



FOSFOLÍPÍDEOS DO CAVIAR (F.C. ORAL)

Essencial para a Vida

Essencial para a Estrutura Celular

Essencial para a Funcionalidade Sistêmica do nosso Organismo

NOVASTELL
INGRÉDIENTS ESSENTIELS

 **BIOTEC**

Índice

1	Fosfolípidos do Caviar (F.C. Oral): Definição	03
2	Fosfolípidos do Caviar: Inovação, “Biovetorização” e Biodisponibilidade	05
3	Vantagens dos Fosfolípidos do Caviar vs. outras Fontes de Ômega-3	05
4	Dieta Moderna: Deficiência de Fosfolípidos e PUFA Ômega-3	06
5	Fosfolípidos do Caviar e Membranas Celulares	06
6	Fosfolípidos do Caviar vs. Óleo de Krill	07
7	Por que o DHA é mais interessante quando comparado ao EPA?	08
7.1	DHA e Membranas Celulares	08
7.1.1	Conteúdo nas Membranas	08
7.1.2	Deformidade de Eritrócitos	10
8	Por que os Fosfolípidos são os Melhores Vetores Biológicos para os PUFA Ômega-3?	11
9	Fosfolípidos do Caviar: Composição Química	15
10	Fosfolípidos do Caviar: Propriedades	16
11	Fosfolípidos e Ácidos Graxos Poli-insaturados: Componentes Essenciais das Membranas Celulares	17
11.1	Composição Percentual das Membranas Celulares	17
11.2	Funções da Membrana Celular	18
11.3	A Barreira Lipídica da Membrana Celular (Fosfolípidos, Ácidos Graxos Poli-insaturados e Colesterol)	18
11.3.1	Fosfolípidos	20
11.3.2	Ácidos Graxos Poli-insaturados: Ômega-3	27
12	Astaxantina	35
13	Vitamina E	37
	Aplicações Clínicas	39
	Fosfolípidos do Caviar e Sinergia Cutânea	40
	Fosfolípidos do Caviar e Sinergia Cardiovascular	48
	Fosfolípidos do Caviar e Sinergia Cerebral	52
	Fosfolípidos do Caviar e Sinergia dos Olhos	55
	Fosfolípidos do Caviar e Sinergia do Desempenho Esportivo	56
	Outras Aplicações	58
	Especificações Farmacotécnicas	59
	Referências Bibliográficas	60

FOSFOLÍPÍDEOS DO CAVIAR (F.C. ORAL)

Combinação Única de Fosfatidilcolina + Astaxantina + DHA + EPA + Vit. E

Alta Concentração de DHA Vetorizado pela Fosfatidilcolina

- PUFAs Ômega-3 Vetorizados em Fosfolipídeos Marinhos, os Melhores Vetores Biológicos;
- Alta Concentração de Ômega-3 Biodisponível: Mínimo de 30%;
- Maior Concentração de DHA Biodisponível: Mínimo de 20%;
- Maior “Bioassimilação”, Biodisponibilidade e Proteção contra Danos Oxidativos;
- Associação Natural de Astaxantina e Vitamina E;
- Recuperação de Membranas Celulares e Efeito Anti-inflamatório Potente.

1. Fosfolipídeos do Caviar (F.C. Oral): Definição

Os **Fosfolipídeos do Caviar** consistem em uma mistura de fosfolipídeos de origem marinha (principalmente fosfatidilcolina) e lipídeos neutros, extraídos das ovas de arenque. É particularmente rico em ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) ômega-3 (DHA e EPA) e contém, naturalmente, Astaxantina e α -tocoferol (Novastell).

Em contraste aos tradicionais suplementos de ômega-3 disponíveis no mercado, que são baseados em ácidos graxos ômega-3 ligados a triglicérides (óleo de peixe e óleo de fígado de bacalhau) ou a etil ésteres (Omacor®/Lovaza®), nos **Fosfolipídeos do Caviar**, os **PUFAs ômega-3 estão incorporados aos fosfolipídeos** (principalmente à fosfatidilcolina), considerados os melhores vetores biológicos devido ao alto conteúdo destes nas membranas celulares (Figura 1).

Os **Fosfolipídeos do Caviar** são considerados a melhor fonte de DHA do mercado, uma vez que exibem um mínimo de 20% deste PUFA. Sua proporção em relação ao EPA, outro ômega-3, também é mais adequada e promove maior benefício à saúde quando comparada a outras fontes: DHA/EPA = 2 vs. <0,7 (Óleo de Krill).

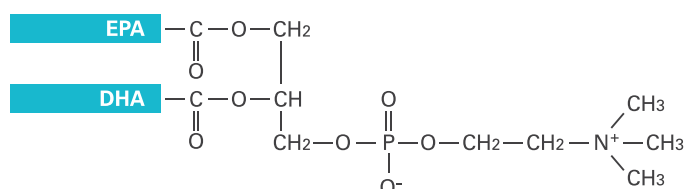


Figura 1: Fosfatidilcolina ligada ao EPA (ácido eicosapentaenóico) e ao DHA (ácido docosaexaenóico), PUFAs ômega-3, encontrados nos **Fosfolipídeos do Caviar**.

Essa característica permite que ocorra uma “**bioassimilação**” imediata e eficiente, com conseqüente melhoria da biodisponibilidade. Os Fosfolipídeos, a Astaxantina e o α -tocoferol do complexo **Fosfolipídeos do Caviar** protegem as moléculas de PUFA ω -3 contra a degradação oxidativa aumentando, conseqüentemente, sua viabilidade.

O aumento da “bioassimilação” e a proteção molecular dos PUFA ω -3 **promovem maior biodisponibilidade do EPA (ácido eicosapentaenóico) e do DHA (ácido docosahexaenóico)** oriundos dos **Fosfolipídeos do Caviar**, com conseqüente possibilidade de redução da dose terapêutica necessária.

FOSFOLIPÍDEOS DO CAVIAR (F.C. Oral)



DHA e EPA incorporados
aos Fosfolipídeos Marinhos
(Fosfatidilcolina) + Astaxantina + α -tocoferol

Fosfolipídeos do Caviar consistem em um produto exclusivo da **Novastell Ingredients Essentials®**, companhia francesa especializada em fosfolipídeos e ácidos graxos.

FOSFOLIPÍDEOS DO CAVIAR: BENEFÍCIOS DE CADA COMPONENTE

Componentes do F.C. Oral	Benefícios / Propriedades
Fosfolipídeo (fosfatidilcolina)	<ul style="list-style-type: none"> • Fonte de colina; • Precursor de acetilcolina; • Melhora a transmissão de neurotransmissores importantes para a memória; • Essencial para o funcionamento hepático, hepatoprotetor; • A fosfatidilcolina auxilia na emulsificação das gorduras.
DHA/EPA em Fosfolipídeos	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroprotetor; • Modulador inflamatório e imunológico; • Ácidos graxos essenciais, isto é, não são produzidos pelo organismo sendo importante a suplementação; • Alta concentração de DHA (metabólito avançado); • Melhora a deformidade dos eritrócitos; • Melhora a fluidez da membrana celular; • DHA ácido graxo considerado chave para o bom funcionamento celular; • Melhora do quadro de inflamação exacerbada (psoríase).
Astaxantina	<ul style="list-style-type: none"> • É o mais nobre da família dos carotenóides; • Possui atividade antioxidante; • Protege tanto o interior quanto a superfície das membranas fosfolipídicas contra o estresse oxidativo.
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> • Importante antioxidante natural. A forma mais comum e biologicamente ativa é o alfa tocoferol, a mais abundante forma encontrada no plasma de seres humanos.

2. Fosfolipídeos do Caviar: Inovação, “Biovetorização” e Biodisponibilidade

A inovação dessa mistura relaciona-se ao modo de vetorização dos PUFA's ômega-3 EPA e DHA, que estão incorporados em moléculas de fosfolipídeos, particularmente, de fosfatidilcolina.

1. A Fosfatidilcolina vetoriza de forma potencializada os PUFA's ômega-3 até os fluídos e estruturas biológicas, uma vez que aumenta a absorção e a “bioassimilação” dos ácidos graxos;
2. A Fosfatidilcolina protege a molécula dos PUFA's ômega-3 contra os processos oxidativos promovendo, conseqüentemente, maior biodisponibilidade;
3. A presença de Astaxantina e Vitamina E protege tanto as moléculas de PUFA's ômega-3 quanto a molécula de fosfatidilcolina, aumentando sua integridade.



Devido ao aumento de performance da molécula, a dose terapêutica utilizada pode ser inferior às doses usuais.

3. Vantagens dos Fosfolipídeos do Caviar vs. outras Fontes de Ômega-3

- Ingrediente ecologicamente correto;
- Equilíbrio adequado entre DHA e EPA que nos Fosfolipídeos do Caviar estão sendo vetorizados no melhor veículo: os Fosfolipídeos;
- Alta composição de PUFA's ômega-3: mínimo de 30%;
- Maior composição de DHA: mínimo de 20%;
- Melhor resistência à oxidação quando comparada às formas ligadas em triglicérides ou etil ésteres (atualmente disponíveis no mercado nacional);
- Maior absorção e biodisponibilidade;
- Presença de Astaxantina, um carotenóide com potente ação antioxidante;
- Presença de Vitamina E, um antioxidante lipossolúvel com ampla ação antioxidante;
- Isento de mercúrio, um agente tóxico para o organismo;
- Sabor neutro.

4. Dieta Moderna: Deficiência de Fosfolipídeos e PUFA's Ômega-3

Os fosfolipídeos são uma forma bastante biodisponível para liberação de fósforo, colina e ácidos graxos poli-insaturados ao organismo humano. A dieta moderna tem sofrido importantes mudanças em relação à ingestão diária de alguns nutrientes, incluindo os fosfolipídeos, constituintes essenciais das lecitinas (Novastell®). Esse decréscimo pode ser explicado por meio de dois fenômenos:

1. Diminuição da ingestão de fosfolipídeos a partir da dieta. Com a Encefalopatia Espongiforme Bovina (vaca louca), que afetou gravemente a distribuição de carne bovina na Europa nos anos 90, a população deixou de ingerir uma importante fonte de fosfolipídeos, que são os cérebros e a medula óssea dos animais, além de outras vísceras dos animais, como rins e fígado. Entretanto, nenhuma outra fonte de fosfolipídeos foi inserida na dieta.
2. A progressiva difusão do consumo de organismos geneticamente modificados, principalmente a soja transgênica e sua rejeição pelos consumidores, que promoveu uma redução notável no consumo da lecitina, um tipo de fosfolipídeo.

A ingestão de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 também tem demonstrado uma expressiva diminuição nos últimos 25 anos. Estima-se que a população ocidental esteja consumindo uma relação de ômega-6/ômega-3 de cerca de 10/1 a 30/1, enquanto o desejável não ultrapassa 5/1 (Carmo e Correia, 2009).

5. Fosfolipídeos do Caviar e Membranas Celulares

Os Fosfolipídeos do Caviar consistem em um produto voltado para a recuperação das membranas celulares, para a promoção da sua integridade e para a prevenção de danos, com intensa atividade anti-inflamatória e antioxidante, pois contém:

1. Fosfolipídeos, especialmente a fosfatidilcolina, o principal fosfolipídeo das membranas celulares;
2. PUFA's ômega-3, importantes na constituição da membrana celular; responsáveis pela fluidez e funcionalidade da célula;
3. Astaxantina, antioxidante lipossolúvel: protege as membranas contra a peroxidação lipídica;
4. Vitamina E, o mais tradicional antioxidante lipossolúvel: atua em sinergia com a Astaxantina na proteção da membrana contra a peroxidação lipídica.

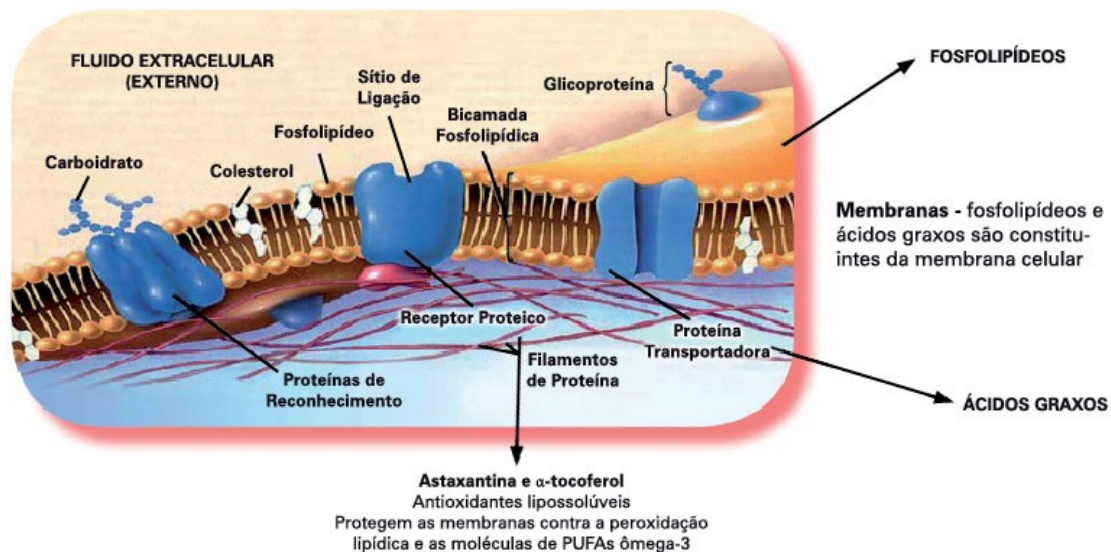


Figura 2: Esquemática da membrana celular e ações dos componentes dos Fosfolídeos do Caviar.

6. Fosfolídeos do Caviar vs. Óleo de Krill

Os Fosfolídeos do Caviar são uma alternativa “ecológica” ao Óleo de Krill. Similarmente ao Óleo de Krill, os dois principais tipos de PUFA ômega-3 encontrados nos Fosfolídeos do Caviar são o EPA e o DHA. No entanto, nos Fosfolídeos do Caviar a concentração de DHA é superior à concentração de EPA, sendo essa proporção mais benéfica à saúde. Além disso, a concentração de fosfolídeos é superior nos Fosfolídeos do Caviar, que ainda contam com a presença da Astaxantina e do α -tocoferol, dois potentes antioxidantes lipossolúveis.

Comparação Fosfolídeos do Caviar vs. Óleo de Krill:

	Fosfolídeos do Caviar	Óleo de Krill
Fosfolídeos Totais	>50%	30 a 40%
Fosfatidilcolina	>50%	80%
PUFAs Ômega-3	>30%	≥ 35%
EPA	>10%	~17,5%
DHA	>20%	~12,5%
Proporção DHA/EPA	>2	<0,7

Tabela 1: Componentes dos Fosfolídeos do Caviar vs. Óleo de Krill com suas respectivas concentrações (Fonte: Tou JC *et al.* Nutr Rev, 65: 63-77; Ulven *et al.* Lipids. 2011 January; 46(1): 37-46.; [No authors listed] Altern Med Rev. 2010 Apr;15(1):84-6; Novastell).

Nos **Fosfolipídeos do Caviar**, o conteúdo de DHA, o produto final do metabolismo dos ácidos graxos da família ômega-3 (Picq *et al.*, 2010) e principal PUFA na constituição das membranas celulares, encontra-se em uma concentração superior quando comparada a outras fontes disponíveis no mercado: **mínimo de 20%** (Novastell®). No Óleo de Krill, a concentração de DHA não ultrapassa 12,5%.

