em forma de ATP, por meio da fosforilação oxidativa. Também atuam substancialmente na regulação de muitas funções metabólicas celulares, incluindo oxidação de ácidos graxos, defesa antioxidante e via de apoptose. A função mitocondrial é comumente observada em muitos tipos de doenças inflamatórias crônicas. É provável que sua disfunção, sob condições patológicas, seja promovida pelo aumento do estresse oxidativo, capaz de estimular modificações pós-traducionais de proteínas e lipídios mitocondriais e/ou danos oxidativos ao DNA^{26,64,65}.

É bem estabelecido que radicais livres são produzidos por mitocôndrias sob condições de estresse

oxidativo, incluindo as espécies reativas ao oxigênio (ROS, do inglês: *reactive oxygen species*) e/ou espécies reativas ao nitrogênio (RNS, do inglês: *reactive nitrogen species*), que apresentam, respectivamente, oxigênio e nitrogênio funcionalmente reativos. Em contrapartida, as células contêm enzimas e antioxidantes responsáveis pela proteção contra os radicais livres e consequente manutenção do equilíbrio homeostático. Sob eventual desequilíbrio, porém, a combinação de ROS e RNS produz muitos metabólitos oxidantes potentes, causadores de inativação e disfunção mitocondrial, seguidas por morte celular, lesão tecidual, danos aos órgãos e desenvolvimento e progressão de muitas condições patológicas inflamatórias²⁶, incluindo câncer⁶⁶.

Importantes componentes da membrana celular, os lipídios exercem um papel essencial na manutenção e integridade estrutural das células⁶⁷. Seus ácidos graxos são componentes-chave, responsáveis por sua estrutura e alterações fosfolipídicas. A proporção dos diferentes ácidos graxos obtidos na dieta afeta diretamente a composição e fluidez da membrana celular, influenciando as modificações e respostas celulares aos sinais oxidativos e inflamatórios. Um exemplo clássico é o excesso de tecido adiposo, considerado um foco inflamatório devido à liberação de hormônios que estimulam o desencadeamento de mediadores pró-inflamatórios na corrente sanguínea¹².

Os lipídios da membrana celular são suscetíveis à peroxidação lipídica, que é a degradação oxidativa dos ácidos graxos, induzida pelo estresse oxidativo. É um processo redox, no qual os radicais livres “roubam” elétrons dos lipídios, gerando metabólitos corrosivos, capazes de provocar sérias alterações nas propriedades das membranas celulares e posterior lesão celular^{66,67}. Esses metabólitos estimulam a produção dos mediadores ICAM-1, VCAM-1 e E-selectinas na superfície das células, que levam à diapedese dos leucócitos e produção das citocinas TNF- α e IL-6, responsáveis pelo dano tecidual proteico local¹² e do DNA, causando oscilações homeostáticas e prováveis doenças^{66,67}. Os níveis de compostos resultantes da peroxidação lipídica no soro são úteis, servindo, inclusive, como biomarcadores no diagnóstico não invasivo de doenças neurodegenerativas^{26,64,65}.

A peroxidação lipídica normalmente oxida e afeta os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA's) de cadeia longa. Por apresentarem mais de uma ligação dupla entre seus átomos, eles são mais instáveis e vulneráveis^{66,67,68}. Entre os PUFA's, é possível destacar o ácido linoleico (C18:2 ω -6) e o ácido araquidônico (C20:4 ω -6)⁶⁷. Mais estáveis, os ácidos graxos saturados, por sua vez, não têm ligações duplas, a exemplo do ácido oleico (C18:1 ω -9), mais estável do que o linoleico (C18:2 ω -6)⁶⁹.

A instabilidade desses óleos, no entanto, os deixa predispostos à rancificação oxidativa durante os processos industriais e culinários, com possível formação de moléculas tóxicas indesejáveis antes da ingestão⁷⁰. Isso resulta em diversos problemas de

saúde, e eventual agravamento⁶⁸, uma vez que essas moléculas se acoplam ao LDL, causando oxidação⁷¹ e favorecimento de reações inflamatórias e autoimunes^{4,7}.

A resposta autoimune é bem documentada por anticorpos contra a LDL e outros antígenos de aterosclerose, encontrados em pacientes e modelos animais⁴. Biomarcadores plasmáticos da peroxidação lipídica permitem avaliar a probabilidade de ocorrência de doenças neurológicas, como Alzheimer⁶⁴, Parkinson, Huntington, demência, entre outras^{26,65}.

Quando os óleos de cozinha, ricos em ácidos graxos poli-insaturados (PUFA's), são expostos a alta temperatura ($\cong 180^{\circ}\text{C}$) sofrem degradação, produzindo subprodutos como ácidos graxos livres, componentes secundários de oxidação e compostos polares potencialmente citotóxicos e genotóxicos. Essas substâncias causam efeitos adversos à saúde, a exemplo de efeitos pró-inflamatórios, desenvolvimento e perpetuação da aterosclerose com sequelas cardiovasculares^{69,72}, propriedades mutagênicas e carcinogênicas⁷³, ações neurotóxicas, teratogênicas e gastropalógicas⁹. Produtos secundários da peroxidação lipídica são uma questão relevante de saúde pública, considerando a inúmeras evidências sobre seus efeitos toxicológicos, principalmente, quando o óleo é reutilizado ou reaquecido⁷⁴. Estáveis, os ácidos graxos saturados não produzem os mesmos níveis de toxinas durante o processo de fritura sendo, portanto, mais seguros para a saúde⁹.

Um importante indicador da estabilidade térmica dos óleos e, conseqüentemente, da formação dos aldeídos e peróxidos^{45,75} é o "ponto de fumaça". Trata-se da temperatura em que o óleo começa a esfumaçar continuamente, semelhante a uma fumaça azulada. Essa fumaça indica a decomposição química da gordura em glicerol e ácidos graxos livres⁶⁹. Decomposto em acroleína (2-propenal)⁹, o glicerol é característico da fumaça azulada, que indica o ponto de instabilidade térmica do óleo ou gordura em teste⁶⁹. Considera-se a acroleína uma substância potencialmente tóxica, com capacidade de comprometer o sistema nervoso⁶⁵, a fertilidade e de causar câncer^{9,73}.

A Figura 2 apresenta a estabilidade comparativa – medida pela produção de aldeídos indesejáveis – de diferentes óleos e gorduras submetidos a diversas temperaturas de aquecimento, nos mais variados períodos de tempos, conforme publicado previamente por Mendick (2015)⁷⁵ e Eenfeldt (2018)⁴⁵. A melhor estabilidade segue a seguinte ordem: óleo de coco>manteiga>azeite de oliva>óleo de milho>óleo de girassol^{45,75}.

O teste de óleos realizado por De Alzaa *et al.* (2018)⁶⁹ indica que o azeite de oliva extravirgem, seguido pelo óleo de coco, óleo de abacate e óleos de sementes, com alto teor de ácido oleico (ω -9), é o mais estável, com produção de baixos níveis de compostos polares, possivelmente devido à presença de antioxidantes naturais em sua composição, como os

polifenóis⁶⁹.

Óleos refinados de sementes, como o de canola, uva, girassol e farelo de arroz, por outro lado, apresentaram menor estabilidade à oxidação devido ao maior conteúdo de ácidos graxos PUFA's, como o ácido linoleico (ω -6), além de possuírem níveis mais baixos de antioxidantes naturais. Quando aquecidos, esses óleos se degradam com facilidade, apresentando níveis mais altos de subprodutos oxidativos⁶⁹, com formação de metabólitos em forma de dienos conjugados, como os aldeídos tóxicos^{72,73,74}. Quando presentes no organismo, essas substâncias se ligam covalentemente à apolipoproteína B (Apo-B), alterando sua estrutura para criar o LDL-oxidado^{4,7,9,71}. A Apo-B é a principal proteína funcional para o transporte de colesterol para as células periféricas⁷⁶.

A LDL-oxidada é um marcador do estresse oxidativo^{4,20}. Sua concentração elevada no soro sanguíneo é associada à obesidade, dislipidemia e resistência insulínica, sendo amplamente aceito como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁷⁷. Em baixas concentrações, a LDL-oxidada se torna um sinal para a ativação do metabolismo celular antioxidante, como da enzima hemeoxigenase e da glutatona. Caso a capacidade antioxidante das células esteja disfuncional, como na síndrome metabólica, esses componentes ajudam a promover a cascata oxidativa, que eventualmente causará danos e a apoptose celular^{4,20}.

A LDL-oxidada contribui para a aterosclerose, pois sua invasão causa destruição do endotélio vascular (Figura 1). Em excesso, esses danos podem provocar dislipidemia, obesidade, hiperglicemia, resistência insulínica, aterosclerose, disfunção vascular, risco aumentado para doenças cardiovasculares e outras comorbidades comumente associadas à síndrome metabólica^{4,20}. Em uma meta-análise de 12 estudos observacionais, Gao *et al.* (2017)⁷⁸ identificaram que o aumento do LDL-oxidada circulante está associado a um risco 79% maior de doença cardiovascular aterosclerótica⁷⁸.

Os antioxidantes naturais podem melhorar alguns desses fatores de risco cardiovasculares, como a obesidade, dislipidemia e resistência insulínica⁷⁷. Estudos têm demonstrado que os antioxidantes naturais, como os flavonoides e polifenóis, são capazes de bloquear a formação dos ROS e/ou RNS, inibindo o estresse oxidativo e as inflamações, possibilitando a performance das membranas e a melhoria das patologias decorrentes^{3,26}.

Segundo Carnevale *et al.* (2019)⁷⁹, o consumo de azeite de oliva extravirgem – atribuído à presença de polifenóis antioxidantes – diminui significativamente os marcadores do estresse oxidativo, como os dienos conjugados, a LDL-oxidada e a Apo-B no soro, na fase pós-prandial. Os pesquisadores também destacam seu potencial efeito na mitigação das inflamações sistêmicas que ocorrem na fase pós-prandial, com efeitos benéficos na prevenção cardiovascular⁷⁹.

Ômega-6, inflamatório, Ômega-3, anti-inflamatório

Poli-insaturado de cadeia longa (C18:2), do tipo ômega-6 (ω -6), o ácido graxo linoleico é a principal gordura encontrada nos óleos vegetais hidrogenados industrializados e refinados, provenientes de grãos/sementes (soja, milho, girassol, canola/colza, algodão e outros). Essa substância não deve ser confundida com o ácido α -linolênico (C18:3), ômega-3 (ω -3), encontrado em alimentos de origem animal (cujas espécies são criados soltas e alimentadas com pastagens naturais), em nozes, azeite de oliva extravirgem de extração à frio (puro), peixes de alto mar que se alimentam de plânctons e também em diversos vegetais saudáveis^{7,80}.