7. Por que o DHA é mais interessante quando comparado ao EPA?

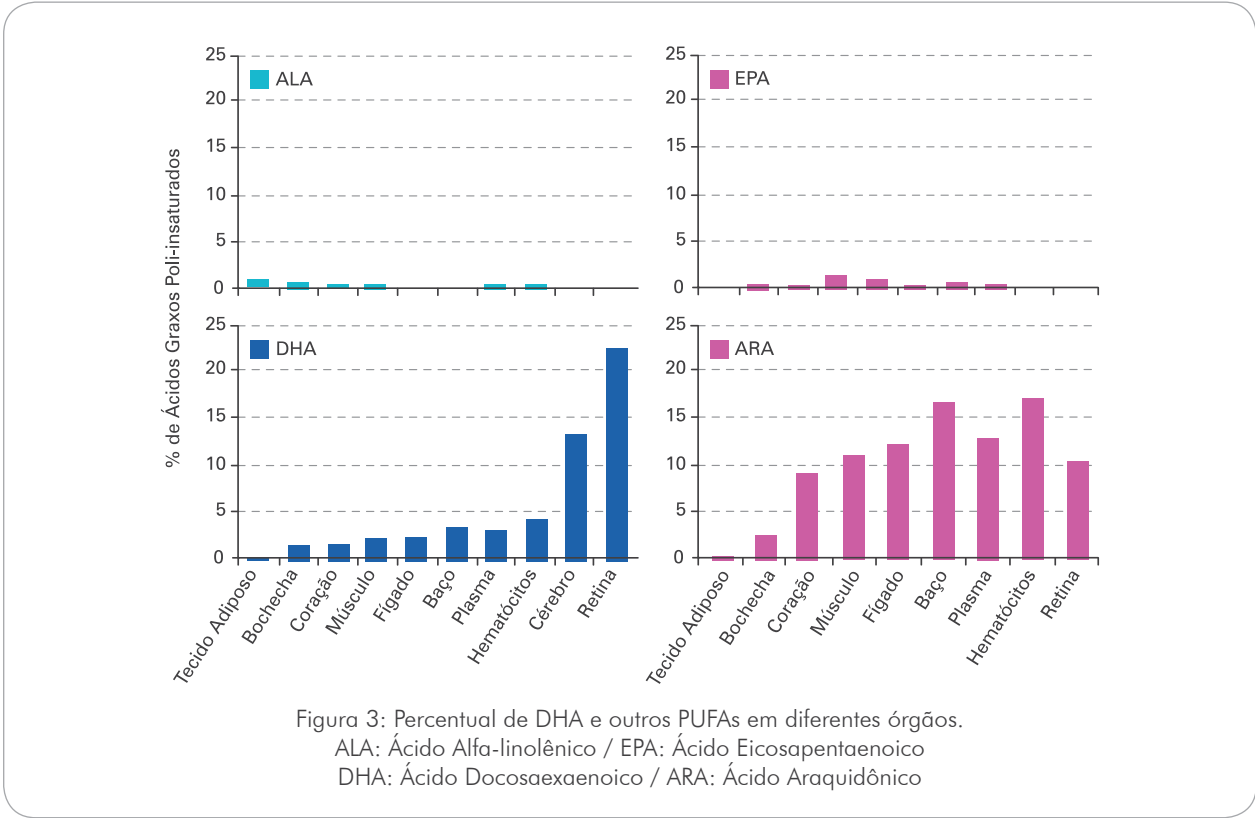
O DHA é o mais abundante tipo de ômega-3 nas membranas celulares de seres humanos, sendo este ácido graxo considerado “chave” para o bom funcionamento celular. Como a síntese endógena é muito limitada, deve ser suplementado a partir da dieta (Arterburn *et al.*, 2006).

7.1. DHA e Membranas Celulares

7.1.1. Conteúdo nas Membranas

Inúmeros órgãos apresentam alto conteúdo de PUFA ômega-3, de vital importância para o funcionamento adequado do organismo. O sistema cardiovascular, o SNC (sistema nervoso central), a retina e a pele são alguns dos exemplos importantes.

O DHA está presente em todas as células animais e vegetais, no entanto, retina e cérebro são particularmente ricos nesse PUFA ômega-3 (Figura 3).



○ DHA incorpora-se na posição Sn-2 dos fosfolipídeos da membrana, podendo aumentar sua fluidez e promover repercussões benéficas sobre a funcionalidade celular (Figura 4).

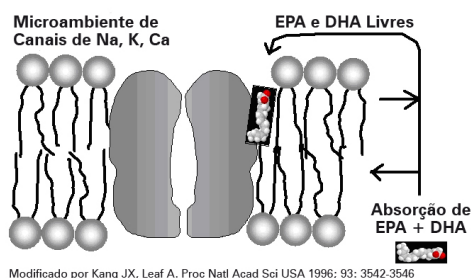


Figura 4: Esquema demonstrando a incorporação de EPA e DHA na membrana citoplasmática.

○ mecanismo pelo qual os PUFAs ômega-3 podem alterar as propriedades biofísicas das membranas devido à sua natureza altamente insaturada, pode ser descrito da seguinte forma:

1. Alteração no microambiente das proteínas transmembranas (exemplo: receptores), alterando a maneira pelas quais estas interagem com seus ligantes (Figura 5);
2. A mudança na composição de ácidos graxos na membrana também pode afetar a afinidade das proteínas associadas à membrana e, conseqüentemente, sua interação com outros complexos multiprotéicos envolvidos nos sistemas de sinalização.

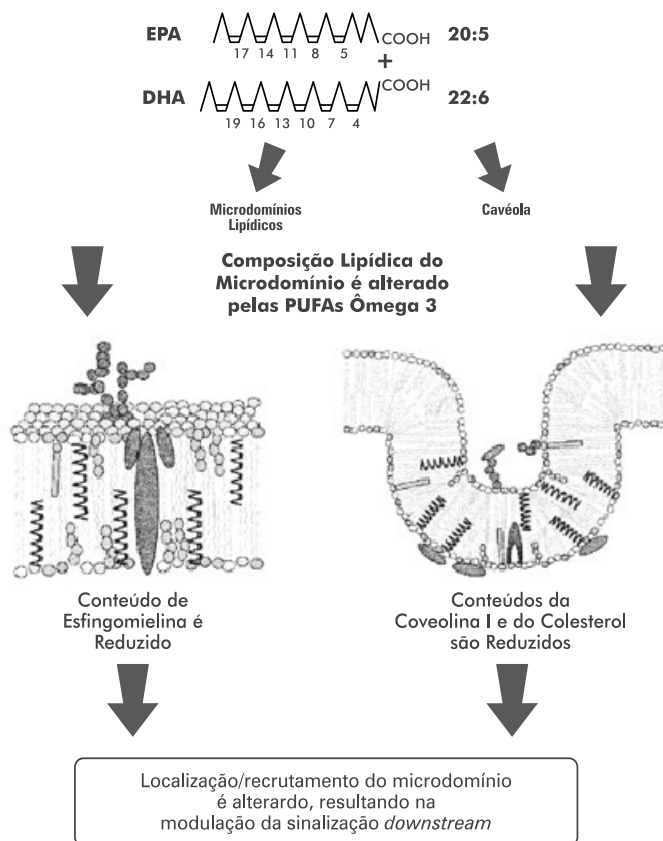


Figura 5: Modificações na composição da membrana com aumento da ingestão de EPA e DHA. Quando os PUFAs são incorporados na membrana, estes afetam as propriedades das bicamadas lipídicas (lado esquerdo) e caveolinas (lado direito). Essas alterações podem influenciar a função e a ligação de proteínas associadas às membranas, alterando, conseqüentemente, a função celular (Fonte: Ma et al., J Nutr Biochem 2004;15:700-6.).

7.1.2. Deformidade de Eritrócitos

A suplementação de DHA induz ao aumento do conteúdo de DHA nas membranas eritrocitárias resultando em melhor deformação, ao contrário da suplementação de EPA, que exerce efeito oposto (Poschl *et al.*, 1996).

O eritrócito é uma célula altamente especializada e sua principal função é o transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos e de dióxido de carbono no sentido inverso. Esta função é facilitada pela **forma discóide e bicôncava do eritrócito**, pelo fato de possuir ampla superfície para a troca de gás. O eritrócito tem um diâmetro médio de 8mm, mas seu citoesqueleto e a estrutura da sua membrana é capaz de sofrer **marcante deformação** e passar através de capilares com 2-3mm de diâmetro. Essa deformidade somente é possível pelas interações entre proteínas que estão inseridas na **dupla camada lipoprotéica** da membrana eritrocitária (banda 3 e glicoforina) e as proteínas que estão na região interna da membrana e em contato com o citoplasma (espectrina, anquirina e proteína 4.1). Defeitos nestas proteínas causam deformações na morfologia e funções dos eritrócitos.

Animal supplementation study

Fatty acid composition of the diets (weight %). Values are means of 4 determinations corresponding to 4 weekly preparations of the diets.

Fatty acids	A	B	C	D	E
Saturated	32.6	32.3	31.3	31.0	32.8
Monounsaturated	58.7	32.7	33.8	33.3	32.0
(n-6) PUFA	8.1	7.2	7.4	8.2	7.0
(n-3) PUFA	0.6	27.7	27.5	27.5	28.2
EPA	---	26.9	12.7	9.4	1.1
DHA	---	---	9.3	14.5	26.5

Abbreviations: A, reference group; B, eicosapentaenoic acid; C, fish oil; D, mixture of EPA and DHA; E, docosahexaenoic acid; PUFA, polyunsaturated fatty acids.

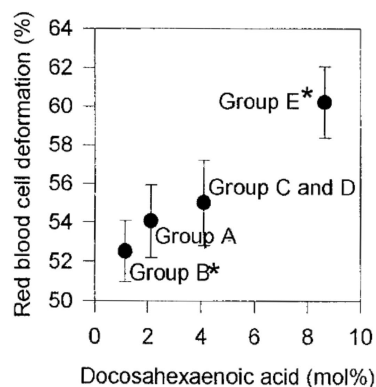


Figura 6: Estudo comprovando a superioridade do DHA vs. o EPA na melhora da deformação das células vermelhas do sangue.

8. Por que os Fosfolipídeos são os Melhores Vetores Biológicos para os PUFAs Ômega-3?

Estudos comparativos têm mostrado que os PUFAs ômega-3 vetorizados pelos fosfolipídeos, como ocorre nos **Fosfolipídeos do Caviar**, são muito mais eficientes quando comparados aos PUFAs ômega-3 ligados aos triglicérides ou aos etil ésteres, as formas mais comumente disponíveis no mercado, pois apresentam:

- Melhor assimilação pelas membranas;
- Melhor resistência à degradação oxidativa;
- Melhor biodisponibilidade;
- Sabor neutro;
- Ausência de competição com o ácido araquidônico e com o EPA.

DHA em fosfolipídeos apresenta melhor “Bioassimilação” pelas membranas celulares e Biodisponibilidade, quando comparada a outras fontes:

- Os **Fosfolipídeos do Caviar** são ricos em fosfolipídeos (mínimo de 50%), que auxiliam na emulsificação dos ácidos graxos, aumentando sua absorção e retenção (Venkatraman *et al.*, 1994; Batetta *et al.*, 2009);

- A associação entre os fosfolipídeos e os PUFAs ômega-3 pode facilitar a passagem das moléculas de ácidos graxos através da mucosa intestinal, aumentando sua biodisponibilidade e melhorando, conseqüentemente, a proporção ômega-6/ômega-3 (Harrison e Murphy, 1995; Ekroos *et al.*, 2002; Ierna *et al.*, 2010);

- Maki *et al.* (2009) compararam a eficácia da absorção de PUFAs ômega-3 a partir de diferentes fontes. Segundo os resultados, os PUFAs ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos foram mais eficientemente absorvidos quando comparados ao EPA e ao DHA incorporados aos triglicérides;

Nutr Res 29:609–615.

- Estudos conduzidos em recém-nascidos indicaram que PUFAs ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos podem ser mais bem absorvidos quando comparados aos ácidos graxos em triglicérides;

Am J Clin Nutr 67:97–103.

Acta Paediatr 87:136–142.

- Estudos que avaliaram o metabolismo do DHA mostraram que a taxa metabólica deste PUFA difere substancialmente dependendo da forma e fonte. Segundo os resultados, quando estes ácidos graxos encontram-se incorporados à fosfatidilcolina, tanto a biodisponibilidade plasmática quanto o acúmulo do DHA em tecidos-alvo são superiores aos PUFAs ligados a triglicérides; J Lipid Res. 1999;40:1867–1874.

- Ulven *et al.* (2011) mostraram que os ácidos graxos ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos são rápida e efetivamente absorvidos após a ingestão e, conseqüentemente, distribuídos na corrente sanguínea. **Além disso, os pesquisadores demonstraram que os efeitos metabólicos são essencialmente similares àqueles que o óleo de peixe promove, mas em doses menores de EPA e DHA, em voluntários saudáveis;**

Lipids. 2011 January; 46(1): 37–46.

- Outro estudo comprovou que os PUFAs ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos são mais eficazes que os PUFAs ômega-3 incorporados aos triglicérides. Pesquisadores conduziram, em um grupo de ratos com sobrepeso, um estudo que avaliou os efeitos dos PUFAs ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos. Segundo os resultados, os PUFAs em fosfolipídeos produziram um decréscimo de 42% na constituição de gordura (triglicérides) no tecido cardíaco dos animais testados. O óleo de peixe, fonte de PUFAs em triglicérides, promoveu um declínio insignificante nos lipídeos cardíacos (2%). Quando os pesquisadores estudaram o tecido hepático, eles observaram uma redução de 60% dos níveis de gordura, comparado a 38% quando o óleo de peixe foi administrado. A normalização do conteúdo do coração e fígado indica potenciais benefícios para a função cardíaca e hepática geral e uma melhora da sensibilidade à insulina, que pode estar prejudicada nos casos de doenças hepáticas (Batetta *et al.*, 2009);

- Estudo conduzido em animais (Tabela 2) comprovou que a suplementação de DHA incorporado aos fosfolipídeos mostrou maior “bioassimilação” e biodisponibilidade quando comparado a outras fontes de DHA (Valenzuela *et al.*, 2005).

Estudo de Suplementação em Animal

DHA 8mg/Kg 40 dias em ratos fêmeas	Plasma µg/ml	Eritrócito mg/g PL	Tecido Hepático mg/g PL	Tecido Adiposo mg/g Lipídeos
Placebo (óleo de oliva)	80	12.5	45	4.5
Fosfolipídeos	150 (+90%)	27.5 (+120%)	90 (+100%)	9 (+100%)
Monoglicerídeos*	160 (+100%)	25 (+100%)	80 (+80%)	8.5 (+90%)
Triglicérides**	145 (+80%)	22.5 (+80%)	70 (+55%)	7 (+55%)
Etil Ésteres***	150 (+90%)	17.5 (+40%)	40 (-10%)	5 (+10%)

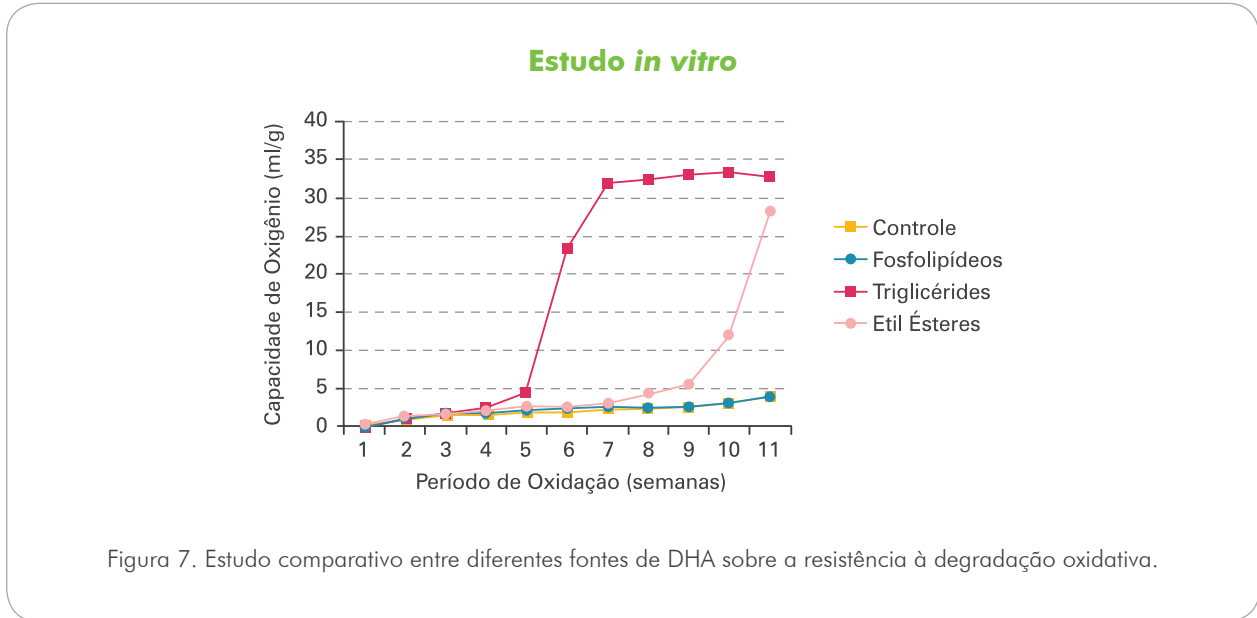
*Não disponível no mercado **Disponível com óleos de peixe e microalgas

***Disponível com medicamentos (por exemplo Omacor®)

Tabela 2: Estudo comparativo entre diferentes fontes de DHA.

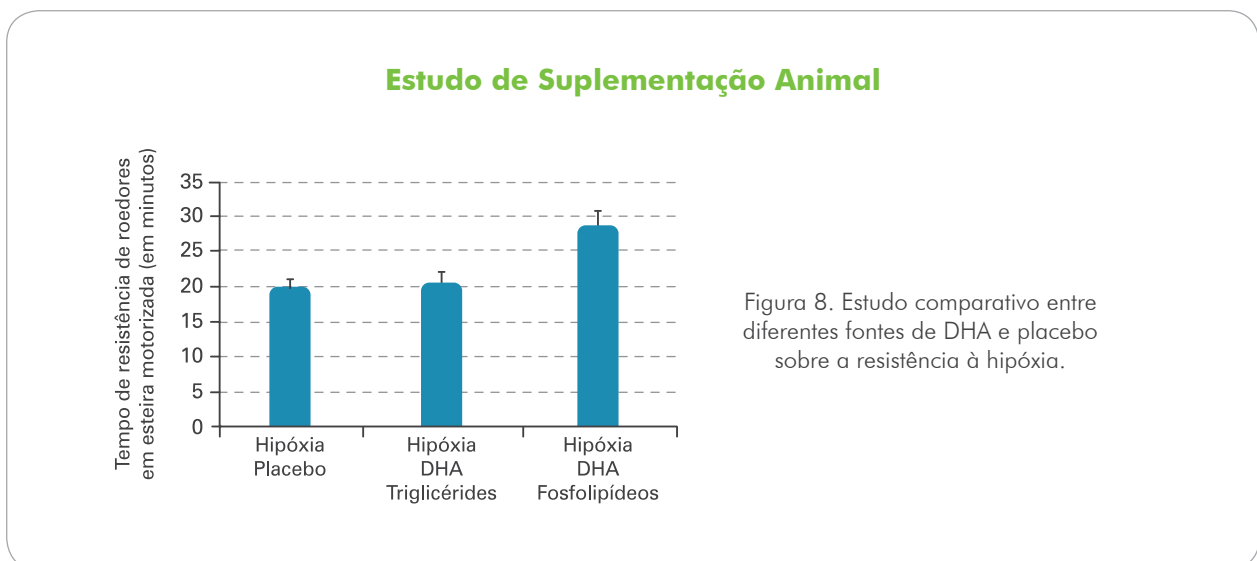
Melhor Resistência à Degradação Oxidativa

- Nesse estudo *in vitro* foi comprovada a maior resistência à degradação oxidativa quando o DHA se encontrava incorporado aos fosfolipídeos (Song *et al.*, 1997).



Efeitos Específicos

Em um modelo de hipóxia em ratos, quando as mesmas doses de DHA foram administradas, porém de diferentes fontes, ou seja, fosfolipídeos vs. triglicérides, o DHA em fosfolipídeos demonstrou maior resistência à hipóxia quando comparado à outra fonte (Tardieu *et al.*, 2009).



Distribuição dos PUFAs

Evidências crescentes têm destacado que a forma molecular dos ácidos graxos ômega-3 (em triglicérides, etil ésteres ou fosfolipídeos) interfere no efeito biológico desempenhado por esses compostos, assim como na distribuição dos ácidos graxos ômega-3 pelo organismo (Di Marzo *et al.*, 2010; Batetta *et al.*, 2009; Maki *et al.*, 2009; Tandy *et al.*, 2009);

- Di Marzo *et al.* (2010) demonstraram que após a suplementação de ácidos graxos ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos, os índices de DHA em nível cerebral aumentaram significativamente quando comparado à suplementação de ácidos graxos ômega-3 do óleo de peixe (triglicérides);
- Fosfolipídeos ligados aos PUFAs ômega-3, especialmente à fosfatidilcolina, apresenta a capacidade de aumentar a absorção assim como a liberação de DHA em nível cerebral, quando comparado às formas triglicérides e etil ésteres (Goustard-Langelier *et al.*, 1999; Wijendran *et al.*, 2002; Maki *et al.*, 2009).

A partir desses resultados, é possível sugerir que os PUFAs ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos podem apresentar um padrão de distribuição diferente quando comparado a outras formas.

Possibilidade de Redução de Dose devido ao Aumento da Biodisponibilidade

Os fosfolipídeos marinhos **podem melhorar a biodisponibilidade** dos PUFAs ômega-3 uma vez que estes **facilitam a absorção e a “bioassimilação” do EPA e DHA**, quando comparados aos PUFAs em triglicérides. Por esse motivo, a dose de EPA e DHA utilizada pode ser reduzida (Ulven *et al.*, 2011).

Em um estudo conduzido em animais, pesquisadores compararam os PUFAs ômega-3 incorporados aos fosfolipídeos vs. o óleo de peixe, com doses equimolares de DHA e EPA. Segundo os resultados, os ácidos graxos incorporados aos fosfolipídeos foram superiores e apresentaram alguns efeitos diferentes em parâmetros específicos da síndrome metabólica (Batetta *et al.*, 2009).

Os **Fosfolipídeos do Caviar** contém um pigmento avermelhado, a Astaxantina, que apresenta um potente efeito antioxidante. Esse antioxidante tem a capacidade de proteger os PUFAs ômega-3 do complexo **Fosfolipídeos do Caviar** contra o processo de oxidação, ou seja, contra a peroxidação lipídica (Venkatraman *et al.*, 1994). **Dessa maneira, a biodisponibilidade também é aumentada por esse efeito.**

Estudo publicado no *Alternative Medicine Review*, em 2004, comprovou a superioridade de um óleo rico em PUFA ω -3 incorporados em fosfolipídeos, em dose menor ou equivalente ao do óleo de peixe na redução de lipídeos plasmáticos em pacientes com hiperlipidemia. **Segundo os resultados, 500 mg do óleo rico em PUFA ω em fosfolipídeos foram mais eficazes quando comparados ao óleo de peixe 3 g/dia** (Bunea *et al.*, 2004).

A Sociedade Internacional para o Estudo dos Ácidos Graxos e Lipídeos (ISSFAL) recomenda uma ingestão mínima de 500 mg/dia de EPA e DHA para manter a saúde cardiovascular, baseada em diversos estudos que mostraram significativa redução do risco cardiovascular com doses iguais ou superiores a essa. Adicionalmente, os PUFA ω -3 são efetivos em diversos parâmetros da síndrome metabólica quando administrados a partir dessa dosagem (Carpentier *et al.*, 2006).

9. Fosfolipídeos do Caviar: Composição Química

Componentes	Concentrações Garantidas
Fosfolipídeos (^{31}P - NMR)	Mínimo de 50%
Fosfatidilcolina	Mínimo de 50%
Fosfatidiletanolamina	Mínimo de 2%
Ácidos graxos (g/100 g/%)	
Ácidos graxos totais	Mínimo de 78%
Ácidos graxos ω 3	>30
C20:5 ω3 (EPA)	>10
C22:6 ω3 (DHA)	>20
C22:5 ω 3 (DPA)	>0,5
Ácidos graxos ω 6	<5
Antioxidantes (mg/100 g)	
Astaxantina	>0,5
Vitamina E (α -tocoferol)	>40

Tabela 3: Componentes dos Fosfolipídeos do Caviar com suas respectivas concentrações. ω 3 (ω 3 (ω 3) (Novastell®).

Vantagens:

- Os **Fosfolípidos do Caviar** são ricos em PUFA's ômega-3 incorporados aos fosfolípidos, os melhores vetores biológicos para essas moléculas: mínimo de 30%;
- Os **Fosfolípidos do Caviar** apresentam no mínimo 20% de DHA, o principal ácido graxo ômega-3 presente nas membranas;
- Trata-se de um produto ecologicamente correto, uma vez que não causa impacto significativo no ambiente marinho e na natureza. É um produto isento de mercúrio, disponível na forma pó e com sabor neutro;
- A associação entre os fosfolípidos e os PUFA's ômega-3 facilita significativamente a passagem das moléculas dos ácidos graxos pela mucosa intestinal, aumentando a biodisponibilidade e melhorando a proporção ômega-6/ômega-3.

10. Fosfolípidos do Caviar: Propriedades

1. Recuperam ou promovem a integridade das membranas celulares (citoplasmática, nuclear e das organelas), estruturas-chave na homeostasia celular;
2. Atuam como anti-inflamatório, antioxidante e imunomodulatório em condições clínicas e subclínicas;
3. Repõem ácidos graxos poli-insaturados essenciais ômega-3, componentes essenciais das membranas celulares;
4. Repõem fosfolípidos, especialmente a fosfatidilcolina, principal constituinte das membranas celulares;
5. São fonte de dois excelentes antioxidantes lipossolúveis: a Astaxantina e o α -tocoferol;
6. Promovem a alta hidratação celular e previnem a TEWL (perda de água transepidermal);
7. Promovem a neuroproteção e melhora a acuidade visual;
8. Promovem a cardioproteção e modula os lipídeos plasmáticos;
9. Promovem o aumento do desempenho esportivo;
10. São bem tolerados e seguros;
11. Diminuição da dosagem terapêutica de DHA/EPA pela melhora da bioassimilação e biodisponibilidade no organismo;
12. Potencializa a absorção de ativos lipossolúveis.

11. Fosfolipídeos e Ácidos Graxos Poli-insaturados: Componentes Essenciais das Membranas Celulares

O organismo é constituído por trilhões de células que contêm uma membrana citoplasmática formada por grande quantidade de fosfolipídeos, elementos fundamentais para sua estrutura. As membranas consistem em uma barreira seletiva entre o interior e o exterior da célula. Apresentam propriedades de permeabilidade seletiva e promovem o transporte de diferentes moléculas e íons.

As membranas celulares têm uma organização básica universal: são compostas por uma bicamada de fosfolipídeos, além de colesterol, carboidratos, antioxidantes e proteínas (Figura 9).

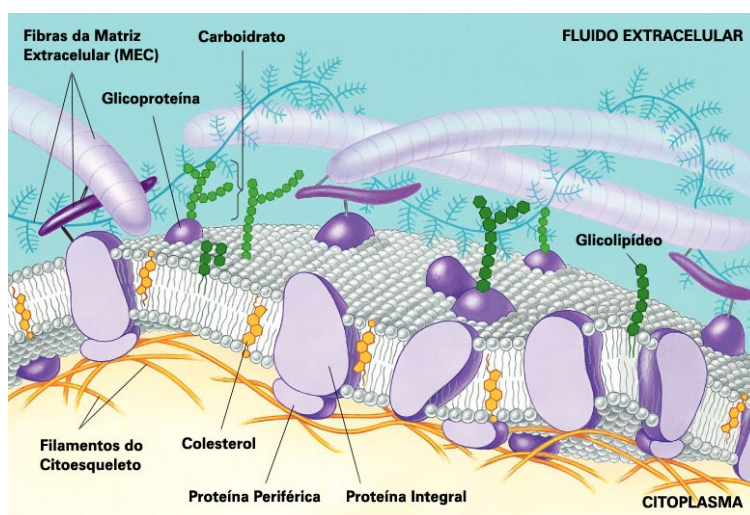


Figura 9: Bicamada de fosfolipídeos e outros componentes da membrana celular (proteínas, glicolipídeos, glicoproteínas, colesterol e carboidratos).

11.1. Composição Percentual das Membranas Celulares:

Macronutriente	Percentual
Lipídeos	40%
Proteínas	40%
Carboidratos	20%

Tabela 4: Componentes das membranas celulares e suas respectivas concentrações (Fonte: Guyton e Hall, 1998).

Essa organização, que parece simples, é muito sofisticada e comanda a funcionalidade celular. O DHA é o PUFA ômega-3 responsável pela fluidez da membrana. É fundamental para a organização celular e essencial para a funcionalidade adequada das células.

11.2. Funções da Membrana Celular:

- Impede a troca irrestrita de moléculas do meio intracelular para o meio extracelular e vice-versa;
- Contém a maquinaria para o transporte físico de substâncias de um lado para o outro da membrana, frequentemente de uma região onde o soluto está presente em baixa concentração para uma região onde o soluto está presente em maior concentração (permitindo acumular substâncias como açúcares e aminoácidos);
- É capaz de transportar íons específicos, estabelecendo assim gradientes iônicos;
- É capaz de responder a estímulos externos, um processo chamado transdução de sinal;
- Proporciona o meio de comunicação entre os compartimentos que elas separam;
- É capaz de interagir com células vizinhas (reconhecimento e sinalização para outra célula; adesão, quando apropriado e troca de materiais e informações) (Guyton e Hall, 1998).

11.3. A Barreira Lipídica da Membrana Celular (Fosfolipídeos, Ácidos Graxos Poli-insaturados e Colesterol)

A estrutura básica da membrana celular é de uma bicamada fosfolipídica, constituída por uma película muito delgada de lipídeos que reveste toda a superfície da célula. Dispersas nessa película lipídica, existem grandes moléculas globulares de proteínas (Guyton e Hall, 1998) (Figura 10).

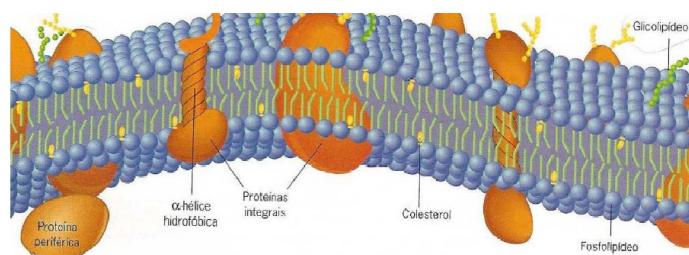


Figura 10: Bicamada lipídica e proteínas globulares que constituem a membrana celular.

A estrutura básica é formada por moléculas de fosfolipídeos. Uma parte de cada molécula de fosfolipídeo, a *fração fosfato*, é solúvel em água, isto é, é *hidrofílica*. A outra parte, os radicais ácidos graxos, só é solúvel em gordura, portanto, trata-se de compostos *hidrofóbicos*. Dado que a fração lipídica dessas moléculas é repelida pela água, embora com atração mútua, as moléculas de fosfolipídeos têm tendência natural a se alinhar, com as frações de ácidos graxos ocupando a parte central da membrana (Guyton e Hall, 1998) (Figura 11).

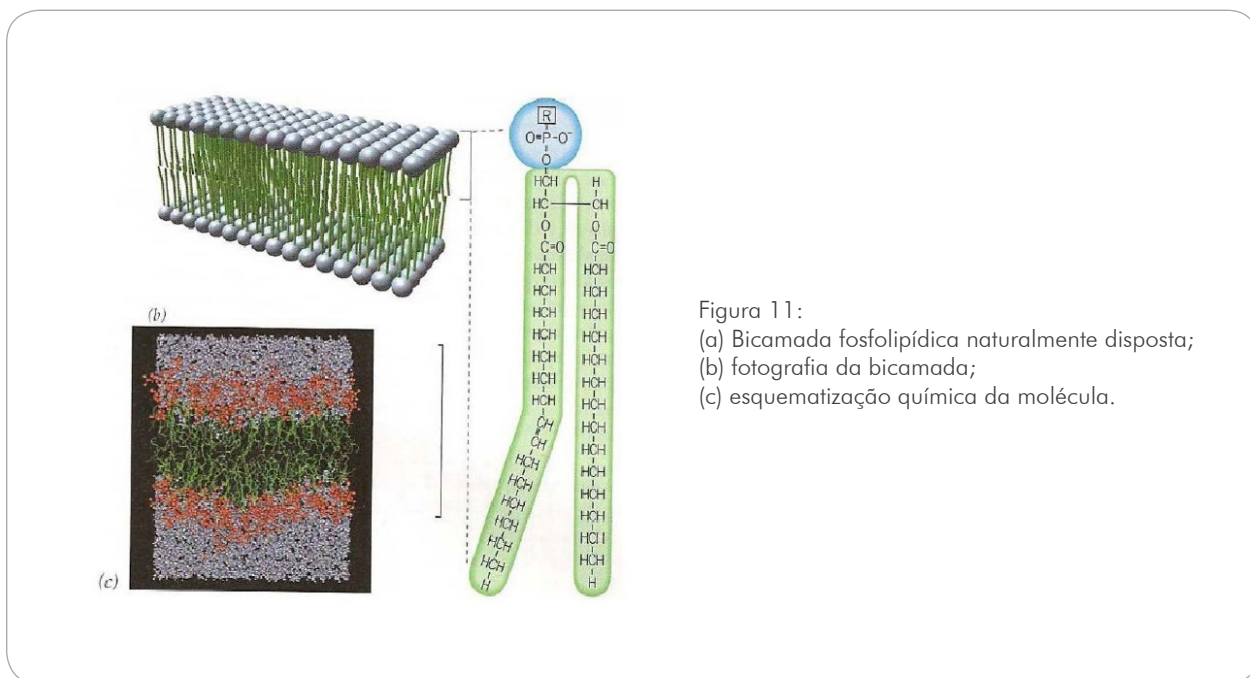


Figura 11:
 (a) Bicamada fosfolipídica naturalmente disposta;
 (b) fotografia da bicamada;
 (c) esquematização química da molécula.