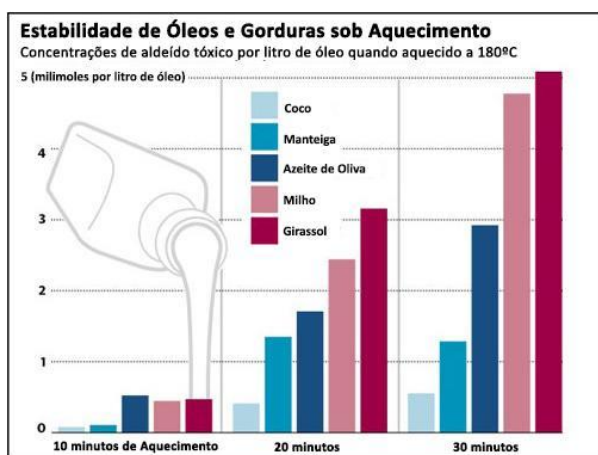


Figura 2. Estabilidade térmica comparativa medida pela produção de aldeídos tóxicos (milimoles/litro) entre diferentes óleos e gorduras, submetidos ao aquecimento à 180°C por diferentes tempos (10, 20 e 30 min.). A melhor estabilidade térmica está na seguinte ordem: óleo de coco > manteiga > azeite de oliva > óleo de milho > óleo de girassol, conforme publicado por Mendick (2015)⁷⁵ e Eenfeldt (2015)⁴⁵.

Os ácidos graxos linoleico (ω -6) e α -linolênico (ω -3) são metabolicamente e funcionalmente distintos. O primeiro favorece o aumento da obesidade e o segundo sua redução⁶. Está bem estabelecido que o ácido linoleico (ω -6) tem ação pró-inflamatória e trombogênica, enquanto que o ácido α -linolênico (ω -3) age como anti-inflamatório e antitrombótico^{8,19,81,82}. A Figura 3 apresenta um compilado das diferentes ações bioquímicas, fisiológicas e funcionais entre estes dois ácidos graxos.

O ácido graxo linoleico (ω -6) é metabolicamente convertido em ácido araquidônico (C20:4 ω -6) e este, por sua vez, promove o aumento na expressão das enzimas COX1 COX2 na aorta, se transformando no metabólico denominado ácido eicosadienoico (20:2 ω -6). Altamente oxidativo e pró-inflamatório, o ácido eicosanoico ativa citocinas, quimiocinas, NF- κ B e moléculas de adesão, promovendo a inflamação de baixo grau, estresse oxidativo, disfunção endotelial e, consequentemente, a aterosclerose^{3,8,19}. O ácido araquidônico também é precursor das prostaglandinas E2 e F2- α , que estimulam a proliferação do tecido adiposo branco e evitam a formação do tecido adiposo marrom. O tecido adiposo branco é considerado

prejudicial, pois induz a um acúmulo maior gordura, enquanto o tecido adiposo marrom é considerado bom, já que aumenta a termogênese e a queima de gordura por meio da liberação de calor⁶. Altas concentrações de ω -6 no sangue foram associadas a um risco aumentado de ganho de peso^{25,83}, baixa qualidade das funções cognitivas em crianças epiléticas⁸⁴ e maior gravidade da função pulmonar em crianças com asma causada pela poluição ambiental particulada, devido à sua capacidade de elevar a quantidade de neutrófilos circulantes e induzir a inflamação sistêmica⁸⁵.

O ácido α -linolênico (ω -3), por sua vez, é metabolizado em ácido eicosapentaenoico (EPA) e em ácido docosahexaenoico (DHA), após uma reação enzimática endógena. O EPA e o DHA possuem habilidades antioxidantes, agindo como anti-inflamatórios e antitrombóticos. Não são, portanto, precursores dos perigosos metabólitos oxidativos assim como o ácido linoleico⁸. O EPA apresenta ação anti-inflamatória, por meio da produção das prostaglandinas E3. Seus principais benefícios estão relacionados à saúde cardiovascular e na melhora dos problemas circulatórios. O DHA é um ótimo alimento para o cérebro, exercendo um importante papel na melhora dos processos cognitivos, no funcionamento dos neurônios, como neuroprotetor e estímulo à memória¹⁹. Os ω -3 EPA e DHA diminuem o tecido adiposo e produzem mediadores lipídicos, como as resolvinas, protectinas e maresinas, que são neuroprotetores. Também têm ação anti-inflamatória⁸⁶ e estimulam a queima metabólica das gorduras e a biogênese mitocondrial⁸⁷. O ácido graxo α -linolênico (ω -3) age como inibidor da ação da enzima COX2 e das lipogenases, com efetiva ação anti-inflamatória^{8,19}. Suas altas concentrações foram associadas ao menor risco de ganho de peso⁸³ e à diminuição da morbidade asmática pediátrica causada pela poluição ambiental⁸⁵. Além disso, pacientes que sofreram morte cardíaca súbita apresentaram mais ácido graxo linoleico (ω -6) e menos ácido graxo α -linolênico (ω -3) em suas coronárias⁸⁸, oferecendo evidências convincentes de que o ω -3 protege contra⁸⁹, enquanto o ω -6 favorece a doença cardíaca⁷.

Segundo Endo & Arita (2016)⁹⁰, o EPA e o DHA são considerados cardioprotetores, pois melhoram o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática ou infarto do miocárdio recente. Por isso, o consumo de ω -3 é recomendado pelas diretrizes internacionais para a prevenção de doenças cardiovasculares. Ao que tudo indica, sua ação favorece a fluidez da membrana; a formação de microdomínios lipídicos; a sinalização através das membranas; a modulação das funções dos canais de íons da membrana, com o intuito de evitar arritmias letais; além de impedir a conversão do ácido araquidônico nos pró-inflamatórios eicosanóides, servindo como substrato alternativo para as ciclooxygenases e lipoxigenases e inibindo a produção de metabólitos potentes indesejáveis⁹⁰.

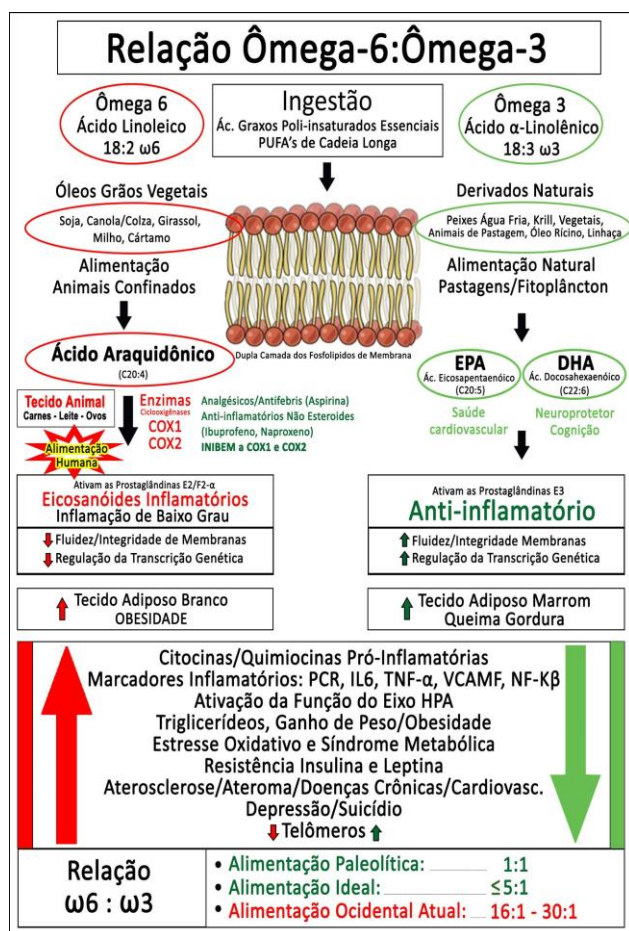


Figura 3. Metabolismo e relação entre os ácidos graxos ômega-6 e ômega-3. O ômega-6, presente em óleos vegetais que são industrializados a partir de grãos/sementes oleaginosas, é metabolizado em ácido graxo araquidônico e depois em eicosanóides, pela ação das enzimas COX1 e COX2. Os eicosanóides causam diversas ações e consequências inflamatórias. O ômega-3 (ω-3), presente em alguns alimentos naturais, gera o EPA e o DHA que apresentam ação anti-inflamatória. Animais e aves alimentados com rações ricas em ácido graxo linoleico (ω-6) irão formar membranas celulares ricas em ácido graxo araquidônico, o precursor dos eicosanóides, sendo que os alimentos obtidos (carne, leite, ovos e derivados) poderão agir como potenciais pró-inflamatórios no organismo humano. Os alimentos ricos em ω-3, por sua vez, tendem a apresentar efeito contrário, devido à sua ação anti-inflamatória, ajudando na homeostase do organismo. Na era paleolítica a relação entre ω-6:ω-3 era de ≈1:1 e atualmente varia entre 16:1 a 30:1, causando desequilíbrio orgânico. A ingestão ideal deve ser ≤5:1, para alcançar a melhor estabilidade orgânica e evitar as inflamações de baixo grau. Adaptado conforme Rickers & Haas (2017)³, Simopoulos & DiNicolantonio (2016)⁶, DiNicolantonio & O'Keefe (2018)⁸ e Husted & Bouzinova (2016)¹⁹.

Sinais característicos da inflamação – como rubor e inchaço nas áreas do corpo – ocorrem, geralmente, devido à liberação dos eicosanóides e citocinas, assim que o ácido graxo linoleico (ω-6) é metabolizado pelas COX1 e COX2. O princípio de ação dos analgésicos e redutores de febre, como a aspirina, é a inibição da ação da COX1, evitando a quebra da molécula de ω-6 para o ácido araquidônico (C20:4ω-6) e, posteriormente, para eicosanoide (C20). Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides – como o ibuprofeno e naproxeno, analgésicos mais populares com venda sem receita médica –, por sua vez, agem por inibição

da COX1 e COX2, indicando o quanto os metabólitos do ácido graxo linoleico (ω-6) são potentes e pró-inflamatórios⁸.

Por isso, ao invés do uso de drogas analgésicas, antifebris e anti-inflamatórios não esteroides, capazes de inibir a COX1 e a COX2 e a formação de eicosanóides inflamatórios, a opção mais saudável é consumir uma quantidade maior de ω-3 (ou em suas formas EPA e DHA), que terão efeito semelhante, ou seja, prevenir as inflamações crônicas de baixo grau. Sabe-se que a suplementação com óleo de peixe inibe as citocinas inflamatórias TNF-α, IL-1-β, os eicosanóides e os agentes pró-agregadores, como tromboxano-2 e prostaglandina E2⁸. Conforme estudo clínico duplo-cego randomizado, realizado por Bays *et al.* (2013)⁹¹, pacientes hipertrigliceridêmicos que receberam ω-3 marinhos (4g/dia) apresentaram diminuição da LDL-oxidada e dos níveis de PCR⁹¹. Além disso, a suplementação de DHA (3g/dia) foi capaz de reduzir os marcadores inflamatórios IL-6, PCR e o fator estimulador de colônias de monócitos e granulócitos, em homens com hipertrigliceridemia, após três meses de uso⁹¹.