A bicamada lipídica da membrana é uma importante barreira, *impermeável* às substâncias usuais, *solúveis em água*, como íons, glicose, uréia e outras. Por outro lado, as substâncias solúveis em gordura, como o gás carbônico, o oxigênio e o álcool, podem atravessar com facilidade essa parte da membrana (Guyton e Hall, 1998).

Os lipídeos de uma membrana são mais do que elementos estruturais, eles podem apresentar importantes efeitos nas propriedades biológicas de uma membrana. A composição lipídica pode determinar o estado físico da membrana e influenciar a atividade de determinadas proteínas da membrana. O estado físico dos lipídeos, por sua vez, pode determinar a sua *fluidez* (Figura 12).

A membrana é uma estrutura fluída, ou seja, seus componentes não ocupam posições definidas e são suscetíveis aos deslocamentos bidimensionais, de rotação ou de translação. Para além dos movimentos referidos, também os fosfolipídeos podem trocar de camada. A importância da fluidez da membrana plasmática é que ela deve permitir a passagem seletiva de substâncias e a ancoragem de proteínas por ela para que a célula não fique

isolada do meio externo e possa ter movimentos, pois é a relação da célula com o meio externo que permite a obtenção da matéria-prima para o seu metabolismo e, para isso, ela não pode ser rígida e cristalizada.

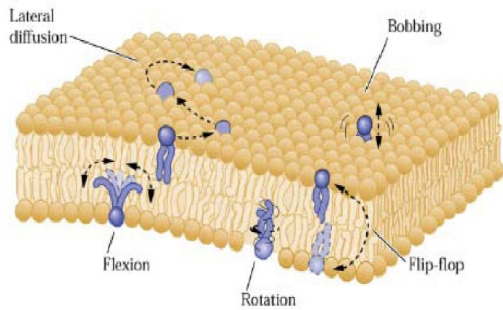


Figura 12: Esquema demonstrando os movimentos que promovem a fluidez da membrana.

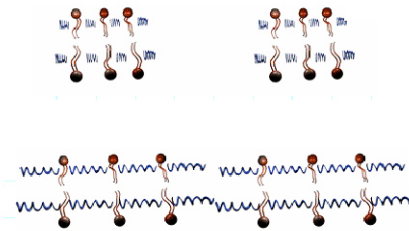


Figura 13: Esquema demonstrando a capacidade elástica da membrana plasmática.

As membranas celulares são elásticas e resistentes graças às fortes interações hidrofóbicas entre os grupos apolares dos fosfolipídeos (Figura 13).

11.3.1. Fosfolipídeos

Os fosfolipídeos são definidos quimicamente como lipídeos complexos que, por hidrólise, podem fornecer glicerol, ácidos graxos, ácido ortofosfórico, inositol, substâncias nitrogenadas (como colina), aldeídos e carboxilácidos. Em função de seus componentes, os fosfolipídeos podem ser divididos em ácidos fosfatídicos, lecitinas, cefalinas, esfingomielinas, inositol-fosfatídeos e acetais-fosfatídeos (Aranha, 1999).

São moléculas anfipáticas, isto é, possuem uma cabeça constituída pelo grupo fosfato, que é polar ou hidrofílica e uma cauda, constituída por cadeias de ácidos graxos, apolares ou hidrofóbicas (Figura 14).

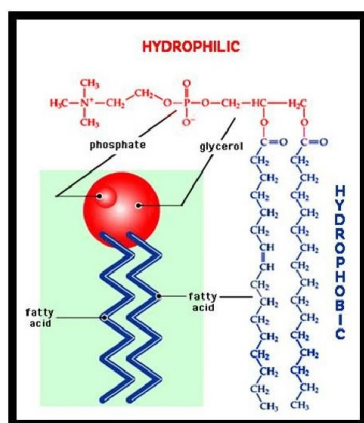


Figura 14: Esquema de uma molécula de fosfolipídeo.

Os fosfolipídeos são essenciais para a constituição das membranas biológicas. Formam barreiras de permeabilidade altamente seletivas, desempenhando um papel importante no transporte de substâncias específicas através das membranas (Campbell, 2000).

São os principais componentes não somente das membranas celulares (citoplasmáticas), mas também das membranas das organelas (peroxissomos, carioteca, retículo endoplasmático liso e rugoso, lisossomos, mitocôndrias, entre outras) sendo, portanto, protetores da integridade dessas estruturas (Fadeel *et al.*, 2005, 2007, 2009).

Distribuição dos Fosfolipídeos na Membrana Celular:

Em células saudáveis, os fosfolipídeos são assimetricamente distribuídos nas películas das membranas plasmáticas. A fosfatidilcolina e a esfingomiéline são predominantes nas películas mais externas enquanto a fosfatidilserina e a fosfatidiletanolamina são mais predominantes nas películas mais internas. Essa assimetria também é observada nas membranas das organelas (Fadeel *et al.*, 2005, 2007, 2009).

Vários estudos têm indicado que a assimetria de distribuição dos fosfolipídeos pode exercer funções críticas em muitos processos celulares e biológicos importantes (Fadeel *et al.*, 2005, 2007, 2009), entre elas:

- Auxílio para proteínas “alvo” se apropriarem de sítios subcelulares ou organelas para processos celulares específicos, como fusão de organelas ou apoptose;
- Manutenção das propriedades biofísicas específicas das membranas;
- Contorno celular adequado;
- Facilitação do tráfego/fusão das vesículas nas membranas;
- Regulação de atividade das proteínas da membrana;
- Tradução de sinais intracelulares;
- Ativação celular e processo de coagulação sanguínea, reconhecimento e remoção de células apoptóticas;
- Citocinese;
- Fusão celular.

Cada tipo de membrana celular possui uma composição lipídica característica, diferindo umas das outras nos tipos de lipídeos, na natureza dos grupos cabeça e nas espécies particulares da(s) cadeia(s) de ácido(s) graxo(s). Em razão dessa variabilidade estrutural, estima-se que algumas membranas biológicas possam conter mais de uma centena de espécies quimicamente distintas de fosfolipídeos (Tabela 5).

Composições Lipídicas de Algumas Membranas Biológicas*

Lípido	Eritrócito Humano	Mielina Humana	Mitocôndria de Tecido Cardíaco	E.coli
Ácido Fosfatídico	1,5	0,5	0	0
Fosfatidilcolina	19	10	39	0
Fosfatidiletanolamina	18	20	27	65
Fosfatidilglicerol	0	0	0	18
Fosfatidilserina	8,5	8,5	0,5	0
Cardiolipina	0	0	22,5	12
Esfingomielina	17,5	8,5	0	0
Glicolípídeos	10	26	0	0
Colesterol	25	26	3	0

*Valores dados em porcentagem de peso do lípido total.

Fonte: C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, p. 109, copyright 1980, de John Wiley & Sons, Inc. Reimpressa com a permissão de John Wiley & Sons, Inc.

Tabela 5: Composição de diferentes tipos de membranas celulares.

Os fosfolípidos não se encontram distribuídos uniformemente nos tecidos animais e estão quase ausentes nos depósitos de lípidos. Ocorrem, entretanto, em vários órgãos glandulares, mais notadamente no fígado e são abundantes nas porções mielinizadas do Sistema Nervoso Central (SNC). Constituem ainda cerca de 50% dos lípidos totais do plasma.

Fosfatidilcolina

Estrutura Química

A fosfatidilcolina é um fosfolípido presente em abundância nas membranas celulares. Sua molécula é composta por dois ácidos graxos esterificados a um glicerol-3-fosfato e uma extremidade colina (Figura 15).

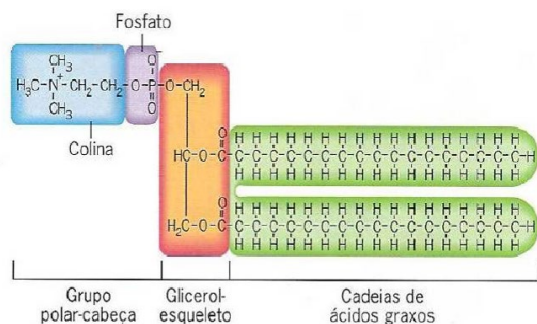


Figura 15: Representação estrutural da molécula de fosfatidilcolina.

Os ácidos graxos são cadeias hidrocarbonadas hidrofóbicas de tamanhos variados. Já o grupo fosfato e colina são hidrofílicos. Por isso, essa molécula apresenta propriedade anfílica, sendo capaz de formar vesículas em meio aquoso e as bicamadas lipídicas.

Geralmente o ácido graxo esterificado na posição 1 do glicerol é saturado enquanto o ácido graxo esterificado na posição 2 é insaturado (Scherphof, 1993; Voet *et al.*, 2000).

Metabolismo

A fosfatidilcolina, assim como outros fosfolípidos e o colesterol, não é hidrolisada no estômago pelas lipases orais e gástricas. Os movimentos peristálticos que ocorrem no estômago fazem ação mecânica para a emulsificação inicial dos lípidos da dieta. **Os fosfolípidos, principalmente a fosfatidilcolina, auxiliam nessa emulsificação importante para a posterior hidrólise das gorduras da dieta pela lipase pancreática no intestino delgado** (Phan e Tso, 2001; Shen *et al.*, 2001).

A fosfatidilcolina e o colesterol da dieta, os produtos da hidrólise dos triacilgliceróis (diglicerídeos e ácidos graxos) e outros triacilgliceróis não hidrolisados, entram no intestino delgado onde acontece a maior parte da digestão dos lípidos pela ação combinada da bile e do suco pancreático. A bile é composta de sais biliares, fosfatidilcolina e colesterol endógeno e faz a emulsificação dos lípidos da dieta no intestino delgado. Os lípidos e os sais biliares interagem espontaneamente formando as micelas, que são agregados cilíndricos que captam lípidos e facilitam seu transporte através do meio aquoso (a camada não misturada) até os enterócitos (Mu e Hoy, 2003). A fosfatidilcolina obtida da dieta é então distribuída entre as micelas e a lipase pancreática pode então hidrolisar os lípidos. A fosfatidilcolina é parcialmente hidrolisada pela fosfolipase A2 pancreática (PLA2). Essa fosfolipase hidrolisa a molécula na posição 2 do glicerol, liberando um ácido graxo e uma lisofosfatidilcolina. Também pode ser encontrada alguma atividade da fosfolipase A1 pancreática (PLA1) (Phan e Tso, 2001), que hidrolisa a molécula na posição 1 do glicerol.

O metabolismo dos fosfolípidos é controlado por enzimas ligadas à membrana. A enzima fosfolipase A2 (PLA2) tem aqui uma função primordial. A PLA2 catalisa nos fosfolípidos a hidrólise de ácidos graxos ligados à posição sn-2, liberando da membrana ácidos graxos livres e lisofosfolípidos. Tanto o ácido araquidônico livre quanto as prostaglandinas que deles resultam como a lisofosfatidilcolina são importantes mediadores na transmissão e no processamento de sinais neuronais.

Transporte da Fosfatidilcolina plasmática por meio das lipoproteínas

Nos enterócitos pode haver ressíntese de fosfatidilcolina. A lisofosfatidilcolina absorvida pode ser reaclilada para formar fosfatidilcolina, hidrolisada para formar glicerol-3-fosforilcolina, ou ainda combinar-se a outra molécula de lisofosfatidilcolina, formando fosfatidilcolina e glicerol-3-fosforilcolina. Os ácidos graxos liberados são utilizados para a síntese de triacilgliceróis e de outros fosfolípidos e a glicerol-3-fosforilcolina é transportada pela veia porta para utilização no fígado. A fosfatidilcolina e outros fosfolípidos são utilizados tanto para a manutenção e funcionalidade da membrana do enterócito quanto para a formação de novas lipoproteínas. As lipoproteínas formadas nos enterócitos são os quilomícrons e as VLDL, que são liberados nos canais linfáticos. Sabe-se que a absorção e o transporte de lípidos da dieta nos canais linfáticos requerem fosfatidilcolina ou seu precursor biossintético, a colina (Phan e Tso, 2001). Dos vasos linfáticos essas lipoproteínas alcançam, via ducto torácico, a corrente sanguínea, entrando em contato com outras lipoproteínas plasmáticas e então ocorre a rápida transferência de proteínas entre elas. Os lípidos dos quilomícrons são hidrolisados rapidamente pela atividade lipolítica das lipases lipoproteicas e os ácidos graxos e monoglicéridos vão para os tecidos. Formam-se então os quilomícrons remanescentes, ricos em colesterol, que podem ser removidos do plasma pelo fígado. O fígado então forma as lipoproteínas VLDL. As apolipoproteínas e os triacilgliceróis das VLDL são removidos gradativamente, formando as IDL e, posteriormente, as LDL. Estas últimas são captadas pelas células, por meio de endocitose mediada por receptor, levando colesterol para as células (Allard, 2002). Os outros lípidos hidrolisados pela ação das lipoproteínas lipases podem então ser distribuídos para todas as células do organismo. As lipoproteínas HDL são formadas no plasma a partir de componentes obtidos na degradação das outras lipoproteínas que removem o colesterol dos tecidos.

Propriedades

A. Essencial para a Integridade da Membrana Celular

A fosfatidilcolina é o principal fosfolípido presente nas membranas celulares e nas lipoproteínas (Van Meer, 1989), com participação ativa na estrutura e no metabolismo das células.

Os produtos metabólicos da fosfatidilcolina participam dos sinais de transdução intracelulares e da sinalização intercelular, fundamentais para o desencadeamento de respostas fisiopatológicas. Entre as principais moléculas de sinalização geradas a partir da fosfatidilcolina estão a lisofosfatidilcolina, o ácido fosfatídico, o diacilglicerol e o ácido araquidônico (Cui e Houwelling, 2002).

B. Fonte de Colina

A administração oral de fosfatidilcolina leva ao aumento da disponibilidade de colina para a síntese de novos substratos no organismo (Buchman *et al.*, 1992). **A colina é elemento constituinte, por exemplo, do fator de agregação plaquetária (PAF), da esfingomielina e da acetilcolina, neurotransmissor associado à memória.** Além disso, dietas deficientes em colina diminuem a imunocompetência em ratos (Courreges *et al.*, 2003).

C. Precursor da Síntese de Acetilcolina

A fosfatidilcolina é precursor do neurotransmissor acetilcolina (Ladd *et al.*, 1993; Hessel *et al.*, 2003; MacDaniel *et al.*, 2003; Rotunda e Kolodney, 2006). **O neurônio não tem capacidade de sintetizar a colina, o precursor necessário para a síntese de acetilcolina.** Portanto, é necessária a ingestão da colina pela dieta, que é então, liberada para a corrente sanguínea para ser utilizada na síntese do neurotransmissor (Amenta e Tayebati, 2008).

Além de participar da síntese da acetilcolina, a fosfatidilcolina parece ainda melhorar a transmissão de neurotransmissores importantes para a memória (MacDaniel *et al.*, 2003, Mulder *et al.*, 2003).

D. Essencial para o Funcionamento Hepático

A fosfatidilcolina protege e auxilia a recuperação das células hepáticas expostas aos vírus, à ingestão abusiva de álcool e a outras substâncias tóxicas.

A fosfatidilcolina apresenta ação na absorção das gorduras da dieta em nível intestinal (intestino delgado), juntamente com os sais biliares, solubilizando os lipídeos e proporcionando um mecanismo de transporte desses até os enterócitos (Phan e Tso, 2001). A fosfatidilcolina também é essencial para a síntese de lipoproteínas (Zeisel e Blusztajn, 1994).

Quando os níveis de fosfatidilcolina não estão adequados, o fígado é incapaz de exportar triglicérides, que se acumulam no tecido hepático (Tijburg e Vance, 1991). É sabido que a nutrição parenteral com deficiência de colina a longo prazo está relacionada ao desenvolvimento de fígado gorduroso ou esteatose (Buchman *et al.*, 1992; Allard, 2002). Pacientes submetidos a uma dieta deficiente em colina também apresentam disfunções hepáticas súbitas (Hayashi *et al.*, 1999). Portanto, **a fosfatidilcolina é essencial para o funcionamento hepático, apresentando estreita relação com o transporte plasmático de triacilgliceróis e colesterol.**

A fosfatidilcolina (especialmente a dilinoleoil fosfatidilcolina) tem demonstrado ser efetiva na prevenção da fibrose hepática crônica em animais (babuínos) cronicamente submetidos ao álcool (Lieber *et al.*, 1994).

A inflamação hepática contínua predispõe à estrutura do fígado à fibrose. Uma vez que os PUFAs ômega-3 apresentam eficácia como anti-inflamatório, pesquisadores japoneses testaram a hipótese de que PUFAs ômega-3 em fosfatidilcolina das ovas de salmão selvagem poderiam apresentar efeitos benéficos na doença hepática crônica suscetível à fibrose. Os fosfolipídeos das ovas de salmão, com 90% de fosfatidilcolina, foram extraídos e encapsulados. Quase 1/3 os ácidos graxos em fosfatidilcolina foram DHA e 10% foram EPA (Hayashi *et al.*, 1999).

Segundo os resultados do estudo, 1600mg/dia de fosfolipídeos das ovas de salmão, administrados por 6 meses a 6 pacientes com doença hepática crônica, 4 com hepatite B (3 com cirrose e 1 com hepatite crônica), 1 com hepatite C e cirrose e 1 com cirrose alcoólica promoveu decréscimo de 3.80g/dl para 3.67g/dl ($p < 0,05$) de globulina. Além disso, o tratamento promoveu aumento significativo dos níveis de HDL-colesterol, apolipoproteína A-I e apolipoproteína E. **Concluiu-se que, apesar de ser uma triagem pequena, PUFAs ômega-3 em fosfatidilcolina podem ser benéficos para o tratamento de doenças hepáticas crônicas (Hayashi *et al.*, 1999).**

	Administration (months)							ANOVA
	Before	1	2	3	4	5	6	
SGOT (IU/l)	71 ^a (52) ^b	80 (76)	71 (59)	73 (70)	89 (79)	65 (43)	64 (38)	n.s. ^c
SGPT (IU/l)	95 (83)	109 (112)	88 (74)	88 (79)	101 (84)	81 (61)	79 (57)	n.s.
ALP (IU/l)	239 (73)	235 (60)	237 (53)	237 (88)	232 (53)	214 (52)	217 (49)	n.s.
Albumin (g/dl)	4.30 (0.35)	4.30 (0.28)	4.28 (0.25)	4.28 (0.26)	4.30 (0.17)	4.18 (0.22)	4.30 (0.14)	n.s.
Globulin (g/dl)	3.80 (0.50)	3.70 (0.49)	3.75 (0.42)	3.75 (0.60)	3.70 (0.56)	3.45 (0.37)	3.67 (0.41)	$p < 0.05$
LDH (IU/l)	437 (48)	467 (72)	465 (80)	449 (75)	471 (55)	458 (56)	459 (44)	n.s.
Total cholesterol (mmol/l)	4.06 (1.03)	4.19 (0.91)	4.14 (1.01)	4.22 (1.14)	4.06 (0.98)	4.14 (1.22)	3.98 (1.19)	n.s.
Triacylglycerol (mmol/l)	1.34 (1.32)	1.49 (1.21)	1.28 (0.99)	1.56 (1.25)	1.58 (1.06)	1.23 (0.95)	1.40 (0.97)	n.s.
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.03 (0.31)	1.22 (0.39)	1.40 (0.41)	1.32 (0.34)	1.29 (0.34)	1.37 (0.47)	1.29 (0.31)	$p < 0.01$
LDL-cholesterol (mmol/l)	2.40 (0.80)	2.28 (0.59)	2.17 (0.80)	2.20 (0.98)	2.04 (0.70)	2.22 (1.06)	2.04 (1.03)	n.s.
Apo A-I (mg/dl)	122 (13)	145 (21)	139 (24)	138 (16)	129 (23)	126 (24)	125 (24)	$p < 0.05$
Apo B (mg/dl)	70 (26)	74 (33)	74 (31)	79 (34)	81 (39)	75 (38)	75 (37)	n.s.
Apo E (mg/dl)	4.7 (1.2)	5.0 (1.3)	5.3 (1.5)	5.3 (1.3)	5.7 (1.9)	5.2 (1.6)	5.1 (1.6)	$p < 0.01$

^amean, ^bSD, ^cnot significant

Tabela 6: Resultados de análises bioquímicas em pacientes com doença hepática crônica durante os 6 meses de tratamento com a fosfatidilcolina das ovas de salmão.

Enquanto as concentrações de enzimas séricas relacionadas à função hepática não apresentaram mudança significativa durante os 6 meses de tratamento, a globulina sérica decresceu de forma clara. A imunoglobulina tem demonstrado aumentar as doenças hepáticas crônicas como a hepatite crônica e a cirrose, por incrementar a atividade do sistema retículo-endotelial. Apesar de a classificação das imunoglobulinas não ter sido realizada no estudo, é possível especular que a administração de PUFA's ômega-3 em fosfatidilcolina reduziu a inflamação hepática e resultou no decréscimo de globulina sérica.

A outra razão para acreditar que os fosfolipídeos das ovas de salmão ricos em PUFA's ômega-3 sejam benéficos no tratamento das doenças hepáticas crônicas é baseada nos dados do metabolismo lipídico. DHA e EPA são agentes anti-hiperlipidêmicos bem conhecidos. Quando administrados sob a forma de triglicérides ou etil ésteres, promovem redução dos níveis de triglicérides por inibir a produção dos mesmos em nível hepático. Neste estudo, DHA e EPA em fosfatidilcolina foram administrados em pacientes normolipidêmicos. Os níveis de triglicérides e colesterol não foram afetados no estudo; no entanto, os níveis de HDL-colesterol foram significativamente aumentados após o tratamento. A principal proteína estrutural das partículas HDL – apo A-I, que é principalmente produzida pelo fígado e intestino, também aumentou significativamente. Há uma possibilidade de que o catabolismo das partículas HDL foram, em algum momento, inibidas pelos PUFA's ômega-3, resultando no aumento dos níveis de HDL-colesterol, o bom colesterol.

O aumento da concentração de apoE (apolipoproteína E) sérica, cuja maior parte é produzida no fígado, parece ser favorável à hipótese de que os PUFA's ômega-3 restauram a capacidade do hepatócito de síntese proteica.

11.3.2. Ácidos Graxos Poli-insaturados: Ômega-3

Estrutura Química

Ômega-3 é uma expressão geral que designa três tipos principais de PUFA's que contêm **três** insaturações. São eles, o ácido alfa-linolênico (ALA), o precursor de ômega-3 ativo, o EPA (ácido eicosapentaenóico) e o DHA (ácido docosaexaenóico). São ácidos graxos essenciais (EFAs), ou seja, não são podem ser sintetizados pelo organismo humano, devendo ser, portanto, suplementado ou ingerido por meio da alimentação.

Há duas famílias de ácidos graxos essenciais (EFAs):

Ômega-3



Ácido alfa-linolênico (ALA)

Ácido eicosapentaenóico (EPA)

Ácido docosaexaenóico (DHA)

Ômega-6



Ácido linolênico (LA)

Ácido gama-linolênico (GLA)

Ácido araquidônico (ARA)

Os PUFA's ômega-3, especialmente o DHA, apresentam várias funções fisiológicas, como prevenção de doenças cardiovasculares, redução dos lipídeos plasmáticos e melhora da memória e aprendizado. A maior parte dos estudos utiliza nas suas avaliações, o DHA ligado aos triglicérides (DHA-TG) ou seus etil ésteres; no entanto, tem sido relatado que o DHA ligado aos fosfolipídeos (DHA-PL) apresenta algumas ações peculiares, como ação antiinflamatória e melhora da deformidade eritrocitária (Hosokawa *et al.*, 2001; Hiratsuka *et al.*, 2009).

Hiratsuka *et al.* (2008), que compararam os efeitos do DHA-PL e do DHA-TG na peroxidação lipídica em nível cerebral de ratos diabéticos, comprovaram o DHA-PL apresentaram efeito antioxidante nos lipídeos cerebrais e os níveis de plasmalogênios* no cérebro foram significativamente maiores quando comparado ao DHA-TG. Dessa forma, foi sugerido que a atividade antioxidante nos lipídeos cerebrais correlaciona-se à concentração de plasmalogênio e, conseqüentemente, apenas o DHA-PL pode exercer esse efeito, culminando na melhora da memória e da aprendizagem.

Plasmalogênio é um éter lipídeo cuja primeira posição do glicerol liga-se a um resíduo vinil (a partir de um álcool vinil) com a dupla ligada a um éter. O 2º carbono apresenta uma típica ligação éster-ácido graxo e o 3º carbono, no geral, tem a cabeça do fosfolipídeo com colina ou etanolamina.

Metabolismo

Os ácidos graxos essenciais de cadeia longa são o ácido araquidônico (AA) (PUFA ômega-6) e os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosaexaenóico (DHA) (PUFA's ômega-3). Estes fazem parte da estrutura dos fosfolipídeos, componentes importantes das membranas e da matriz estrutural de todas as células. Além de seu papel estrutural, esses lipídeos podem também modular a função celular ao atuarem como mediadores intracelulares da transdução de sinais e como moduladores das interações entre células (Carmo e Correia, 2009).

A composição dos fosfolipídeos de membranas na forma de ácidos graxos é, em parte, determinada pela composição dos ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 da dieta. Dessa forma, a composição da gordura alimentar pode influenciar várias funções relacionadas à membrana, como ligação de hormônios e atividades associadas a enzimas e transportadores. Na dieta ocidental típica, a proporção ômega-6: ômega-3 varia de aproximadamente 10/1 a 30/1, muito diferente da proporção de 1/1 a 2/1 que acredita-se ter sido a proporção na dieta de populações da pré-história (Carmo e Correia, 2009).

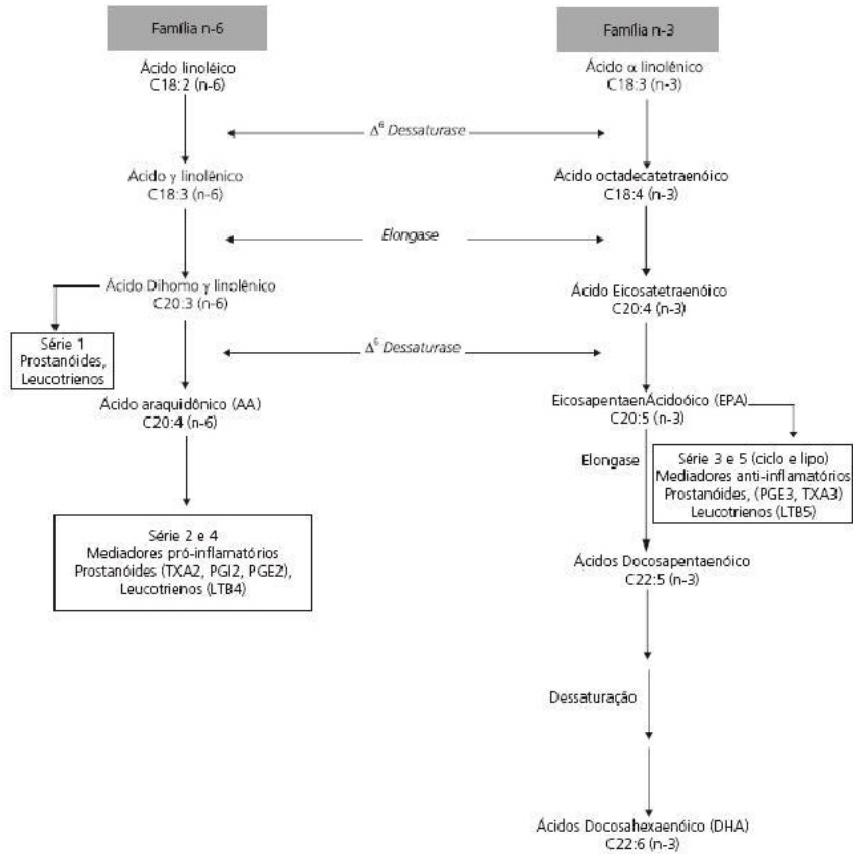
Uma das mais importantes funções dos ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 está relacionada à sua conversão enzimática em eicosanóides. Os eicosanóides apresentam várias atividades biológicas: modulam a resposta inflamatória e a resposta imunológica

e têm papel importante na agregação plaquetária, no crescimento e na diferenciação celular. A produção de eicosanóides começa com a liberação dos PUFAs da membrana fosfolipídica pela ação de várias fosfolipases. Liberados da membrana, esses ácidos graxos servem como substratos para as cicloxigenases, as lipoxigenases e citocromo P450 monooxigenase. Cicloxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX) atuam nos ácidos graxos de 20 carbonos produzindo moléculas de sinalização celular: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. As prostaglandinas da série 2, produzidas a partir do AA, tendem a desempenhar ação pró-inflamatória e proliferativa na maioria dos tecidos. As prostaglandinas da série 3, produzidas a partir do EPA, não apresentam efeito inflamatório e proliferativo (Carmo e Correia, 2009).

As COXs têm duas isoenzimas: COX 1 e COX 2. A COX 1 é produzida normalmente pela maioria das células e a COX 2 é produzida como parte da resposta inflamatória. A produção de AA a partir dos PUFAs ômega-6 é suprimida pelo ácido alfa-linolênico (ALA), pelo EPA e pelo DHA, os três principais PUFAs ômega-3. A supressão da produção de AA pelos PUFAs ômega-3 também inibe a produção dos eicosanóides derivados do AA.

Já se demonstrou que a incorporação de PUFA ômega-3 suprime a produção de COX 2 e pode reduzir a resposta inflamatória mudando os eicosanóides que são produzidos. Se os PUFAs ômega-3 estão disponíveis, eles serão usados como substrato pela COX 2, portanto, se os PUFAs ômega-3 forem incluídos na dieta e incorporados às membranas celulares, menos prostaglandina E2 será produzida nos tecidos normais e tumorais e, conseqüentemente, haverá menor resposta inflamatória. **Observou-se que o EPA e o DHA são aproximadamente cinco vezes mais potentes que o ALA na supressão dos eicosanóides derivados do AA (Carmo e Correia, 2009).**

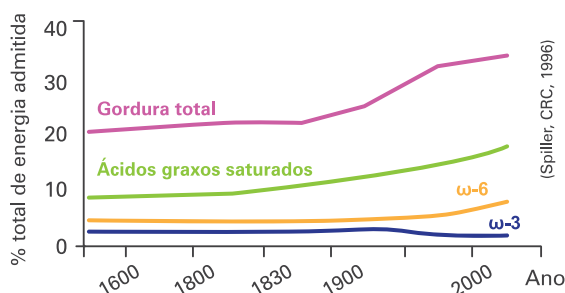
Metabolismo endógeno dos PUFAs.



Esquematisação da via de biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados. Adaptado de Calder¹⁸.

Proporção Ômega-6/Ômega-3

Estudos conduzidos por epidemiologistas, nutricionistas e bioquímicos têm levado a conclusão de que há uma competição entre os componentes das famílias de ácidos graxos ômega-6 e os ácidos graxos ômega-3 e que o balanço desenvolvido no organismo humano, uma proporção de ômega-6/ômega-3 igual a 5 é necessário (recomendação da AFSSA, Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Alimentos). Atualmente, essa proporção encontra-se em torno de 10. Patamares de até 20 a 30 já foram observados em pacientes ocidentais (Spiller, 1996; Carmo e Correia, 2009; Simopoulos, 2011).



Evolução em relação à ingestão de lipídeos.

Diversos estudos têm confirmado que os PUFAs ômega-3 podem ser benéficos para a saúde cutânea, uma vez que exercem efeitos anti-inflamatórios e imunomodulatórios (ativação ou inibição do sistema imune). Outros trabalhos também têm demonstrado que os PUFAs ômega-3 podem proteger o coração e os vasos, além de melhorar o funcionamento das articulações, olhos e SNC (sistema nervoso central) e atuar em diversas doenças inflamatórias e auto-imunes.

Outros estudos têm demonstrado que os níveis de PUFAs ômega-3 diminuem com o passar dos anos, provavelmente devido a alterações na atividade das enzimas elongase e desaturase, enzimas responsáveis pela conversão de ALA à EPA e DHA.

Os níveis de EPA e DHA podem ser modificados por outros fatores além da privação da ingestão dietética (Stark *et al.*, 2002, 2005):

- Gênero: a conversão de ALA a EPA e DHA é maior em mulheres jovens do que em homens;
- Status geral de saúde: algumas doenças crônicas, como o diabetes, podem alterar o metabolismo e os níveis do ômega-3;
- Fatores genéticos e ambientais: o uso de álcool, a raça e a área corpórea também parecem afetar a síntese de PUFAs ômega-3.