Também existem evidências comprovando que, devido seus efeitos anti-inflamatórios⁹², tanto o DHA quanto o EPA são benéficos na prevenção e no tratamento da depressão¹⁹. Uma correlação positiva entre a dieta ω-3 e o menor grau dos distúrbios de depressão⁹³, baixo humor e ansiedade, em crianças e adolescentes foi estabelecida em estudos sobre o tema⁹⁴. O aumento de quadros inflamatórios é comumente observado em pacientes depressivos⁹⁵, indicando uma relação entre dieta pró-inflamatória e risco aumentado de depressão. Nesse caso, a adoção de uma dieta anti-inflamatória pode ser considerada eficaz na prevenção e no tratamento dos sintomas associados à doença⁹⁶.

Na proporção ideal, o consumo equilibrado entre os ácidos graxos essenciais ω-6 e ω-3, portanto, é determinante para a constituição, estabilidade e homeostase dos fosfolipídios de membranas^{5,6,8,19}, conforme será apresentado adiante.

O ácido graxo linoleico (ω-6) é bastante vulnerável e suscetível à oxidação. Os metabólitos resultantes desse processo são os mais comumente encontrados nas partículas de LDL-oxidada^{7,71}. Essa fração lipoproteica oxidada não é reconhecida pelos receptores-LDL no fígado, mas sim pelos receptores dos macrófagos, causando infiltração dessas células de defesa no subendotélio, subsequente formação das clássicas células espumosas e possível formação aterosclerótica^{7,71}, conforme ilustradas na Figura 1. Os metabólitos de ω-6 oxidado podem causar efeitos tóxicos diretamente no endotélio, a exemplo de inflamações, produção de ROS e moléculas de adesão que provocam ativação endotelial e aumento da permeabilidade, possibilitando uma maior entrada de lipoproteínas para o interior subendotelial. A exposição do ácido linoleico oxidado ao endotélio, portanto, aumenta a transferência de LDL, considerada uma

etapa fundamental no processo aterosclerótico⁷. Os metabólitos do ácido linoleico (ω -6) oxidado envolvem os ácidos 9- e 13-hidroxi-octadecadienoico (9+13 HODE), indicadores do estresse oxidativo; e fortes marcadores inflamatórios⁹⁷, encontrados em tecido cardíaco de infartados⁹⁸. O aumento do 9-HODE começa entre 40 e 50 anos de idade, antes das manifestações clínicas da aterosclerose⁷¹, podendo ser úteis para sua predição.

As células imunes, por sua vez, são capazes de reconhecer os subprodutos eicosanoides do metabolismo do ácido linoleico (ω -6). Também podem recrutar monócitos e neutrófilos para a lesão aterosclerótica, sendo esse processo um sinal de alerta, pois ativa as células imunes inatas envolvidas na formação da aterosclerose. Desde a década de 1960, reconhece-se o ácido linoleico (ω -6) como a mais abundante substância gordurosa presente nas placas ateroscleróticas, enquanto o ácido graxo oleico (ω -9) – disponível no azeite de oliva e na gordura animal – não se encontra nessas placas, mesmo em estado oxidado⁷. Na fase pós-prandial, o azeite de oliva extravirgem diminui o LDL-oxidado no soro, mitigando o estresse oxidativo e as inflamações sistêmicas. Exerce um efeito benéfico contra as doenças cardiovasculares⁷⁹, podendo diminuir alguns dos seus fatores de risco⁷⁷.

Um eventual consumo excessivo de ω -6 eleva a quantidade de lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL), ampliando a possibilidade de oxidação dessas partículas de colesterol e contribuindo para o maior risco cardiovascular^{7,25}. Por se tratar de uma importante fonte de luteína e zeaxantina, dois potentes antioxidantes, o ovo pode reduzir a oxidação das partículas de LDL e aumentar seu tamanho, tornando-as menos aterogênicas⁵⁸. O ácido graxo poli-insaturado linoleico (ω -6), portanto, é mais obesogênico, causando maior desequilíbrio metabólico do que os ácidos graxos saturados⁵. Isso porque o linoleico (ω -6), presente nos óleos vegetais poli-insaturados refinados, se incorpora quimicamente a todas as frações lipoproteicas sanguíneas, como LDL, VLDL e HDL, aumentando sua suscetibilidade à oxidação, ativação dos macrófagos e formação das células de espuma⁷.

Evolução tecnológica alimentar e suas consequências

Nos últimos 100 anos, grandes mudanças ocorreram na alimentação humana, decorrentes dos avanços tecnológicos e agrícolas, que resultaram em uma produção em larga escala de óleos vegetais ricos em ácidos graxos ω -6. Desde os primórdios da civilização humana, os animais de pastagem consomem grama, rica em ω -3. Recentemente, porém, essa tradição foi substituída por rações compostas por grãos (milho, soja, colza e outros), ricas em ω -6. Após ingestão, os ω -6 são metabolizados em ácido araquidônico (C20:4 ω -6), passando a compor as membranas animais e seus derivados, como carne, ovos e leite⁶. Encontrados nesses alimentos, os ácidos araquidônicos, quando metabolizados pelo organismo

humano, são facilmente transformados em eicosanoides pró-inflamatórios^{6,7,19}.

O desequilíbrio de ácidos graxos ω -6 e ω -3 no organismo é, portanto, um fenômeno relativamente novo, que não faz parte da evolução humana. Tradicionalmente, a dieta sempre foi composta por quantidades semelhantes de ácidos graxos ω -6 e ω -3⁶. Calcula-se que, no começo do século passado, fosse correspondente a 1:1⁸¹, até alcançar a atual proporção entre 16:1 a 30:1^{6,81}. Como consequência, as concentrações de EPA e DHA nas membranas teciduais registraram uma redução drástica, pois passaram a ser substituídas pelo ácido linoleico (ω -6)⁸¹. Conhecido por suas propriedades inflamatórias, o ω -6 é um dos responsáveis pelo aumento do tecido adiposo branco e das inflamações crônicas, características da obesidade⁶, facilitando o surgimento de comorbidades, como hiperinsulinemia, resistência insulínica, diabetes⁸², redução da função mitocondrial, inflamações, esteatose hepática, síndrome metabólica, câncer^{6,46,99}, asma^{85,100}, doença arterial coronariana⁷ e outros distúrbios cardiovasculares^{81,101}, a exemplo de aterosclerose e hipertensão, além de doenças inflamatórias alérgicas³⁶ e déficits mentais, doenças psiquiátricas e neurológicas, como Alzheimer, Parkinson, autismo, depressão e esquizofrenia¹⁰².

Ácidos α -linolênicos (ω -3) e oleicos (ω -9) – e seus polifenóis encontrados nas nozes, no azeite de oliva extravirgem, nos peixes gordos de alto mar e nos vegetais –, por sua vez, têm ação supressora nas inflamações crônicas de baixo grau⁸⁰, protegendo contra inúmeras doenças crônicas, como dislipidemia, diabetes, artrite reumatoide, obesidade, aterosclerose, insuficiência cardiovascular e trombose coronariana^{7,101} e diminuindo o risco de colites ulcerosa²⁸. Além disso, dados do *The Framingham Heart Study* (Estudo Cardíaco de Framingham) associam um índice maior de ω -3 à redução do risco de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em idosos com idade média de 66 anos⁸⁹.

Os ácidos graxos agem diretamente no sistema nervoso central (SNC), influenciando a sensibilidade à insulina³, leptina e ingestão de alimentos³⁰. As dietas ricas em ω -6 aumentam o risco de resistência insulínica, à leptina, além de diabetes e obesidade, segundo dados de pesquisas experimentais em roedores e em humanos. Abordagens nutricionais com ω -3 invertem a desregulação desse sistema, melhoram a sensibilidade à insulina e à leptina e controlam o acúmulo de gordura corporal⁶. A relação equilibrada entre ω -6 e ω -3, portanto, é necessária para o bom desenvolvimento humano durante o período de gravidez e lactação, assim como na prevenção e manejo de doenças crônicas. Considera-se, atualmente, que a relação ideal do consumo de ω -6: ω -3 deva ser equivalente entre 2:1 e 5:1^{3,6}, visando evitar o desequilíbrio e comprometimento da homeostase das membranas^{3,6}.

A mudança significativa no consumo de ω -6: ω -3 ocorreu durante o século XX, decorrente da

proliferação do consumo de óleos vegetais, ricos em ácido graxo poli-insaturado linoleico (ω -6), como os óleos de soja, canola/colza, girassol e milho. Houve, com isso, uma drástica redução do uso de gorduras ricas em ácido graxo α -linolênico (ω -3), como manteiga e gordura animal⁸¹. Nos últimos 50 anos, somente nos Estados Unidos, o acúmulo de ω -6 nos tecidos adiposos subcutâneos resultou no aumento de 9,1%, registrados em 1959, para 21,5% em 2008, representando um aumento de 136%¹⁰⁰. Um dos maiores responsáveis por esse aumento alarmante é o óleo de soja – composto por 50 a 60% de ω -6¹⁰⁰ –, atualmente o tipo mais consumido de óleo vegetal⁸¹. Seu consumo elevado é diretamente associado à disrupção de genes de codificação da ocitocina no hipotálamo⁹⁹.

São vários os motivos que ocasionaram o consumo demasiado de óleo de soja. Entre eles, é possível destacar o aumento da demanda de farelo de soja, como fonte proteica para animais. Isso fez com que o óleo se tornasse um subproduto de baixo custo, sendo introduzido na dieta humana⁸¹. Com base em dados de Blasbalg *et al.* (2011)⁸¹, Hibbeln *et al.* (2003)¹⁰³ e Shahbandeh (2020)¹⁰⁴, a Figura 4 apresenta um gráfico da evolução do consumo *per capita* de óleos vegetais nos Estados Unidos, referente aos últimos 120 anos, com a estimativa de alcançar o volume de ≈ 40 litros/*per capita* em 2020¹⁰⁴. Interessante notar que até meados do século passado o consumo deste produto era irrelevante¹⁰³.

Como o ácido graxo linoleico (ω -6) não pode ser sintetizado pelo organismo, seus níveis de concentração nos tecidos se torna um indicador confiável de seu grau de ingestão. Sua meia-vida é de aproximadamente dois anos no tecido adiposo¹⁰⁰. O fato de ser comumente encontrado em níveis elevados em infartados faz com que seja, direta e exclusivamente, associado ao seu consumo em excesso. Essa constatação indica que os pacientes fazem um consumo maior, em relação a indivíduos saudáveis⁷.