Propriedades

PUFAs ômega-3 e Efeito Anti-inflamatório

PUFAs ômega-3 apresentam efeito anti-inflamatório devido à sua habilidade em produzir prostaglandinas e leucotrienos com ausência de atividade pró-inflamatória e em decrescer a produção das prostaglandinas inflamatórias, resultando em importante decréscimo da inflamação.

O mecanismo é baseado em uma competição entre os ácidos graxos ômega-6 e ácidos graxos ômega-3 na formação das prostaglandinas e dos leucotrienos. O EPA compete com o ácido araquidônico pela síntese de prostaglandinas e leucotrienos em nível de lipoxigenase (LOX) e cicloxigenase (COX) (Simopoulos, 2002).

Dessa maneira, o EPA e o DHA promovem:

- Redução da produção de metabólitos da prostaglandina (PG) E2;
- Decréscimo dos níveis de tromboxano (TX) A2, um potente agregante plaquetário e vasoconstritor;
- Decréscimo da formação de leucotrieno (LT) B4, um indutor da inflamação e potente indutor da quimiotaxia e aderência leucocitária;
- Aumento dos níveis de TXA3, um fraco agregante plaquetário e vasoconstritor;
- Aumento de PGI3, vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária;
- Aumento de LTB5, um fraco indutor da inflamação e da quimiotaxia.

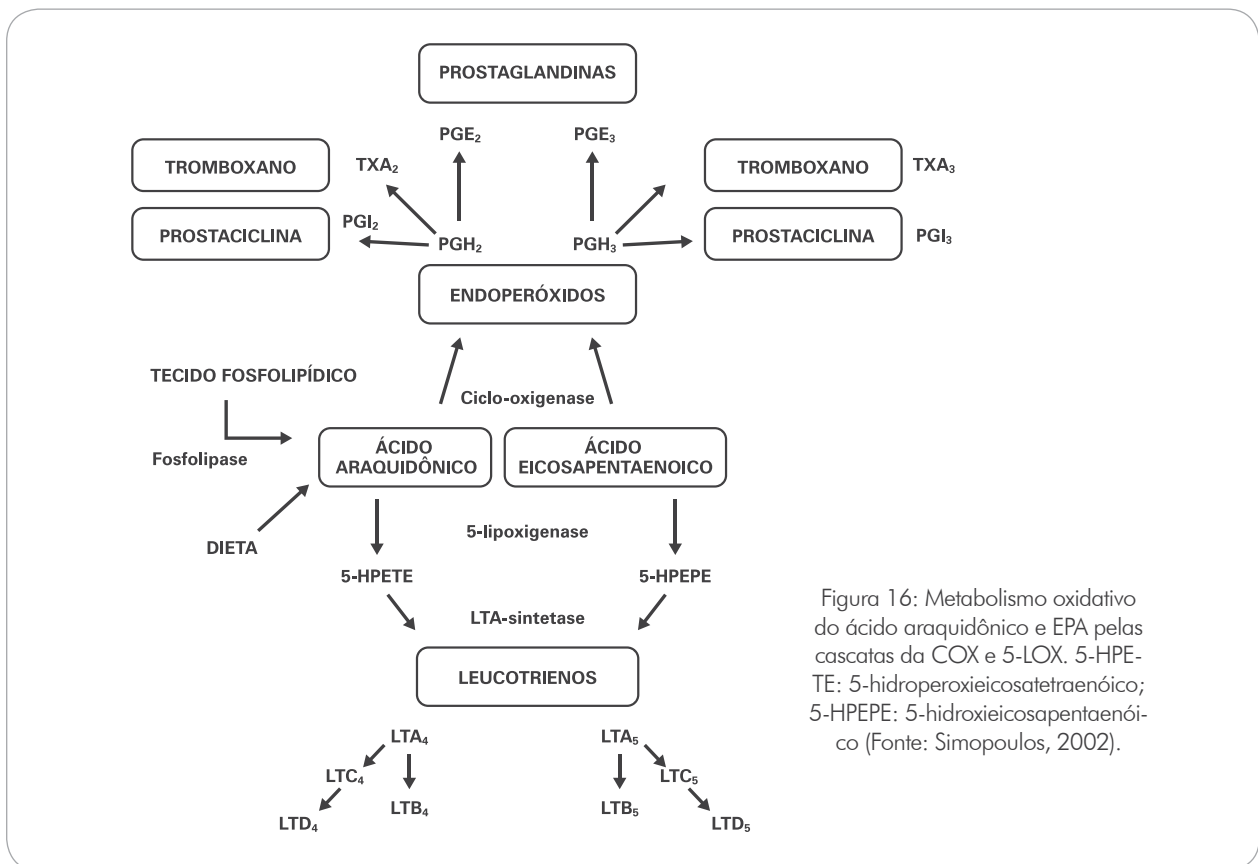


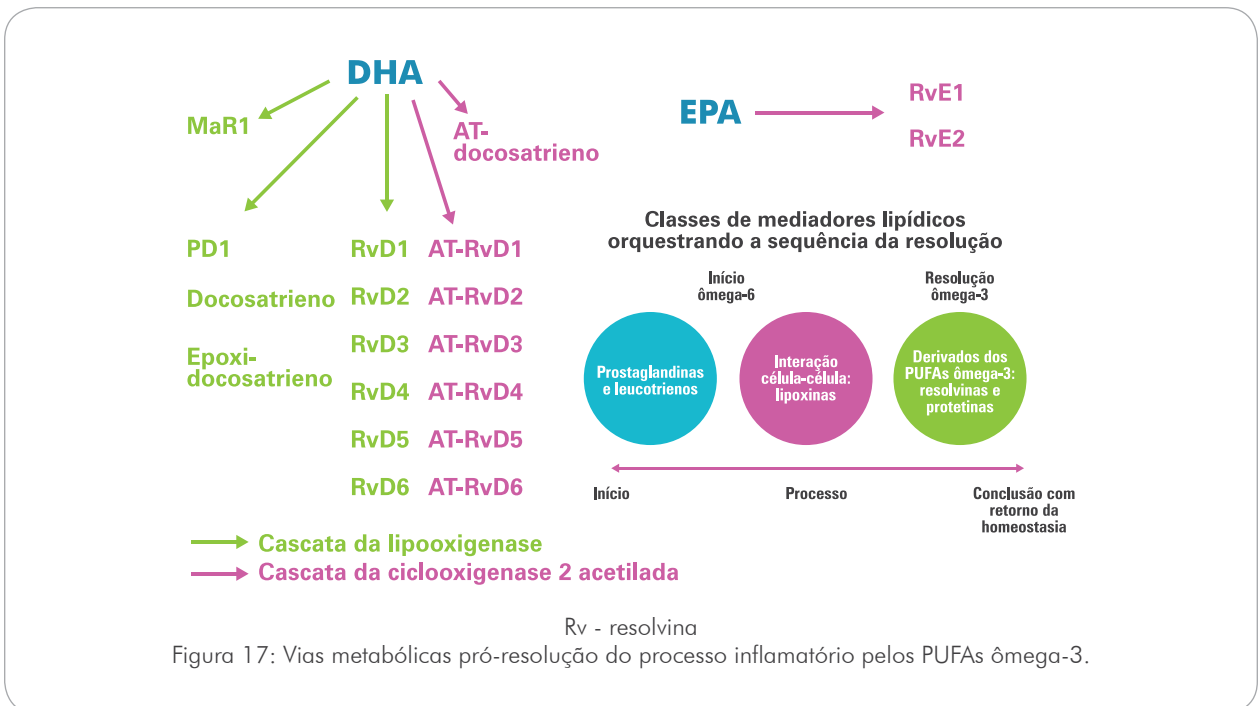
Figura 16: Metabolismo oxidativo do ácido araquidônico e EPA pelas cascatas da COX e 5-LOX. 5-HPETE: 5-hidroperoxieicosatetraenóico; 5-HPEPE: 5-hidroieicosapentaenóico (Fonte: Simopoulos, 2002).

A PGE3 apresenta uma série de funções dentro do organismo. No geral, essas substâncias são importantes na proteção do organismo contra várias formas de insultos. Sua principal função, no entanto, é decrescer a taxa de produção das prostaglandinas da série 2, que são altamente inflamatórias. Em dietas ricas em PUFA's ômega-3, a maior parte das enzimas delta-5 desaturase são utilizadas na cascata do ômega-3, formando PGE3.

Pelo mesmo mecanismo das prostaglandinas, mas utilizando outra via enzimática, denominada lipooxigenase (LOX), a deficiência dos PUFAs ômega-3 vai facilitar a formação de produtos finais das reações inflamatórias, denominados leucotrienos, dos quais os mais importantes são os leucotrienos da série B4 (fatores intermediários que permitem a chegada de células inflamatórias por migração dos neutrófilos no local comprometido, determinando a liberação de radicais livres que, como consequência, vão aumentar a reação inflamatória local, e novamente reestimular o ciclo de prostaglandinas para reativar o leucotrieno B4). Favorece a biossíntese do leucotrieno B5, que é 10 vezes menos inflamatório que o leucotrieno B4.

Estudos mais recentes têm demonstrado a formação de derivados di e tri-hidroxi de DHA, descritos como trienos e tetraenos conjugados derivados da dupla ou tripla oxidação. Os mais bioativos desses têm sido denominados resolvinas devido à sua propriedade de promover resolução do processo inflamatório (Hong *et al.*, 2003) e protetina D1 (PD1) ou neuroprotetina D1 (NPD1) devido ao seu potencial anti-inflamatório e potente efeito neuroprotetor (Bannenberg *et al.*, 2005; Bazan *et al.*, 2007).

DHA, por meio da cascata de síntese de derivados de autácóides, induz a resolução e retorno da homeostase do processo inflamatório (Figura 17).



DHA

O ácido docosaexaenóico (DHA, 22:6w3) é um ácido graxo de cadeia longa da família ômega-3, derivado do precursor essencial ácido alfa-linolênico (ALA, 18:3w3). É o principal produto final do ALA após sucessivas desaturações e alongações, uma cascata metabólica conhecidamente deficiente em seres humanos (Burdge *et al.*, 2002; Brenna *et al.*, 2009).

O DHA é principalmente esterificado nos fosfolipídeos de membranas em nível cerebral, retiniano e espermatozóico (Salem *et al.*, 2001). Suas funções nas duas estruturas formadoras de membrana (fosfolipídeos e porção PUFA ômega-3) têm sido bem documentadas e assumiram importante função no desenvolvimento cerebral, na habilidade de aprendizado e na acuidade visual.

O DHA é essencial para o desenvolvimento pré e pós-natal enquanto o EPA parece influenciar mais no comportamento e no humor. Ambos, no entanto, geram metabólitos neuroprotetores (Kidd, 2007).

Comparação Fosfolipídeos do Caviar vs. Óleo de Krill vs. Óleo de Peixe:

	Fosfolipídeos do Caviar	Óleo de Krill	Óleo de Peixe
Fosfolipídeos totais	>50%	30 a 40%	-
Fosfatidilcolina	>50%	80%	-
PUFAs ômega-3	>30%	≥35%	30%
EPA	>10%	~17,5%	18 a 19%
DHA	>20%	~12,5%	12%
EPA/DHA em Fosfolipídeos	30%	30 a 65%	-
PUFAs ômega-6	<5%	2,5%	2,9%

Tabela 7: Componentes dos Fosfolipídeos do Caviar vs. óleo de Krill vs. óleo de peixe com suas respectivas concentrações (Fonte: Tou JC *et al.* Nutr Rev, 65: 63-77; Ulven *et al.* Lipids. 2011 January; 46(1): 37-46.; [No authors listed] Altern Med Rev. 2010 Apr;15(1):84-6; Novastell).

*As concentrações de EPA, DHA e PUFAs ômega-3 totais podem variar de acordo com diferentes matérias-primas disponíveis no mercado. Os dados apresentados acima constituem informações retiradas dos estudos citados.

12. Astaxantina

A astaxantina é um pigmento, da classe dos carotenóides, produzido por plantas, algas e fungos pertencente à família das xantofilas. Está presente em animais marinhos e pássaros. É o principal pigmento presente em peixes e frutos-do-mar, que acumulam este carotenóide após o consumo de algas sintetizadoras de astaxantina. Assim, este carotenóide é amplamente utilizado nas criações de salmão e crustáceos, a fim de conferir a coloração laranja desejável. Em animais aquáticos, possui muitas funções, tais como proteção dos ácidos graxos poli-insaturados contra a oxidação, proteção contra a radiação UVA, entre outros (Higuera-Ciapara *et al.*, 2006).

Estrutura Química e Metabolismo

A astaxantina é um cetocarotenóide que contém 40 átomos de carbono. Sua estrutura química é caracterizada por uma longa cadeia hidrocarbonada, com duplas ligações conjugadas (cadeia poliênica) com um anel aromático em cada extremidade da cadeia. A presença da hidroxila (-OH) e do oxigênio nos anéis terminais da estrutura química confere maior polaridade a este carotenóide quando comparado aos demais. Assim, sua estrutura se orienta de maneira que os dois anéis se localizem na superfície e a cadeia carbonada no interior da membrana (Goto *et al.*, 2001) (Figura 18).

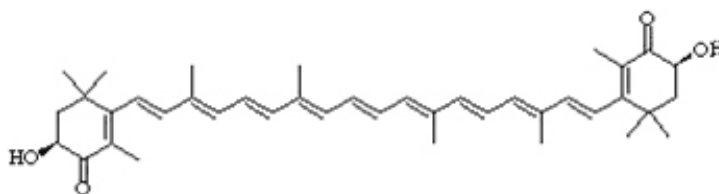


Figura 18: Estrutura química da astaxantina.

A esterificação da astaxantina com ácidos graxos confere estabilidade à molécula, uma vez que a astaxantina livre é muito sensível à oxidação. Além disso, a astaxantina pode formar complexos com proteínas e lipoproteínas (Higuera-Ciapara *et al.*, 2006).

Após a ingestão, devido à sua lipossolubilidade, a astaxantina é incorporada em micelas no intestino delgado, se difundindo passivamente na luz intestinal junto com os ácidos graxos. A astaxantina é incorporada em quilomícrons e estes, após perder sua fração lipídica, tornam-se pequenos o suficiente para passar através dos capilares sanguíneos, chegando ao fígado, principal órgão para metabolismo e excreção de carotenóides. Neste órgão, a astaxantina é catabolizada até seus metabólitos (Rajasingh *et al.*, 2006).

Propriedades

Apesar da ausência da atividade de pró-vitamina A, **a astaxantina possui inúmeras atividades farmacológicas, incluindo atividade antioxidante, que é superior ao betacaroteno, à luteína e à zeaxantina, imunomoduladora, anticâncer, anti-hipertensiva, neuroprotetora, anti-apoptótica e antidiabetes** (Kurashige *et al.*, 1990; Chew *et al.*, 1999; Naguib, 2000; Uchiyama *et al.*, 2002). Entre tais propriedades, sua atividade antioxidante parece ser responsável pelas demais. Devido à sua estrutura lipofílica, a astaxantina exerce suas propriedades antioxidantes em membranas celulares ricas em lipídeos.

Como dito anteriormente, a astaxantina apresenta potencial antioxidante superior a outros carotenóides como zeaxantina, luteína e cantaxantina e betacaroteno e 100 vezes maior que o alfa-tocoferol (Naguib, 2000). Essa superioridade estaria relacionada à sua estrutura química, onde os anéis polares da astaxantina removeriam espécies reativas de oxigênio na superfície, enquanto a cadeia carbonada agiria no interior da membrana (Goto *et al.*, 2001). No anel polar da astaxantina, o grupo hidroxila no átomo de carbono 3 é apontado como o principal sítio de remoção de radicais livres.

Alguns autores têm descrito o efeito protetor da astaxantina contra danos oxidativos induzidos por radical hidroxila e singlete (Wu *et al.*, 2006). Além disso, tem sido demonstrado que o peróxido de hidrogênio, oxigênio singlete e radical superóxido estimulam a biossíntese de astaxantina em fungos, provavelmente como uma resposta de defesa antioxidante (Schroeder e Johnson, 1993; Schoroeder e Johnson, 1995; Liu e Wu, 2006).