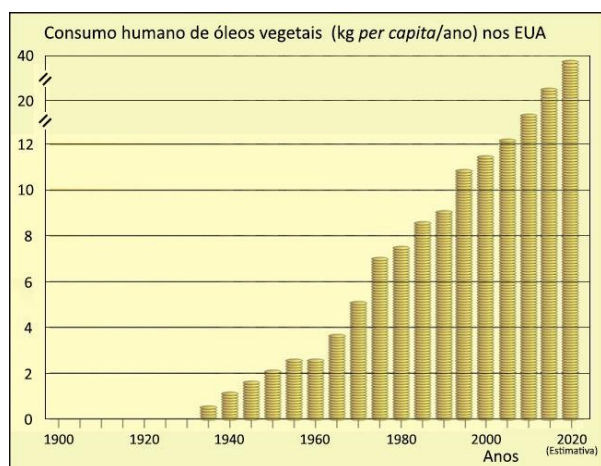


Figura 4. Consumo humano de óleos vegetais hidrogenados, nos últimos 120 anos (kg *per capita*/ano, EUA). O consumo em escala comercial iniciou $\approx$ em 1940 e atualmente representa perto de 40 kg *per capita*/ano. A alta ingestão desses óleos é considerada um importante fator pró-inflamatório, sendo esses um dos alimentos

responsáveis pelo atual e crescente índice de doenças da modernidade, provocada pelas inflamações crônicas de baixo grau. Adaptado a partir de Blasbalg *et al.* (2011)⁸¹, Hibbeln *et al.* (2003)¹⁰³, e Shahbandeh (2020)¹⁰⁴.

A proporção elevada de ω -6 para ω -3 das dietas atuais, combinada com a síntese aumentada de IL-6, no tecido adiposo de uma população obesa e com sobrepeso, propaga ainda mais o comprometimento causado pela obesidade, com agravamento da inflamação crônica. Para inibir a via pré-patogênica, portanto, é essencial valorizar o consumo da proporção equilibrada de ω -6 para ω -3, equivalente a $\leq 5:1$ ^{3,6,8,19}. Esse é um dos principais meios de se obter e manter o organismo saudável. Substituir óleos de cozinha e valorizar o consumo de peixes, carnes e gorduras de animais de pastagem⁶ permitem alcançar a proporção ω -6/ ω -3 ideal na dieta, tratando-se, inclusive, de uma questão de saúde pública¹⁰⁵, com base na redução drástica dos quadros causados por inflamações crônicas⁸.

Ácidos graxos *cis* e *trans*

De acordo com a configuração geométrica molecular, os ácidos graxos são classificados em isômeros *cis* ou *trans* (Figura 5). O modelo dos ácidos graxos do tipo *cis* é comumente encontrado na natureza, em que os grupos de carbonos da cadeia molecular se posicionam no mesmo lado do plano espacial. É considerado o mais normal ou natural, em que o organismo humano está metabolicamente adaptado. Infelizmente, esses ácidos graxos naturais não são muito estáveis ao aquecimento e à outros processos industriais e por isso não são preferidos para serem utilizados nos alimentos industrializados, que por premissa, necessitam maior tempo de vida útil. Por sua vez, os ácidos graxos insaturados *trans*, contendo uma ou mais ligações duplas, estão configurados de tal forma que seus grupos de carbonos estão posicionados em lados opostos, no plano molecular geométrico¹² e por essa razão, são mais estáveis aos processos domésticos e industriais de aquecimento e durante a sua vida útil, permitindo por exemplo, vários aquecimentos.

Os ácidos graxos *trans* alimentares podem ser de duas fontes distintas: 1) naturais, produzidos através do metabolismo em um organismo vivo, via bio-hidrogenação de gorduras insaturadas, durante a fermentação bacteriana que ocorre na digestão ruminante, em alguns animais, ou 2) industrializados, os quais são modificados através de processos industriais, transformando gorduras e óleos com estrutura e ligações químicas diferenciadas e mais estáveis¹².

A transformação industrial da geometria *cis* para *trans* é feita a partir da hidrogenação catalítica parcial de óleos vegetais líquidos, contendo ácidos graxos poli-insaturados (com uma ou mais ligações duplas) (Figura 5), resultando em gorduras sólidas ou semissólidas, como as que compõem a margarina. Nos óleos vegetais originais, as duplas ligações têm

configuração *cis*. Na reação de hidrogenação parcial, porém, ocorre isomerização de parte das ligações *cis*, formando isômeros *trans*, que têm sido amplamente associados a resultados adversos à saúde, particularmente, aumentando os fatores e riscos de inflamação sistêmica e doenças cardiovasculares^{3,12}.

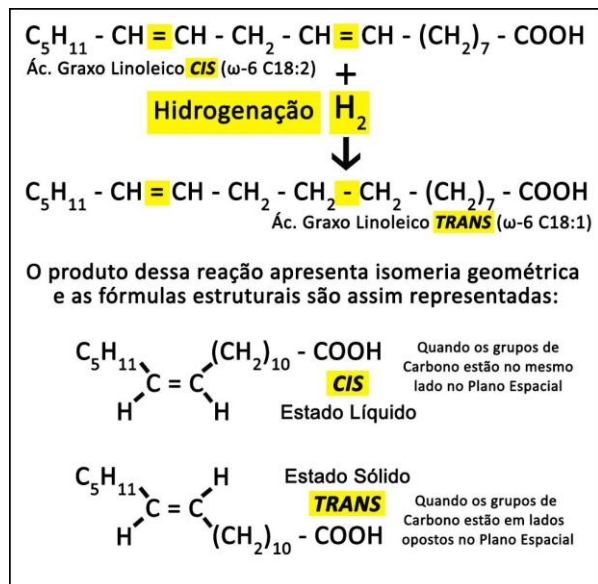


Figura 5. Desenho esquemático da hidrogenação parcial do ácido graxo linoleico (ω-6) e da transformação da isomeria óptica *CIS* (estado líquido), na ligação dupla entre os carbonos 9 e 10, para a isomeria óptica *TRANS* (estado sólido ou semissólido). Quando submetidas a um feixe de luz polarizada, a molécula no estado *CIS* desvia a luz para o lado direito (dextrógiro) e no estado *TRANS* para a esquerda (levógiro) do plano espacial. Essa simples mudança isométrica acarreta na potencialização pró-inflamatória da molécula *TRANS* ao organismo alimentado. Adaptado a partir de Nelson & Cox (2019)¹⁰⁸.

A Figura 5 mostra a fórmula molecular do ácido linoleico (C18:2ω-6), que é um ácido graxo de cadeia longa com duas insaturações, comumente presente em óleos e gorduras líquidas. Ao ser modificado para isômero *trans*, pela hidrogenação parcial (com a entrada de um hidrogênio junto a um carbono de ligação dupla), ele passa para apenas uma insaturação, tornando-se sólido ou semissólido em temperatura ambiente. Esse ponto de fusão intermediário dos ácidos graxos *trans* fornece características favoráveis aos alimentos, como textura, palatabilidade, saborização e maior estabilidade¹².

O desenvolvimento do processo de hidrogenação, no início do século XX, levou à introdução de quantidades crescentes de ácidos graxos parcialmente hidrogenados na dieta ocidental, principalmente devido ao seu baixo custo, à longa vida de prateleira e à adequação para fins comerciais. O Dr. Fred Kummerow foi um dos primeiros críticos contundentes das gorduras *trans*, desde 1957¹⁰⁶. Porém, seus efeitos prejudiciais à saúde passaram a ser melhor descritos apenas no início da década de 1990, quando Mensink & Katan (1990)¹⁰⁷ identificaram que as gorduras *trans* não apenas aumentam os níveis de LDL, mas também diminuem o HDL¹⁰⁷. Assim como o aumento das

diferentes citocinas pró-inflamatórias, esses efeitos começaram a ser extensivamente relatados a partir da década de 2000, com a realização de muitos estudos observacionais e experimentais¹².

A oferta das gorduras *trans* pela indústria alimentícia ganhou impulso a partir da década de 1980, época em que os fabricantes começaram a substituir a manteiga¹² por outro alimento. Recomendações de saúde da época – hoje comprovadamente errôneas – orientavam a população a reduzir a ingestão de gordura saturada e colesterol¹⁰.

Com o tempo, a evidência que associa as gorduras *trans* industrializadas a fatores de risco para doenças cardiovasculares se tornou bastante consistente. Em relação aos processos ou marcadores pró-inflamatórios, estudos em humanos normalmente mostram uma relação direta entre a maior ingestão de gorduras *trans* com maiores concentrações desses marcadores¹².

Amplamente consumidas, as gorduras *trans* industrializadas são encontradas em grande quantidade em formulações de margarinas, biscoitos, *snacks*, *fast foods*, mistura para bolos, pratos congelados, massas instantâneas, doces¹², sorvetes, chocolates, pipoca de micro-ondas, entre muitos outros alimentos, além de frituras oferecidas em serviços de alimentação e por vendedores ambulantes.

Os humanos não são capazes de produzir ácidos graxos *trans* e, portanto, os seus níveis plasmáticos e teciduais são indicativos de sua ingestão alimentar. Conforme vários estudos, quanto maior a ingestão desses *trans*, maior será o perfil lipídico sanguíneo alterado, com aumento dos níveis de triacilgliceróis, do colesterol LDL e diminuição dos níveis de colesterol HDL, aumento da razão “colesterol total/HDL”, tendência a um estado pró-inflamatório, disfunção endotelial e maior risco de doença coronariana. Essas condições são caracterizadas por maiores concentrações plasmáticas de TNF-α, IL-6 e PCR. Quando são realizadas comparações entre os efeitos das gorduras *trans* e os ácidos graxos saturados, os mesmos são significativos, mostrando que as *trans* apresentam maior tendência adversas do que as saturadas¹².

As gorduras *trans* industrializados também são associados ao aumento do risco de colites ulcerosa, em pacientes com doença inflamatória intestinal. A alta ingestão de ácidos graxos ω-3, por outro lado, diminui esse risco, pois evita a formação de prostaglandinas e dos leucotrienos pró-inflamatórios²⁸.

Estima-se que 10% a 25% do total de ácidos graxos *trans* consumidos na América do Norte sejam de fontes de ruminantes, sendo somente 5% a 6% provenientes de produtos lácteos e carnes. Esses números são superiores em alguns países europeus, como Dinamarca ou Alemanha. Os *trans* de óleos vegetais parcialmente hidrogenados, por sua vez, representam 30% a 50% da composição dos alimentos industrializados¹².

Os ácidos graxos *trans* provenientes de processo natural são formados por isomerases bacterianas,

capazes de converter as ligações duplas de gorduras poli-insaturadas, presentes nas plantas, para a configuração *trans* no estômago de animais ruminantes. Essa é sua segunda principal forma de consumo dietético, encontrada em pastagens de grama de gados e ovelhas. Carnes, leite e derivados lácteos (queijo e manteiga) desses animais concentram, portanto, ácidos graxos *trans* naturais, que representam cerca de 2% a 6% do teor total de gordura de sua composição¹².

Ao contrário das gorduras industrializadas, o tipo *trans* de ruminantes faz parte da dieta humana há séculos, sendo encontrado em carnes, ovos, leite e derivados. Embora nem sempre consistentes, evidências crescentes – obtidas em estudos realizados com humanos, animais e *in vitro* – têm ressaltado seus efeitos neutros e até benéficos na saúde cardiovascular, nos parâmetros metabólicos e nos marcadores inflamatórios¹².

Em 2015, a *Food and Drug Administration* (FDA)¹⁰⁹ passou a proibir a adição de gordura *trans* em produtos de consumo humano. A previsão é que, até o final de 2020, ela seja totalmente banida¹⁰⁹. Alinhado a essa tendência, o Brasil está também restringindo o uso das *trans* pela indústria de alimentos, conforme Resolução Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob nº. 332/2019 (RDC nº. 332/2019)¹¹⁰, publicada em 26 de dezembro de 2019. Essa medida será implantada de forma gradativa, com regras que limitam o uso de gorduras *trans* em alimentos, até o seu total banimento em 2023¹¹⁰. Mesmo que seu consumo e níveis encontrados no organismo demonstrem redução em alguns países, ainda existem grandes grupos da população com alta exposição aos *trans* industrializados, especialmente aqueles que consomem quantidades altas e frequentes de alimentos para viagem ou ultraprocessados¹².

Inflamações crônicas e neurodegeneração

Vários estudos têm relacionado inflamação crônica com perda de memória, outras doenças cognitivas e Alzheimer. Embora a inflamação aguda possa comprometer a regulação neuronal, ela é provavelmente reversível¹⁸. Mas, ao prejudicar a função mitocondrial²⁶, a inflamação crônica pode levar à neurodegeneração⁶⁵, incluindo déficits de longa duração nos processos de memória¹⁸.

Níveis elevados de marcadores inflamatórios são associados a mudanças nas funções cerebrais de importantes regiões responsáveis pela cognição. Segundo Warren *et al* (2018)¹⁸, esse tipo de inflamação evolui durante o processo de envelhecimento, atingindo áreas funcionais mais suscetíveis, com potencial de provocar comprometimento cognitivo e desenvolvimento da demência¹⁸.

Marcadores de inflamação sistêmica, a PCR e a IL-6 também podem indicar os efeitos das inflamações no cérebro, que afetam a função neuronal. Seus níveis aumentam de acordo com a idade, sendo cronicamente elevados em pacientes com comprometimento

cognitivo leve e doença de Alzheimer. Isso indica que, durante o processo de envelhecimento, a inflamação crônica tem um papel especialmente importante no desempenho da função neural¹⁸.

Além de contribuir com o aumento na prevalência de doenças metabólicas, o consumo excessivo de ácido graxo linoleico (ω -6) causa comprometimento neurológico, decorrente da disrupção de genes relacionados ao metabolismo neuroendócrino, inflamatório e na sinalização insulínica. No metabolismo neuroendócrino, promove alterações nas vias de sinalização neuroquímica para opioides e na síntese de prodinorfina e vasopressina. Altera também o sistema ocitocinérgico, que regula o balanço energético, influencia a homeostase da glicose e o ganho de peso corporal, causa distúrbios neurológicos, comportamentais e alterações nas funções psiquiátricas. Baixos níveis de ocitocina no cérebro são associados a dor, depressão, esquizofrenia e autismo. Tratamentos com ocitocina no sistema central e periférico têm apresentado resultados benéficos nessas condições¹⁰².

Estudos observacionais e de meta-análise recentes têm conseguido estabelecer uma relação entre resposta inflamatória e patogênese da depressão. Essas pesquisas observaram níveis elevados dos marcadores inflamatórios, como a IL-6, receptores solúveis de IL-2 (RsIL-2), PCR e o TNF- α , em pacientes com distúrbios depressivos^{93,96}. Os dados também revelam que as inflamações são capazes de afetar o comportamento humano, influenciando muitos sistemas, como imunológico e metabólico, além de comprometer a qualidade do sono, a resposta ao estresse, o pensamento cognitivo, a memória, a expressão, o controle de impulsos, o humor, a clareza⁹³, causar depressão e outras distúrbios mentais⁹⁶, entre outros.

Indivíduos com quadros de inflamação crônica na adolescência podem desencadear sintomas mais acentuados de depressão, apatia e ansiedade na fase adulta avançada. Esses apresentam níveis mais altos de marcadores inflamatórios na circulação, quando comparados com pessoas sem depressão e de mesma idade. Assim, estilo de vida e dieta saudáveis ajudam a reduzir ou evitar o estado inflamatório crônico durante a vida média, podendo amenizar o surgimento de sintomas de depressão na idade adulta avançada^{37,95}. Em estudo de revisão e meta-análise, Tolkien *et al.* (2019)⁹⁶ avaliaram 11 publicações realizadas com 101.950 participantes, concluindo que manter uma dieta mais saudável gera um risco menor de desenvolver sintomas de depressão⁹⁶.

Wittenberg *et al.* (2019)¹¹¹, por sua vez, observaram que pacientes tratados com imunoterapêuticos para distúrbios inflamatórios – que também apresentaram depressão ou sintomas da doença – registraram um alívio sintomático dos quadros, sugerindo que as inflamações desencadeiam depressão quase como uma reação alérgica. Segundo os autores, tratamentos imunoterápicos podem produzir efeitos antidepressivos em pacientes deprimidos¹¹¹. Também são evidentes as orientações para o tratamento da depressão com anti-

inflamatórios^{93,111}.

Com base nessas constatações, consideramos que seria muito mais interessante e benéfico ao organismo evitar ao máximo o consumo de produtos industrializados com propriedades inflamatórias, principalmente gorduras ω -6, *trans* e frutose. Os malefícios causados pelo excesso de frutose serão tratados em um futuro artigo. Outra alternativa interessante é o tratamento com ω -3, abordado na revisão de Bai *et al.* (2020)⁹³. Nela, os autores destacam a ação antidepressiva do ω -3, capaz de minimizar os sintomas causados pelo distúrbio⁹³. Outras soluções não farmacológicas são apresentadas por Mercola (2019)¹¹², como a prática de exercícios, dietética/nutrição, terapia de luz, meditação consciente ou as técnicas de liberdade emocional (EFT)¹¹².

Em estudo, Lauretti & Praticò (2017)¹¹³ trataram ratos experimentais do tipo 3xTg (modelo para estudos da doença de Alzheimer) com uma dieta rica em óleo canola durante seis meses. Ao final, todos apresentaram aumento significativo de peso corpóreo, além de déficit de memória e redução da integridade sináptica (demonstrada pela grande redução dos níveis da proteína PSD95 – *postsynaptic density protein 95*, um marcador sináptico bem estabelecido), quando comparados aos da dieta controle rica em azeite de oliva. A perda de memória e da integridade sináptica são consideradas importantes parâmetros indicadores da doença de Alzheimer¹¹³.

Conforme observado pelo Dr. David Perlmutter, neurologista e coautor dos livros *best sellers Brain Maker* (Fabricante de Cérebro)¹¹⁴ e *Grain Brain* (Cérebro de Grãos)¹¹⁵, a dieta e outros fatores do estilo de vida têm implicações importantes para o risco de Alzheimer. Segundo uma pesquisa realizada por Barnes & Yaffe (2011)¹¹⁶, publicada na revista *Lancet Neurology*, até metade de todos os casos de Alzheimer poderiam ser evitados com a adoção de estilo de vida saudável, como a prática de atividade física, atitudes que evitam a depressão, tabagismo, pressão alta, obesidade e a diabetes na meia-idade. Três componentes da dieta com potencial para promover a degeneração neurológica são os açúcares, especialmente a frutose processada, os grãos e as gorduras *trans*. Em pesquisa Roberts *et al.* (2012)¹¹⁷ revelaram que dietas ricas em carboidratos estão associadas a um risco 89% maior de demência, enquanto dietas ricas em gorduras saudáveis estão associadas a um risco 44% menor. Segundo os autores, o padrão alimentar com ingestão calórica relativamente alta de carboidratos e baixa ingestão calórica de gorduras e proteínas pode elevar o risco de comprometimento cognitivo ou demência em idosos¹¹⁷. O estudo realizado por Hu *et al.* (2013)¹¹⁸ destaca que estudos epidemiológicos sugerem que a dieta e a nutrição podem ser importantes fatores de risco modificáveis para a doença de Alzheimer. A suplementação dietética de antioxidantes, vitaminas do complexo B, polifenóis e ácidos graxos poli-insaturados é tão benéfica quanto o consumo de peixe,

frutas, legumes e café, em quantidades leves a moderadas, para a redução do risco de Alzheimer¹¹⁸.

O estresse oxidativo é proposto como um elemento regulador do envelhecimento e de vários distúrbios neurológicos. O excesso de agentes oxidantes causa redução de antioxidantes que, por sua vez, produzem desequilíbrio no organismo. A escassez do sistema antioxidante gera estresse oxidativo, caracterizado por níveis elevados de ROS, radical livre de hidroxila, entre outros. As mitocôndrias desempenham um papel fundamental no suprimento de ATP nas células, via fosforilação oxidativa, assim como na síntese de moléculas biológicas essenciais. Várias reações de redox catalisadas por enzimas ocorrem no processo de fosforilação oxidativa. Uma fosforilação oxidativa ineficiente pode gerar ROS, levando à disfunção mitocondrial. O metabolismo redox mitocondrial, o metabolismo fosfolipídico e as vias proteolíticas são considerados as principais e potenciais fontes de radicais livres. Uma concentração mais baixa de ROS é essencial para a sinalização celular normal, enquanto uma maior concentração e sua exposição prolongada causam danos às macromoléculas celulares, como DNA, lipídios e proteínas, resultando em necrose e morte celular apoptótica. O funcionamento normal e adequado do SNC depende inteiramente da integridade química do cérebro. O cérebro consome grande quantidade de oxigênio, sendo altamente rico em conteúdo lipídico, tornando-se propenso ao estresse oxidativo. O consumo elevado de oxigênio leva à produção excessiva de ROS. Além disso, as membranas neuronais são ricas em ácidos graxos poli-insaturados, altamente suscetíveis a esses radicais livres. Várias doenças neurodegenerativas, como as doenças de Parkinson, Alzheimer, Huntington e a esclerose lateral amiotrófica (ELA), que entre outras, podem ser resultado de alterações bioquímicas, devido ao estresse oxidativo, nos componentes biomoleculares. O envelhecimento e o estilo de vida também desempenham um papel fundamental no surgimento de doenças neurodegenerativas. Nesse caso, adotar um estilo de vida saudável, com a prática de atividade física e cognitiva contínua; uma dieta balanceada e rica em antioxidantes, como vitamina C e E¹¹⁹, flavonoides e polifenóis encontrados nos vegetais²⁶; assim como o diagnóstico precoce, pode ajudar efetivamente na prevenção e no tratamento de distúrbios neurodegenerativos^{26,94,119}.