Astaxantina e Atividade Antioxidante

De acordo com Barros *et al.* (2001), a astaxantina foi o único tipo de carotenóide capaz de inibir a propagação da peroxidação lipídica causada pelo peróxido de hidrogênio em lipossomas contendo Fe^{+2} , provavelmente devido às suas propriedades combinadas: **o efeito impermeabilizador da membrana, responsável por limitar a entrada de agentes que promovam a lipoperoxidação no interior da membrana e a atividade antioxidante deste carotenóide. De acordo com Goto *et al.* (2001) a astaxantina protegeu tanto o interior quanto a superfície das membranas fosfolipídicas contra a peroxidação lipídica *in vitro*.**

Tem sido atribuído à astaxantina, um extraordinário potencial protetor contra uma série de doenças. Inúmeros estudos demonstraram que a astaxantina pode ser utilizada na prevenção e no tratamento de doenças como câncer, doenças inflamatórias crônicas, síndrome metabólica, diabetes, nefropatia diabética, doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais, doenças hepáticas, doenças neurodegenerativas, doenças oftalmológicas, dermatológicas, fadiga induzida pelos exercícios, infertilidade masculina e falência renal aguda induzida por $HgCl_2$ (Yuan *et al.*, 2011).

A astaxantina, assim como a vitamina E e os fosfolipídeos marinhos, protege a membrana contra a peroxidação lipídica.

As membranas das células e organelas contêm grande quantidade de PUFA. A fluidez da membrana relaciona-se à presença das cadeias insaturadas dos fosfolipídeos e do colesterol e danos nesta camada lipídica tendem a diminuir a fluidez da membrana. O ataque de algumas espécies reativas que abstraem um átomo de hidrogênio do grupo metileno das cadeias de ácidos graxos poli-insaturados inicia o processo de peroxidação lipídica (Halliwell & Gutteridge, 1991).

Os radicais de carbono formados dessa maneira podem reagir espontaneamente com o oxigênio formando radicais peroxila, que propagam a cadeia de peroxidação lipídica abstraindo átomos de hidrogênio para formar hidroperóxidos e novos radicais de carbono, levando à oxidação de muitas moléculas de ácidos graxos (Jialal & Grundy, 1992).

13. Vitamina E

A vitamina E é um importante antioxidante natural, sendo a forma mais comum e biologicamente ativa o alfa-tocoferol, que também é a mais abundante forma encontrada no plasma de seres humanos.

A vitamina E é uma substância lipossolúvel e existente na natureza como tocoferóis e tocotrienóis, em quatro formas diferentes (α , β , γ e δ), sendo a alfa-tocoferol a forma antioxidante mais ativa e amplamente distribuída nos tecidos e no plasma (Niki, 1996).

A vitamina E constitui o antioxidante lipossolúvel mais efetivo encontrado na natureza, e importante fator de proteção contra a peroxidação lipídica nas membranas celulares e na circulação sanguínea (Rock *et al.*, 1996; Stahl e Sies, 1997). Essa vitamina é essencial para a função neurológica (Eitenmiller e Lee, 2004; Ricciarelli *et al.*, 2007; Engin, 2009).

Estrutura Química e Metabolismo

A absorção da vitamina E a partir do trato gastrointestinal é dependente da presença da bile e função pancreática normal. A quantidade de vitamina E absorvida varia amplamente, de 20 a 80% e tende a diminuir à medida que a dose aumenta (Martindale).

A vitamina E é amplamente distribuída em todos os tecidos e estocada no tecido adiposo. Parte da vitamina E é metabolizada no fígado e parte é excretada pela urina. No entanto, a maior parte da dose é excretada lentamente na bile (Martindale).

Propriedades

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel que previne a oxidação dos ácidos graxos poli-insaturados. Ela reage com radicais livres, que causam danos oxidativos às membranas celulares (Martindale).

Apesar da raridade de ocorrência da deficiência de vitamina E, os principais sinais dessa condição são o desenvolvimento de miopatia e desordens neurológicas, como perda de sensibilidade, ataxia e retinite pigmentosa. Esses eventos ocorrem devido ao dano neuronal promovido pelos radicais livres (Aslam *et al.*, 2004).

A vitamina E é usada na prevenção e no tratamento da deficiência desta vitamina.



FOSFOLÍPÍDEOS DO CAVIAR (F.C. ORAL)

APLICAÇÕES CLÍNICAS



Fosfolipídeos do Caviar e Sinergia Cutânea

Reposição de Ácidos Graxos Essenciais (EFAs) na Pele, com Recuperação de Membranas e Redução da Inflamação Subclínica e Clínica

- Reduzem o processo inflamatório subclínico em peles envelhecidas e expostas à radiação ultravioleta;
- Reduzem o processo inflamatório clínico e a resposta imunológica exacerbada no processo de psoríase;
- Melhoram a hidratação cutânea, reduzindo a TEWL (perda transepidérmica de água);
- Promovem o equilíbrio da pele;
- Apresentam efeito imunomodulatório;
- Podem melhorar condições cutâneas como dermatite atópica, acne e rosácea, psoríase e outras desordens inflamatórias e autoimunes da pele.

1. Fosfolipídeos Marinhos

Fosfolipídeos marinhos, especialmente a lecitina marinha, tem sido utilizada no tratamento da psoríase, por ser uma fonte rica em PUFA's ômega-3 (Dupont, 2006).

Estudos que avaliaram o metabolismo lipídico vs. a psoríase começaram no início do século XX e são concentrados nos lipídeos de superfície cutânea, lipídeos do estrato córneo, fosfolipídeos epidérmicos, lipídeos séricos, lipoproteínas de baixa densidade na derme da pele psoriásica, metabolismo lipídico, estresse oxidativo e correlações entre os parâmetros inflamatórios, os parâmetros lipídicos e os sintomas clínicos da doença (Pietrzak *et al.*, 2010).

O **metabolismo anormal do metabolismo lipídico foi considerado importante na etiopatogênese da psoríase**. Grütz e Burger estudaram o desenvolvimento das manifestações cutâneas psoriásicas como um sintoma comparável à xantomatose. Melczer observou mudanças na composição dos fosfolipídeos no foco psoriásico e sugeriu que a inflamação, a congestão e a paraceratose resultaram da deposição de lipídeos no sistema reticular-endotelial (Pietrzak *et al.*, 2010).

Na psoríase, alterações no conteúdo de ceramidas têm sido demonstradas e estruturas lipídicas anormais reportadas. Estudos têm relatado que os lipídeos totais, os fosfolipídeos, os triacilgliceróis e o colesterol estão aumentados tanto no sangue quanto na epiderme de pacientes com psoríase. A proporção de uma fração esterificada decresceu principalmente nas áreas aparentemente normais, especificamente na psoríase grave (Pietrzak *et al.*, 2010).

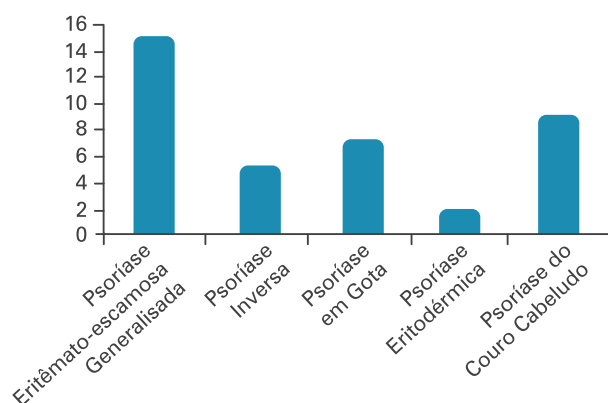
Resultados de estudos recentes demonstram um decréscimo nos níveis de colesterol e fosfolipídeos conectados ao HDL independentemente da gravidade e duração da psoríase. Na psoríase, um decréscimo da síntese de HDL e mudanças estruturais na HDL podem ser observados devido a vários distúrbios bioquímicos, assim como anormalidades no receptor, na estrutura e função hepática, mudanças na atividade das membranas dos hepatócitos, lipases, esterificação, entre outros (Pietrzak *et al.*, 2010).

Pode ser hipotetizado que as mudanças na estrutura da HDL são causadas por um decréscimo dos níveis de colesterol e fosfolipídeos assim como um aumento da concentração de apolipoproteína A (apoA) no revestimento da HDL (Pietrzak *et al.*, 2010).

Um decréscimo da concentração de fosfolipídeos totais, assim como lecitina, fosfatidiletanolamina, a proporção lecitina/colesterol e ácido linolênico, ácido dososatetraenóico, ácido docosapentaenóico (DPA) e ácido docosaexaenóico (DHA) no soro dos pacientes (Niestierienko *et al.*, 1971; Wilienczik, 1971; Vahlquist *et al.*, 1985; Iwanowa e Mariejewa, 1987).

Dupont (2006) conduziu um estudo que avaliou a suplementação de fosfolipídeos marinhos de extratos de peixe selvagens do oceano, ricos em ômega-3 no tratamento da psoríase.

Trinta pacientes com todos os tipos de psoríase (lesões por 10 anos, em média; entretanto, casos com lesões por 20 a 30 anos), foram submetidos à suplementação com 400 mg/dia de fosfolipídeos marinhos, por um período de 4 a 6 meses. Paralelamente, todos os outros tratamentos foram suspensos.

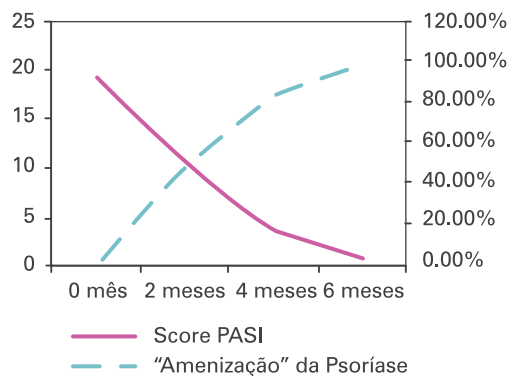


Tipos de psoríase (psoríase eritemato-escamosa generalizada, psoríase inversa, psoríase em gota, psoríase eritodérmica e psoríase do couro cabeludo).

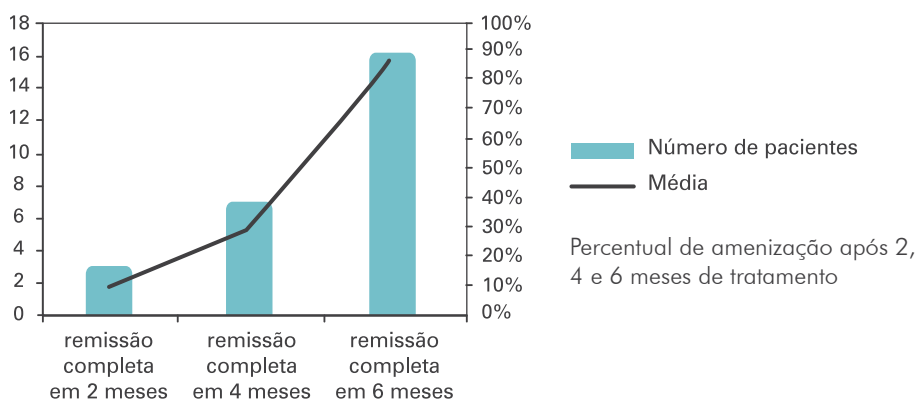
Os resultados foram avaliados pela pontuação no Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI score) e por fotografias. **De acordo com os resultados, de maneira geral, todas as lesões tiveram regressão em 2 a 3 meses e a cicatrização/cura geral em 4 a 6 meses.**



Evolução na pontuação do PASI com o tratamento



Evolução na amenização da psoríase com o tratamento



Percentual de amenização após 2, 4 e 6 meses de tratamento

CASO Nº1

ANTES DO TRATAMENTO

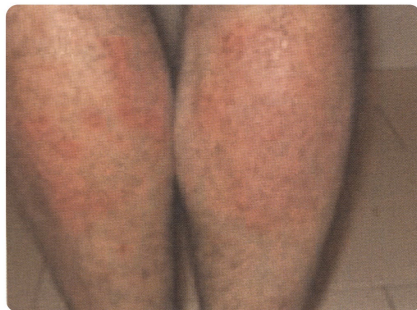


Costas

DEPOIS DO TRATAMENTO



Costas



Panturrilhas



Panturrilhas

CASO Nº2

ANTES DO TRATAMENTO



Psoríase em gota

DEPOIS DO TRATAMENTO



Psoríase em gota

CASO Nº3

ANTES DO TRATAMENTO



Psoríase eritrodérmica dos braços

DEPOIS DO TRATAMENTO



Psoríase eritrodérmica dos braços



Psoríase eritrodérmica do tronco



Psoríase eritrodérmica do tronco

Hipóteses e perspectivas:

Algumas hipóteses foram formuladas para explicar a extraordinária ação dos fosfolípidos marinhos no resultado do tratamento, entre elas:

- A suplementação de fosfolípidos com ômega-3, especificamente o DHA na posição 1, regenera as membranas celulares;
- A deficiência de fosfolípidos na psoríase ou a aceleração do seu consumo nas lesões;
- A contribuição dos fosfolípidos equilibra sua degradação pelas fosfolipases pró-inflamatórias.

Phytotherapie (2006) Numero I: 15-22.

2. Ácidos Graxos Poli-insaturados ômega-3 e a Pele

Ácidos graxos são componentes essenciais dos lipídeos, que determinam a estrutura fisiológica e a função da pele humana. Estão presentes na epiderme, especialmente no estrato córneo, além das membranas celulares. Os lipídeos epidermais são responsáveis, primariamente, pela retenção de água no interior do tecido cutâneo, evitando a TEWL (perda transepidermica de água). O envelhecimento cutâneo pode influenciar os lipídeos epidermais e a composição de ácidos graxos livres.

A pele sadia apresenta alta capacidade de reter a água no tecido dérmico. Essa capacidade é dependente da concentração dos componentes do NMF (Fator Natural de Hidratação) e dos lipídeos epidermais. As ceramidas constituem 40% da barreira lipídica, sendo extremamente importantes na manutenção da hidratação cutânea. **A deficiência de ácidos graxos de cadeia longa, especificamente do ácido linoléico e do ácido alfa-linolênico, causa mudanças na estrutura das ceramidas.**

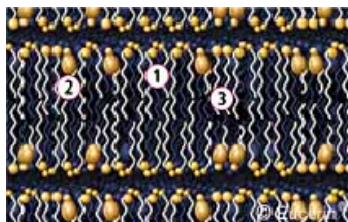
O ácido linoléico (18:2 ômega-6) e o ácido alfa-linolênico (18:3 ômega-3) representam os dois principais membros das duas principais classes de ácidos graxos poli-insaturados: **o ômega-6 e o ômega-3**, respectivamente. Ambos são considerados seguros e eficazes nos tratamentos coadjuvantes de muitas desordens cutâneas, incluindo:

- Dermatite atópica;
- Psoríase;
- Acne vulgar;
- Lúpus sistêmico eritematose;
- Câncer de pele não-melanoma;
- Melanoma.

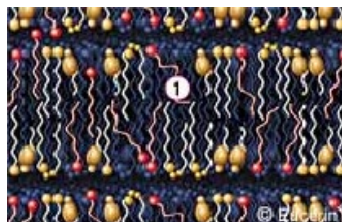
Suas funções são diversas e incluem:

- Manutenção da função barreira do estrato córneo;
- Maturação e a diferenciação do estrato córneo;
- Formação e secreção de corpos lamelares;
- Inibição da produção de eicosanóides pró-inflamatórios;
- Elevação do limiar das *sunburn cells*;
- Inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IFN-gama e IL-12);
- Inibição da lipooxigenase;
- Promoção da cicatrização de úlceras;
- Promoção de apoptose de células malignas, incluindo o melanoma.

Essas ações ocorrem independentemente e por meio da modulação dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs) e modulação dos Toll-like receptors (McCusker e Grant-Kels, 2010).



Esquema demonstrando a membrana intacta. 1. Ceramidas
2. Colesterol 3. Ácidos graxos.



A membrana lipoprotéica em pacientes com dermatite atópica: alteração quali e quantitativa da estrutura lipídica. 1. Ácido graxo.

A deficiência de PUFAs ômega-6 e ômega-3, aliada aos níveis aumentados de ácido araquidônico, podem contribuir para uma cadeia de reações, que eventualmente são responsáveis pela formação de quelóides (Louw, 2000).

PUFAs ômega-3 podem proteger contra a sensibilização atópica e contra manifestações clínicas de atopia. Evidências têm sido observadas a partir de estudos epidemiológicos que investigam a associação entre a ingestão de peixes na gestação, lactação, vida do recém-nascido e infância vs. resultados atópicos. Cinco estudos epidemiológicos que investigaram os efeitos da ingestão de peixe durante a gestação concluíram efeitos protetores nos bebês/crianças. A ingestão de óleo de peixe em gestantes está associada a alterações imunológicas no cordão sanguíneo e essas mudanças podem persistir após o nascimento. Estudos observaram a redução da sensibilização a alérgenos comuns e redução da prevalência e gravidade da dermatite atópica no primeiro ano de vida, com possível persistência até a adolescência com redução no eczema, febre do feno e asma (Kremmyda *et al.*, 2009).