Importância da gordura saturada para o reequilíbrio orgânico

As gorduras saturadas são uma classe de moléculas complexas – com comportamentos metabólicos alinhados aos seus perfis moleculares e às composições de seus ácidos graxos⁴⁶ –, que não devem ser responsabilizadas pelo comprometimento cardíaco e doenças correlacionadas^{1,2}.

O conceito prevalente de que a gordura saturada é prejudicial à saúde exige um fundamento científico embasado, principalmente quando inúmeras revisões

sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais não conseguem estabelecer uma associação consistente entre consumo da gordura saturada e doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico, diabetes tipo 2 e mortalidade por todas as causas³⁸. A prevenção secundária das doenças cardíacas e a diminuição da ingestão das gorduras saturadas, por sua vez, não demonstram benefícios na prevenção do infarto do miocárdio e da mortalidade cardiovascular e/ou por todas as causas³⁹. Esquece-se, com isso, que a gordura saturada está inserida na alimentação há pelo menos, 2,6 milhões de anos, contribuindo, inclusive, com a evolução humana⁴⁶. Estima-se, de acordo com a teoria da evolução, que esse tempo é superior a 6 milhões de anos, desde as raças precedentes¹.

Dados de pesquisa de Mamounis *et al.* (2017)⁵, realizada com camundongos machos, indicam que o ácido linoleico (ω -6) de fato leva à obesidade, à resistência insulínica e outras desordens metabólicas de forma mais efetiva do que a gordura saturada, apoiando a hipótese de que o aumento da ingestão desse tipo de gordura ω -6 contribui para a epidemia da obesidade⁵. Em trabalho anterior, Marchix *et al.* (2015)¹²⁰ já tinham observado que ratos experimentais, alimentados com ácido linoleico (ω -6), apresentaram aumento significativo do TNF- α no plasma e maiores níveis de VCAM-1, ICAM-1 e do NF- κ B na aorta. Esses autores concluíram que o excesso de ácido linoleico (ω -6) é mais prejudicial na ativação dos processos moleculares endoteliais inflamatórios do que o excesso de ácidos graxos saturados¹²⁰. Conforme Deol *et al.* (2020)¹⁰², os ácidos graxos de cadeia média saturados presentes no óleo de coco não prejudicam a expressão genética hipotalâmica da ocitocina para as doenças metabólicas e inflamatórias¹⁰², conforme previamente endossado por Mozaffarian *et al.* (2004)⁴⁰, ao destacarem que a ingestão de poli-insaturados (PUFA's) está associada a um grau mais elevado de desfechos cardíacos adversos (estenose, menor diâmetro de artéria, progressão da aterosclerose, angina instável, infarto do miocárdio e morte por doença cardíaca coronária), enquanto a maior ingestão de gorduras saturadas desencadeia um grau pouco significativo de progressão de placas ateroscleróticas e desses eventos⁴⁰. Na realidade, a ingestão de gorduras saturadas pode diminuir a presença das frações de colesterol pequenas e densas e aumentar as grandes e flutuantes¹²¹.

Essa foi também a conclusão de uma meta-análise de *coorte* de ensaios randomizados, realizada por Ramsden *et al.* (2013)¹²², com base em dados do *Sydney Diet Heart Study* (Estudo Coronário da Dieta de Sydney). Esses autores perceberam que quando a gordura saturada, de origem animal, era substituída por gordura vegetal poli-insaturada, ricas em ácido linoleico (ω -6), ocorria um aumento no risco de mortalidade em todas as causas, incluindo a mortalidade cardiovascular. Esses achados, inclusive, podem ter importantes implicações para o atual aconselhamento dietético mundial, considerando que as diretrizes ideais deveriam orientar a substituição das

gorduras vegetais ricas em ácido linoleico (ω -6), e demais ácidos graxos poli-insaturados, pelos ácidos graxos saturados¹²².

Em outra pesquisa, Ramsden *et al.* (2016)¹²³ reavaliaram os resultados do colesterol sérico e relatórios de autópsias que não haviam sido publicados na *Minnesota Coronary Experiment* (Experiência Coronária de Minnesota) e concluíram que a substituição da gordura saturada por ácido linoleico reduz efetivamente o colesterol sérico, mas isso não se traduziu em um menor risco de morte por doença cardíaca coronária ou por todas as causas. Segundo os autores, o *Minnesota Coronary Experiment* superestimou os benefícios e subestimou os potenciais riscos da substituição da gordura saturada por óleos vegetais ricos em ácido linoleico (ω -6)¹²³.

Além disso, os ácidos graxos saturados, como os encontrados no óleo de coco e na gordura animal, são extremamente resistentes ao aquecimento e não formam demasiados produtos tóxicos da peroxidação lipídica, que comumente ocorre com os óleos ricos em ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, durante a fritura sob altas temperaturas ($\approx 180^{\circ}\text{C}$)^{9,69,124}.

Okuyama *et al.* (2018)³⁶ apresentam uma revisão crítica, citando vários casos em que se consolida que a chamada hipótese do colesterol é inconsistente e que a orientação dietética para o aumento da relação gordura poli-insaturada/saturada com a finalidade de reduzir o colesterol é falsa. A hipótese do colesterol prejudicial tem claramente se mostrado ineficaz após vários anos de intervenção. Grupos de pessoas que ingerem maiores quantidades de gorduras animais e colesterol exibiram menor mortalidade por acidente vascular cerebral isquêmico. Conclusão semelhante foi alcançada pela análise do *The Framingham Study* (Estudo de Framingham), que identificou que a ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e saturados foi inversamente associada à incidência de infarto cerebral e que a maior ingestão de ácidos graxos poli-insaturados não impactou significativamente na redução de ocorrências. Em ratos espontaneamente hipertensos e propensos ao derrame, a suplementação com colesterol foi considerada eficaz para prolongar sua sobrevivência³⁶.

Em meta-análise de 15 estudos prospectivos, incluindo 476.569 indivíduos e 11.074 casos de acidente vascular encefálico (AVE), Cheng *et al.* (2016)¹²⁵ identificaram a relação inversa entre maior ingestão de ácidos graxos saturados ao risco de AVE, com base em fatores-chave como raça, sexo e o índice de massa corporal (IMC). Os resultados contribuem com as recentes evidências científicas, de alto perfil, que buscam reavaliar as diretrizes alimentares sobre ingestão das gorduras saturadas e seus efeitos na saúde¹²⁵.

Na mesma linha, a recente publicação de Kang *et al.* (2020)¹¹, com resultados de meta-análise de *coorte* de 12 estudos envolvendo 462.268 participantes, também confirma as evidências dos efeitos protetores à saúde das dietas ricas em ácidos graxos saturados,

sendo que essas gorduras reduzem o risco relativo de AVE em 6% para cada 10g/dia de ingestão¹¹. Esses achados reforçam as evidências científicas para reavaliação das restrições à ingestão das gorduras saturadas nas futuras diretrizes alimentares. Embora a gordura saturada possa aumentar a LDL, também ocorre um aumento da HDL, fazendo com que o efeito líquido no risco cardíaco seja neutro⁶⁰. Quando são realizadas comparações entre os efeitos das gorduras *trans* e os ácidos graxos saturados, esses efeitos são significativos, mostrando que as *trans* apresentam maior tendência adversas na relação “colesterol total/HDL” e na função endotelial, do que as saturadas¹².

Os trabalhos que condenam as gorduras saturadas, em geral, são realizados com protocolos e critérios duvidosos, tendenciosos e questionáveis, que podem ser caracterizados como falsa ciência. Nessas pesquisas, em sua maioria, são usadas dietas humanas e rações animais experimentais com alta porcentagem de carboidratos de alto índice glicêmico (farináceos, maltodextrinas e frutose) e com gorduras industrializadas (ômega-6 e *trans*), em combinação com gorduras saturadas, comprometendo os resultados. Sabe-se que esses alimentos são potenciais promotores das inflamações crônicas, causadores do desequilíbrio homeostático. Comparadas à alta ingestão de carboidratos, as dietas com maiores concentrações de gordura saturada beneficiam inclusive a síndrome metabólica. Na dieta experimentada por Hyde *et al.* (2019)²⁵, com níveis 2,5 vezes maiores de gordura saturada, em detrimento de carboidratos, em indivíduos obesos, foi observada uma melhora da metabolização das gorduras corpóreas, da dislipidemia, sendo eficaz na reversão da síndrome metabólica e da resistência à insulina, com consequente redução plasmática dos triglicerídeos, das partículas LDL pequenas e densas e da VLDL, ocorrendo um aumento de LDL grandes e flutuantes²⁵.

Ao analisar as mudanças no hábito alimentar das últimas quatro décadas, é possível notar o quanto informações divulgadas erroneamente contribuíram para que a sociedade acreditasse que a gordura saturada, encontrada principalmente em alimentos de origem animal, eleva o colesterol e desencadeia doenças cardíacas. O maior agravante foi o aumento no consumo de óleos vegetais poli-insaturados, considerados “saudáveis para o coração”, a exemplo óleos vegetais hidrogenados. Evidências recentes indicam que essa substituição foi equivocada, já que os óleos industrializados, provenientes de sementes, são maléficos para a saúde, ao contrário das gorduras de origem animal¹⁰.

4. CONCLUSÃO

A hipótese do colesterol como causa primária do entupimento das artérias e responsável pelas doenças cardiovasculares deve ser contestada de forma irrefutável. Entendimentos científicos, de acordo com pesquisas realizadas nas duas últimas décadas, pactuam

a assertiva de que a verdadeira causa das doenças cardiovasculares e correlatas tem relação direta com as inflamações crônicas de baixo grau, causadas por moléculas pró-inflamatórias, como os ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega-6 (ω -6), pelas gorduras *trans* e também pelas alterações peroxidativas dos diversos tipos de gorduras.

Entre os ácidos graxos pró-inflamatórios do tipo ω -6, destaca-se o ácido linoleico, presente nos óleos vegetais obtidos industrialmente a partir de sementes e grãos oleaginosos. Esse componente é metabolicamente precursor do ácido araquidônico, que, por sua vez, gera o eicosanoide, um potente agente pró-inflamatório. Por outro lado, os ácidos graxos ômega-3 (ω -3), presentes em alguns alimentos naturais, geram o EPA e o DHA, que apresentam ação anti-inflamatória. Na era paleolítica, a relação dietética entre ω -6: ω -3 era de $\cong 1:1$ e atualmente varia entre 16:1 a 30:1, o que tem causado desequilíbrios orgânicos. A ingestão ideal deve ser $\leq 5:1$, visando contribuir com a melhor estabilidade orgânica e evitar as inflamações de baixo grau.

Para sua maior estabilidade físico-química, os óleos industrializados são comumente processados pelo método de hidrogenação parcial, com a mudança de sua configuração isométrica de *cis* para *trans*. Moléculas *trans* industriais não são bem reconhecidas pelo organismo humano, induzindo a reações imunológicas, intensificação de suas propriedades pró-inflamatórias e formação da aterosclerose.

Animais e aves alimentados com rações ricas em ácido graxo linoleico (ω -6) formam membranas celulares ricas em ácido graxo araquidônico e os alimentos obtidos, como carnes, leites, ovos e derivados, poderão agir como potenciais pró-inflamatórios no organismo humano, por potencialmente gerarem os eicosanoides.

Diferentemente do conceito estabelecido, que os classificam como muito saudáveis, os ácidos graxos poli-insaturados são quimicamente mais predispostos a sofrer alterações peroxidativas, promovendo o LDL-oxidado, que são frações pró-inflamatórias, pró-aterogênicas e pró-trombóticas. As frações LDL pequenas e densas são mais propensas à oxidação, enquanto que as frações LDL grandes e flutuantes são menos susceptíveis à essas alterações.

O injuriante processo de inflamação crônica pode ser efetivamente inibido pela adoção de uma alimentação saudável, com equilíbrio da ingestão entre os ácidos graxos ômega-6 e ômega-3, com a menor ingestão dos óleos vegetais hidrogenados e/ou do tipo *trans* e com a preferência por alimentos naturais ricos em antioxidantes e anti-inflamatórios, como flavonoides e polifenóis, além do ômega-3, que possuem a habilidade de inibir as reações pró-oxidativas e pró-inflamatórias e, assim, melhorar a saudabilidade das membranas celulares.

REFERÊNCIAS

[1] Ribeiro LGT, Olivo R. O mito das gorduras saturadas e do colesterol: seis décadas de enganação que têm prejudicado a

- saúde e o bem-estar das pessoas - parte 1: desvendando o mito. *Braz J Surg Clin Res* 2019. 27(2):52-65.
- [2] Olivo R, Ribeiro LGT. Desvendando o paradigma das gorduras saturadas e do colesterol: importância bioquímica e fisiológica e algumas consequências patológicas da falta dessas moléculas – parte 2: desvendando o mito. *Braz J Surg Clin Res* 2019. 29(1):86-103.
 - [3] Ricker MA, Haas WC. Anti-inflammatory diet in clinical practice: a review. *Nutr Clin Pract* 2017. 32(3):318-325.
 - [4] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res* 2019. 124(2):315-327.
 - [5] Mamounis KJ, Yasrebi A, Roepke TA. Linoleic acid causes greater weight gain than saturated fat without hypothalamic inflammation in the male mouse. *J Nutr Biochem* 2017. 40:122-131.
 - [6] Simopoulos AP, DiNicolantonio JJ. The importance of a balanced ω -6 to ω -3 ratio in the prevention and management of obesity. *Open Heart* 2016. 3(2):e000385.
 - [7] DiNicolantonio JJ, O'keefe JH. Omega-6 vegetable oils as a driver of coronary heart disease: the oxidized linoleic acid hypothesis. *Open Heart* 2018. 5(2):e000898. (2018a)
 - [8] DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart* 2018. 5(2):e000946. (2018b)
 - [9] Grootveld M, Percival BC, Grootveld K. Chronic non-communicable disease risks presented by lipid oxidation products in fried food. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2018. 7(4):305-312.
 - [10] DiNicolantonio J, Fung J. The longevity solution: rediscovering centuries-old secrets to a healthy, long life. 1st ed. Las Vegas: Victory Belt Publishing. 2019.
 - [11] Kang ZQ, Yang Y, Xiao B. Dietary saturated fat intake and risk of stroke: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020. 30(2):179-189.
 - [12] Valenzuela CA, Baker EJ, Miles EA, *et al*. Eighteen-carbon trans fatty acids and inflammation in the context of atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 2019.
 - [13] Zonneveld R, Martinelli R, Shapiro N, *et al*. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. *Crit Care* 2014. 18(1):204.
 - [14] Lyck R, Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. *Curr Opin Hematol*. 2015. 22(1):53-59.
 - [15] Zhong L, Simard MJ, Huot J. Endothelial microRNAs regulating the NF- κ B pathway and cell adhesion molecules during inflammation. *FASEB J* 2018. 32(8):4070-4084.
 - [16] Koh Y, Park J. Cell adhesion molecules and exercise. *J Inflamm Res* 2018. 24(11):297-306.
 - [17] Papaioannou VE, Verkerk AO, Amin AS, *et al*. Intracardiac origin of heart rate variability, pacemaker funny current and their possible association with critical illness. *Curr Cardiol Rev* 2013. 9(1):82-96.
 - [18] Warren KN, Beason-Held LL, Carlson OJ, *et al*. Elevated markers of inflammation are associated with longitudinal changes in brain function in older adults. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018. 73(6):770-778.
 - [19] Husted KS, Bouzinova EV. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina* 2016. 52(3):139-147.
 - [20] Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, *et al*. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population. *Int J Med Sci* 2016. 13(1):25-38.
 - [21] Olivo R, Ribeiro LGT. Novos conceitos sobre nitratos e nitritos. *Braz J Surg Clin Res* 2018. 24(3):115-125.
 - [22] Touzani O, MacKenzie ET. Anatomy and physiology of cerebral and spinal cord circulation. In: Schapira A. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Maryland Heights: Mosby. 2007.
 - [23] Smith WL, Murphy RC. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase, and epoxygenase pathways. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 6th ed. Amsterdam: Elsevier Science. 2016.
 - [24] Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016. 53(1):52-67.
 - [25] Hyde PN, Sapper TN, Crabtree CD, *et al*. Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. *JCI Insight* 2019. 4(12):e128308.
 - [26] Akbar M, Essa MM, Daradkeh G, *et al*. Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress. *Brain Res* 2016. 1637:34-55.
 - [27] Mastrocola R, Nigro D, Cento AS, *et al*. High-fructose intake as risk factor for neurodegeneration: Key role for carboxy methyllysine accumulation in mice hippocampal neurons. *Neurobiol Dis*. 2016. 89:65-75.
 - [28] Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, *et al*. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2014. 63(5):776-784.
 - [29] Liu T, Zhang L, Joo D, *et al*. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017. 2:17023.
 - [30] Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001. 17(11-12):953-966.
 - [31] Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 13^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2016.
 - [32] Betts JG, Desaix P, Johnson E, *et al*. *Anatomy & Physiology*. Houston: OpenStax Rice University. 2016. [acesso 12 dez. 2019] Disponível em: <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology>
 - [33] Scanlon VC, Sanders T. *Essentials of anatomy and physiology*. 7th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company. 2015.
 - [34] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993. 362(6423):801-809.
 - [35] Malhotra A, Redberg RF, Meier P. Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions. *Br J Sports Med* 2017. 51(15):1111-1112.
 - [36] Okuyama H, Hamazaki T, Hama R, *et al*. A critical review of the consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology* 2018. 101(3-4):184-218.
 - [37] Sonsin-Diaz N, Gottesman RF, Fracica E, *et al*. Chronic systemic inflammation is associated with symptoms of late-life depression: the ARIC study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019. 28(1):87-98.
 - [38] De Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, *et al*. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015. 351:h3978.
 - [39] Schwingshackl L, Hoffmann G. Dietary fatty acids in the

- secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* 2014. 4:e004487.
- [40] Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2004. 80:1175-1184.
- [41] Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, *et al.* Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011. 96(10):E1596-605.
- [42] Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, *et al.* A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015. 101(6):1144-1154.
- [43] Erbas O, Erdogan MA, Khalilnezhad A, *et al.* Neurobehavioral effects of long-term maternal fructose intake in rat offspring. *Int J Dev Neurosci* 2018. 69:68-79.
- [44] Rivell A, Mattson MP. Intergenerational metabolic syndrome and neuronal network hyperexcitability in autism. *Trends Neurosci* 2019. 42 (10):709-726.
- [45] Eenfeldt A. Cooking with vegetable oils releases toxic cancer-causing chemicals. *DietDoctor.com*: 2015. [acesso 28 nov. 2019] Disponível em: <https://www.dietdoctor.com/cooking-with-vegetable-oils-releases-toxic-cancer-causing-chemicals>
- [46] DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The evidence for saturated and for sugar related to coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2016. 58(5):464-472.
- [47] Daub K, Seizer P, Stellos K, *et al.* Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation. *Semin Thromb Hemost* 2010. 36:146-156.
- [48] Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of biologically modified low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1983. 3:149-159.
- [49] Tribble DL, Holl LG, Wood PD, *et al.* Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992. 93:189-99.
- [50] Verhoye E, Langlois MR. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? *Clin Chem Lab Med* 2009. 47:128-137.
- [51] Weidtmann A, Scheithe R, Hrboticky N, *et al.* Mildly oxidized LDL induces platelet aggregation through activation of phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995. 15:1131-1138.
- [52] Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, *et al.* Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002. 87:2180-2184.
- [53] Korpolaal SJ, Van Eck M, Adelmeijer J, *et al.* Platelet activation by oxidized low density lipoprotein is mediated by MARCHIXCD36 and scavenger receptor-A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007. 27:2476-2483.
- [54] Wraith KS, Magwenzi S, Aburima A, *et al.* Oxidized low-density lipoproteins induce rapid platelet activation and shape change through tyrosine kinase and Rho kinase-signaling pathways. *Blood* 2013. 122:580-589.
- [55] Lee JE, Min SH, Lee DH, *et al.* Comprehensive assessment of lipoprotein subfraction profiles according to glucose metabolism status, and association with insulin resistance in subjects with early-stage impaired glucose metabolism. *Int J Cardiol* 216. 225:327-331.
- [56] Seneff S. A role for sulfur deficiency in coronary heart disease. In: Rosch PJ. *Fat and cholesterol don't cause heart attacks and statins are not the solution*. 1^a ed. Cwmbran: Columbus Publishing. 2016.
- [57] Austin A, Breslow JL, Hennekens CH, *et al.* Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama* 1988. 260(13):1917-1921.
- [58] Zampelas A. Still questioning the association between egg consumption and the risk of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2012. 224:318-319.
- [59] Wang A, Dai L, Zhang N, *et al.* Oxidized low-density lipoprotein (LDL) and LDL cholesterol are associated with outcomes of minor stroke and TIA. *Atherosclerosis*. 2020. 9(297):74-80.
- [60] Rothberg MB. Coronary artery disease as clogged pipes: a misconceptual model. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013. 6:129-132.
- [61] Malhotra A. The whole truth about coronary stents: the elephant in the room. *JAMA Intern Med* 2014. 174:1367-1368.
- [62] Kendrick M. Cardiovascular disease is primarily due to blood clotting. In: Rosch PJ. *Fat and cholesterol don't cause heart attacks and statins are not the solution*. 1st ed. Cwmbran: Columbus Publishing. 2016.
- [63] Monteiro CETB. Stress as cause of atherosclerosis. In: Rosch PJ. *Fat and cholesterol don't cause heart attacks and statins are not the solution*. 1^a ed. Cwmbran: Columbus Publishing. 2016.
- [64] Peña-Bautista C, Vigor C, Galano JM, *et al.* Plasma lipid peroxidation biomarkers for early and non-invasive Alzheimer Disease detection. *Free Radic Biol Med* 2018. 124:388-394.
- [65] Peña-Bautista C, Vento M, Baquero M, *et al.* Lipid peroxidation in neurodegeneration. *Clin Chim Acta* 2019. 497:178-188.
- [66] Zhong H, Yin H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria. *Redox Biol* 2015. 4:193-199.
- [67] Gaschler MM, Stockwell. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2017. 482(3):419-425.
- [68] Mercola J. *Fat for fuel: a revolutionary diet to combat cancer, boost brain power, and increase your energy*. 1^a ed. Carlsbad: Hay House Inc. 2017.
- [69] De Alzaa F, Guillaume C, Ravetti L. Evaluation of chemical and physical changes in different commercial oils during heating. *Acta Scientific Nutritional Health* 2018. 2(6):02-11.
- [70] Olivo R. *O mundo do frango: cadeia produtiva da carne de frango*. Editado por Rubison Olivo. Criciúma: Ed. do Autor. 2006.
- [71] Jira W, Spiteller G, Carson W, *et al.* Strong increase in hydroxy fatty acids derived from linoleic acid in human low density lipoproteins of atherosclerotic patients. *Chem Phys Lipids* 1998. 91:1-11.
- [72] Dobarganes C, Márquez-Ruiz G. Possible adverse effects of frying with vegetable oils. *Br J Nutr* 2015. 113(2):S49-57.
- [73] Peng CY, Lan CH, Lin PC, *et al.* Effects of cooking method, cooking oil, and food type on aldehyde emissions in cooking oil fumes. *J Hazard Mater* 2017. 324:160-167.
- [74] Mourtaz S, Percival BC, Parmar D, *et al.* Toxic aldehyde generation in and food uptake from culinary oils during frying practices: peroxidative resistance of a monounsaturate-rich algae oil. *Sci Rep* 2019. 9(1):4125.
- [75] Mendick R. Cooking with vegetable oils releases toxic

- cancer-causing chemicals, say experts. The Telegraph 2015. [acesso 30 nov. 2018]. Disponível em: <https://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11981884/Cooking-with-vegetable-oils-releases-toxic-cancer-causing-chemicals-say-experts.html>
- [76] Rifai N, Bachorik PS, Alberts JJ. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz - textbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999.
- [77] Schwingshackl L, Krause M, Schmucker C, *et al.* Impact of different types of olive oil on cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019. 29(10):1030-1039.
- [78] Gao S, Zhao D, Wang M, *et al.* Association between circulating oxidized ldl and atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Can J Cardiol* 2017. 33:1624-1632
- [79] Carnevale R, Pastori D, Nocella C, *et al.* Gut-derived lipopolysaccharides increase post-prandial oxidative stress via Nox2 activation in patients with impaired fasting glucose tolerance: effect of extra-virgin olive oil. *Eur J Nut* 2019. 58:843-851.
- [80] Chakrabarti S, Freedman JE. Review: nutraceuticals as antithrombotic agents. *Cardiovasc Ther* 2010. 28:227-235.
- [81] Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, *et al.* Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am J Clin Nutr* 2011. 93(5):950-962.
- [82] Weir NL, Nomura SO, Steffen BT, *et al.* Associations between omega-6 polyunsaturated fatty acids, hyperinsulinemia and incident diabetes by race/ethnicity: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin Nutr* 2020.
- [83] Wang L, Manson JE, Rautiainen S, *et al.* A prospective study of erythrocyte polyunsaturated fatty acid, weight gain, and risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women. *Eur J Nutr* 2016. 55:687-697.
- [84] Bahgat KA, Elhady M, Aziz AA, *et al.* Omega-6/omega-3 ratio and cognition in children with epilepsy. *An Pediatr (Barc)* 2019. 91(2):88-95.
- [85] Brigham EP, Woo H, McCormack, *et al.* Omega-3 and omega-6 intake modifies asthma severity and response to indoor air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2019. 199(2):1478-1486.
- [86] Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008. 8:349-361.
- [87] Pisani DF, Amri EZ, Ailhaud G. Disequilibrium of polyunsaturated fatty acids status and its dual effect in modulating adipose tissue development and functions. *OCL* 2015. 22(4):D405.
- [88] Luostarinen R, Boberg M, Saldeen T. Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death. *Atherosclerosis* 1993. 99:187-193.
- [89] Harris WS, Tintle NL, Etherton MR, *et al.* Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: the framingham heart study. *J Clin Lipidol* 2018. 12(3):718-727.
- [90] Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol* 2016. 67(1):22-27.
- [91] Bays HE, Ballantyne CM, Braeckman RA, *et al.* Icosapent ethyl, a pure ethyl ester of eicosapentaenoic acid: effects on circulating markers of inflammation from the MARINE and ANCHOR studies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013. 13:37-46.
- [92] Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, *et al.* DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr* 2009. 139:495-501.
- [93] Bai S, Guo W, Feng Y, *et al.* Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020. 91(1):21-32.
- [94] O'neil A, Quirk SE, Housden S, *et al.* Relationship between diet and mental health in children and adolescents: A systematic review. *Am J Public Health* 2014. 104(10):e-31-e42.
- [95] Murgatroyd C. Epigenetic changes in the immune systems following early-life stress. In: Sahu SC. Toxicology and Epigenetic. West Sussex: Wiley. 2018.
- [96] Tolken K, Bradburn S, Murgatroyd C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2019. 38(5):2045-2052.
- [97] Nieman DC, Meaney MP, John CS, *et al.* 9- and 13-Hydroxy-octadecadienoic acids (9+13 HODE) are inversely related to granulocyte colony stimulating factor and IL-6 in runners after 2h running. *Brain Behav Immun* 2016. 56:246-252.
- [98] Dudda A, Spiteller G, Kobelt F. Lipid oxidation products in ischemic porcine heart tissue. *Chem Phys Lipids* 1996. 82:39-51.
- [99] Deol P, Evans JR, Dhahbi J, *et al.* Soybean oil is more obesogenic and diabetogenic than coconut oil and fructose in mouse: potential role for the liver. *PLoS One* 2015. 10(7):e0132672.
- [100] Guyenet SJ, Carlson SE. Increase in adipose tissue linoleic acid of US adults in the last half century. *Adv Nutr* 2015. 6:660-664.
- [101] Barceló-Coblijn G, Murphy EJ. Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. *Prog Lipid Res* 2009. 48:355-374.
- [102] Deol P, Kozlova E, Valdez M, *et al.* Dysregulation of hypothalamic gene expression and the oxytocinergic system by soybean oil diets in male mice. *Endocrinology* 2020. 161(2):1-21.
- [103] Hibbeln NJ, Lands W, Lamoreaux E. Proceedings of the 5th Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL). May 7-11, 2002. Montréal, Canadá. *Lipids* 2003. 38(4):297-496.
- [104] Shahbandeh M. Consumption of edible oils in the United States in 2019, by type. *Consumer Goods & FMCG. Food & Nutrition* 2020. [acesso 16 abr. 2020] Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/301044/edible-oils-consumption-united-states-by-type/>.
- [105] Lands B. Historical perspectives on the impact of n-3 and n-6 nutrients on health. *Prog Lipid Res* 2014. 55:17-29.
- [106] Johnston PV, Johnston OC, Kummerow FA. Occurrence of trans fatty acids in human tissue. *Science* 1957. 126(3276):698-699.
- [107] Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990. 323(7):439-445.
- [108] Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 7^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2019.

- [109] Food and Drug Administration. Final Determination Regarding Partially Hydrogenated Oils. Federal Register. The Daily Journal of the United States Government 2015. [acesso 16 abr. 2020] Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2015/06/17/2015-14883/final-determination-regarding-partially-hydrogenated-oils>.
- [110] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 332 de 23/12/2019. ANVISA. Legislação 2019 [acesso 16 abr. 2020] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/412267>
- [111] Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, *et al.* Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: a mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry* 2019.
- [112] Mercola J. Can lowering inflammation help major depression? www.articles.mercola.com: 2019. [acesso 26 dez. 2019] Disponível em: https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2019/12/26/lowering-inflammation-may-help-depression.aspx?cid_medium=etaf&cid=share MERCOLA, 2019.
- [113] Lauretti E, Praticò D. Effect of canola oil consumption on memory, synapse and neuropathology in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017. 7(1):17134.
- [114] Perlmutter D, Loberg K. Brain maker: the power of gut microbes to heal and protect your brain for life. 1st ed. Boston: Little Brown and Company. 2015.
- [115] Perlmutter D, Loberg K. Grain brain: the surprising truth about wheat, carbs, and sugar - your brain's silent killers. 3th ed. Boston: Little Brown and Company. 2018.
- [116] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011. 10(9):819-828.
- [117] Roberts RO, Roberts LA, Geda YE, *et al.* Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia. *J Alzheimers Dis* 2012. 32(2):329-339.
- [118] Hu N, Yu JT, Tan L, *et al.* Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013. 524820.
- [119] Singh A, Kukreti R, Saso L, *et al.* Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules* 2019. 24(8):e1583.
- [120] Marchix J, Choque B, Kouba M, *et al.* Excessive dietary linoleic acid induces proinflammatory markers in rats. *J Nutr Biochem* 2015. 26:1434-1441.
- [121] Dreon DM, Fernstrom HA, Campos H, *et al.* Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr* 1998. 67:828-836.
- [122] Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, *et al.* Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and Updated meta-analysis. *BMJ* 2013. 346:e8707.
- [123] Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, *et al.* Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ* 2016. 353:i1246.
- [124] Haywood RM, Claxson AW, Hawkes GE, *et al.* Detection of aldehydes and their conjugated hydroperoxydiene precursors in thermally-stressed culinary oils and fats: investigations using high resolution proton NMR spectroscopy. *Free Radic Res* 1995. 22:441-482.
- [125] Cheng P, Wang J, Shao W, *et al.* Can dietary saturated fat be beneficial in prevention of stroke risk? A meta-analysis. *Neurol Sci* 2016. 37(7):1089-1098.