A psoríase é uma doença inflamatória da pele mediada pelas células T, caracterizada pela hiperproliferação e diferenciação reduzida dos queratinócitos. A dieta, assim como componentes específicos de alimentos, pode exercer função na etiologia e na patogênese da doença. Ácidos graxos ômega-3 têm demonstrado promover benefícios aos portadores dessa doença. A explicação baseia-se no fato de que a ingestão desses ácidos graxos modula o perfil de eicosanóides, com redução dos níveis de ácido araquidônico e aumento dos níveis de EPA, resultando na modulação da inflamação (Wolters, 2006).

A adição de PUFAs ômega-3 ao tratamento padrão produziu melhora superior e decresceu os níveis de LTB4 e 12-HETE. Outro trabalho clínico comprovou que a adição de PUFAs ômega-3 ao tratamento com etretinato reduziu a hiperlipidemia, um efeito colateral desta droga. Em pacientes tratados com UVB, ácidos graxos ômega-3 prolongaram os benefícios do curso da fototerapia. Óleo de peixe associado à ciclosporina reduziu a nefrotoxicidade, que é o principal efeito colateral desta droga (Lewis *et al.*, 1986; Allen, 1991).

A inflamação de baixo grau, ou também chamada de inflamação subclínica, é o maior fator de risco na exacerbação do processo de envelhecimento e doenças relacionadas à idade. A up-regulação do NF-kappaB, da IL-1 β , do TNF- α , da COX-2, das moléculas de adesão e da iNOS (óxido nítrico sintase induzível) é um processo chave associado ao processo inflamatório nas doenças relacionadas à idade (Cleland e James, 2006; Chung *et al.*, 2006, 2011).

PUFAs ômega-3 apresentam propriedade anti-inflamatória em peles expostas à radiação UVB. O potencial mecanismo de ação sugere a participação desses ácidos graxos na modulação de citocinas pró-inflamatórias e de eicosanóides n-6.

PUFAs ômega-3 são capazes de inibir o NF-kappaB por meio das resolvinas e protetinas, metabólitos intracelulares com potente atividade anti-inflamatória.

3. Astaxantina e a Pele

Estudos anteriores demonstraram que os carotenóides são utilizados como fotoprotetores sistêmicos em seres humanos (Camera *et al.*, 2009).

Saganuma *et al.* (2010) comprovaram que a astaxantina atenua a upregulação da MMP-1 e a elastase nos fibroblastos dérmicos induzidos pela radiação UVA.

Camera *et al.* (2009) submeteram fibroblastos dérmicos humanos a doses moderadas de UVA, que estimulam a apoptose, o aumento dos níveis de ROS (espécies reativas de oxigênio) e TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico), decréscimo das enzimas antioxidantes, perturbação da membrana e expressão de heme oxigenase-1. **Segundo os resultados, a astaxantina exibiu um pronunciado efeito fotoprotetor e neutralizou todas as alterações promovidas pela radiação anteriormente mencionadas. Quando comparada a outros carotenóides como cantaxantina e betacaroteno, a astaxantina demonstrou maior fotoestabilidade nos fibroblastos (astaxantina > cantaxantina >> betacaroteno).**

4. Vitamina E e a Pele

A vitamina E é um potente antioxidante que pode melhorar a resposta imune mediada pelos macrófagos, decrescer a produção e/ou liberação de prostaglandinas e decrescer os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) em pacientes atópicos (Tsourelis-Nikita *et al.*, 2002).

Estudo conduzido por Javanbakht *et al.* (2011) e publicado no renomado periódico *Journal of Dermatology Treatment*, teve como objetivo avaliar os efeitos das vitaminas D e E na manifestação clínica da dermatite atópica. Os grupos receberam vitamina D e vitamina E placebo ou vitamina E e vitamina D placebo ou vitamina D e E ou placebo para

ambas. Segundo os resultados, houve melhora clínica importante Segundo o *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD): grupo vitamina D: 34,8%, grupo vitamina E: 35,7% e grupo vitaminas D e E: 64,3% ($p=0.004$).

Tsourelis-Nikita *et al.* (2002) compararam os efeitos do placebo e vitamina E sobre os sintomas subjetivos e níveis séricos de IgE em 96 pacientes com dermatite atópica. Segundo os resultados, leve melhora foi observada em 10 pacientes do grupo vitamina E comparado a apenas 4 pacientes do grupo placebo; 23 dos 50 pacientes tratados com vitamina E apresentaram melhora significativa comparado a apenas 1 paciente do grupo placebo. Houve remissão quase completa do quadro em 7 dos 50 pacientes tratados com vitamina E comparado a nenhum paciente do grupo placebo.



Fosfolipídeos do Caviar e Sinergia Cardiovascular **Modulação do Metabolismo Glicídico e de Lipídeos Plasmáticos e Redução do Processo Inflamatório Clínico e Subclínico**

- Reduzem os níveis de triglicérides;
- Reduzem os níveis de colesterol total e LDL-colesterol;
- Aumentam os níveis de HDL-colesterol;
- Reduzem o processo inflamatório e a formação de trombos;
- Reduzem a viscosidade sanguínea, melhorando o fluxo sanguíneo;
- Podem prevenir doenças cardiovasculares.

1. Fosfatidilcolina e Saúde Cardiovascular

Tem sido demonstrado que a fosfatidilcolina pode melhorar a resposta das células musculares à insulina.

Alguns estudos indicam que a administração de lecitina de soja, substância rica em fosfatidilcolina em animais experimentais induzidos à hipercolesterolemia, reduz as concentrações de colesterol total, LDL-colesterol e mantém ou aumenta as concentrações de HDL-colesterol em comparação à suplementação da dieta com ácidos graxos poli-insaturados (Rosseneu *et al.*, 1979; Ishida *et al.*, 1988; O'Brien e Corrigan, 1988; Jimenez *et al.*, 1990; Iwata *et al.*, 1992; Polichetti *et al.*, 1996). Em pacientes hipercolesterolêmicos também já foi demonstrada redução significativa das concentrações de colesterol plasmáticas, o que não acontece em indivíduos normolipidêmicos (Tompkins e Parkin, 1980; Sirtori *et al.*, 1985; Korouska *et al.*, 1997; Medic *et al.*, 2003). Os mecanismos pelos quais a lecitina de soja induz seus efeitos hipocolesterolêmicos ou antiaterogênicos

não estão esclarecidos. Estudos prévios demonstraram que a fosfatidilcolina pode ser parcialmente absorvida intacta no intestino e incorporada preferencialmente nas HDL (Medic *et al.*, 2003), sugerindo que os efeitos antiaterogênicos podem resultar da relação entre os fosfolípidos e o HDL-colesterol. Outros estudos indicam que a suplementação com lecitina de soja poderia aumentar a disponibilidade de fosfolípidos destinados à secreção biliar modulando a secreção de ácidos biliares (Rioux *et al.*, 1994; Leblanc *et al.*, 1998; Polichetti *et al.*, 2000).

Segundo Bunea *et al.* (2004) a administração de PUFAs ômega-3 em fosfolípidos marinhos são mais efetivos que os PUFAs ômega-3 na forma de triglicérides (óleo de peixe) para o tratamento da hiperlipidemia.

Os pesquisadores avaliaram, inicialmente, o tratamento com diferentes doses de um óleo rico em PUFAs ômega-3 incorporados aos fosfolípidos e compararam com os PUFAs ômega-3 em triglicérides sobre os níveis de LDL-colesterol, colesterol-total, triglicérides e HDL-colesterol. Segundo os resultados, na forma de fosfolípidos, os PUFAs ômega-3 apresentaram redução superior nos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides e maior aumento dos níveis de HDL-colesterol, após 90 dias de tratamento.

Duração 90 Dias	PUFAs Ômega-3 em Fosfolípidos** 1g/dia	PUFAs Ômega-3 em Fosfolípidos** 2g/dia	PUFAs Ômega-3 em Fosfolípidos** 3g/dia	Placebo 3g/dia	Óleo de Peixe 3g/dia
Colesterol Total	-13.4%*	-18.1%*	-17.9%*	+9.1%	-5.9%
Colesterol LDL	-32.0%*	-37.4%*	-39.2%*	+13.0%	-4.6%
Colesterol HDL	+43.9%*	+55.3%*	+59.6%*	+4.0%	+4.2%*
Triglicérides	-11.0%	-27.6%*	-26.5%*	-9.9%	-3.2%

PL: fosfolípidos; *significativamente diferente quando comparado ao placebo.

**Fonte: Óleo de Krill.

Tabela 8: Diferentes doses de PUFAs ômega-3 em fosfolípidos vs. óleo de peixe vs. placebo no metabolismo lipídico.

Além disso, a dose de manutenção de 500 mg/dia do óleo rico em PUFAs ômega-3 foi significativamente efetivo na regulação de longo prazo (+90 dias) dos lipídeos plasmáticos em pacientes com hiperlipidemia.

	PUFAs Ômega-3 em Fosfolipídios** 1g/dia durante 90 dias	PUFAs Ômega-3 em Fosfolipídios** 1g/dia por 90 dias seguido de 0,5g/dia por mais 90 dias
Colesterol Total	-13.4%*	-18.9%*
Colesterol LDL	-32.0%*	-44.4%*
Colesterol HDL	+43.9%*	+33.4%*
Triglicérides	-11.0%	-25.4%*

PL: fosfolipídeos; *significativamente diferente quando comparado ao placebo.

**Fonte: Óleo de Krill.

Tabela 9: Dose de manutenção de PUFAs ômega-3 em fosfolipídeos no metabolismo lipídico.

PUFAs Ômega-3 e Saúde Cardiovascular

Os efeitos dos PUFAs ômega-3 sobre fatores de risco de doenças cardiovasculares (DCV) são bem documentados. **A redução das mortes relacionadas às DCV em indivíduos que consomem PUFAs ômega-3 parece estar associada à forte propriedade antiarrítmica, além da função antitrombótica e anti-inflamatória desempenhada por estes compostos** (Belayer *et al.*, 2011).

Os benefícios do enriquecimento dietético com ácidos graxos ômega-3 são substanciais e incluem moderado efeito hipotensivo (possivelmente mediado pela prostaciclina), ações antiarrítmicas, redução do enrijecimento arterial, redução dos níveis de proteína C reativa (PCR), inibição da síntese de TNF-alfa e IL-1 (citocinas implicadas no ateroma), melhoria do perfil lipídico sanguíneo (redução dos triglicérides e aumento do HDL-colesterol) e mais importante, redução da mortalidade geral (favoravelmente comparado às estatinas) (Cleland e James, 2006).

PUFAs ômega-3 atuam sobre a função plaquetária, reduzindo a ativação das plaquetas sobre a função vascular e endotelial, sobre a excitabilidade cardíaca e sobre medidas de estresse oxidativo (Mori e Beilin, 2004).

A aterosclerose e a inflamação apresentam em comum os mecanismos básicos de adesão de leucócitos ao endotélio vascular nas suas fases mais precoces. Há uma forte associação entre a inflamação sistêmica e a doença arterial coronariana. Essa associação parece ser causal, ou seja, a inflamação aumenta o risco da doença. Marcadores inflamatórios como a proteína C reativa e o fibrinogênio são aumentados em pessoas com doença arterial coronariana crônica e doença vascular periférica comparada a indivíduos saudáveis. O grau de inflamação correlaciona-se à atividade da doença. A interleucina-6 é produzida e liberada para a circulação sistêmica a partir do tecido adiposo subcutâneo, assim como a partir de células do sistema imune. Os níveis correlacionam-se ao

IMC (índice de massa corpórea) e ao percentual de gordura corpórea. Há evidências de que as cascatas da fosfolipase A2 e COX do metabolismo do ácido araquidônico estão envolvidos na ação da IL-6 nas plaquetas (agregação) (Simopoulos, 2002).

Khalfoun *et al.* examinaram os efeitos dos PUFAs sobre a produção de IL-6 pelas células endoteliais não-estimuladas e estimuladas com TNF-alfa, IL-4, lipopolissacarídeo ou PBL (linfócitos sanguíneos periféricos alogeneicos). **A adição de EPA e DHA reduziu significativamente a produção de IL-6 enquanto o ácido araquidônico não foi efetivo em concentrações maiores (Simopoulos, 2002).**

2. Astaxantina e Saúde Cardiovascular

Segundo estudo publicado no renomado periódico *Atherosclerosis*, a administração de astaxantina aumenta os níveis séricos de HDL-colesterol e adiponectina, um protetor vascular, além de amenizar os níveis de triglicérides em pacientes com hiperlipidemia leve.

Estudo de revisão conduzido por Fassett e Coombes (2009) avaliou oito estudos clínicos publicados com pelo menos 180 pessoas utilizando a astaxantina. **Segundo os resultados, não foram observados efeitos adversos. Os estudos demonstram redução de marcadores do estresse oxidativo e processo inflamatório, além de melhoria na reologia sanguínea.**

A astaxantina apresenta potente efeito protetor sobre a nefropatia diabética em modelo animal com diabetes tipo 2. Segundo resultados de um estudo conduzido por Manabe *et al.* (2008), a astaxantina protegeu as células mesangiais em modelo *in vitro* de hiperglicemia. O mecanismo foi baseado na supressão da produção de ROS induzida pela hiperglicemia, na inibição da ativação de fatores de transcrição, na expressão/produção de citocinas e na redução de produção de proteínas modificadas pelas ROS nas mitocôndrias.

Hussein *et al.* (2006) avaliaram os efeitos da astaxantina sobre parâmetros oxidativos em ratos espontaneamente hipertensos pela determinação de níveis dos produtos finais do metabolismo do NO (óxido nítrico) nitrito/nitrato (NO₂⁻/NO₃⁻) e níveis de peróxidos lipídicos. Segundo os resultados, a administração oral de astaxantina promoveu redução dos níveis plasmáticos de NO₂⁻/NO₃⁻. Além disso, os pesquisadores comprovaram que a astaxantina é capaz de modular a condição oxidativa e melhorar o conteúdo de elastina vascular e a espessura da parede arterial em hipertensos.

Li *et al.* (2004) mostraram que a astaxantina também apresenta ação antiapoptótica e, juntamente com o alfa-tocoferol, decresce a infiltração de macrófagos e a vulnerabilidade à formação de placas de ateroma em coelhos.

4. Vitamina E e Doença Cardiovascular

Patel *et al.* (2011), que avaliou os efeitos do alfa-tocoferol associado ao ácido alfa-lipóico em ratos com doença metabólica e cardiovascular induzida pela alta ingestão de frutose, observou que a intolerância à glicose, a hipertensão, o aumento da deposição de colágeno no coração e o enrijecimento ventricular aumentado foram normalizados após a suplementação antioxidante.

Palacha *et al.* (2010) demonstraram que a vitamina E, assim como outros antioxidantes podem ser considerados efetivos no tratamento coadjuvante de complicações do diabetes.

Wang *et al.* (2010) conduziram um estudo para avaliar se a suplementação de tocoferol em diferentes dosagens (100, 200 e 300 UI/dia) exercia efeitos benéficos em mulheres chinesas com síndrome metabólica. Segundo os resultados, a suplementação promoveu redução dos níveis plasmáticos de colesterol total (200 e 300 UI/dia) e os níveis de marcadores do estresse oxidativo: MDA (malondialdeído) em 50% e hemólise eritrocitária em 40%.



Fosfolipídeos do Caviar e Sinergia Cerebral **Aumento do Desempenho Cognitivo e Redução do Processo Inflamatório Subclínico Associado ao Envelhecimento (Neuroproteção)**

- Previnem o envelhecimento progressivo e precoce do SNC;
- Apresentam efeito neuroprotetor;
- Aumentam o desempenho cognitivo;
- Decrescem o risco de demência e Mal de Alzheimer;
- Podem aumentar o desempenho intelectual em crianças nascidas de gestantes suplementadas;
- Podem melhorar a habilidade do aprendizado.

1. Fosfatidilcolina e Sinergia Cerebral

A fosfatidilcolina atua como um protetor das células do sistema nervoso, melhorando a memória e a função cognitiva. A esfingomielina, que é sintetizada a partir do substrato de colina, está presente nas membranas de células neurais tendo importância fundamental para suas funções. Já foi demonstrado que a deficiência de colina na dieta afeta as funções do sistema nervoso (Holmes-McNary *et al.*, 1997; Nakamura *et al.*, 2001).

Evidências vêm sendo acumuladas sobre o papel de alguns lipídeos como mediadores regulatórios nas funções cognitivas.

De acordo com estudo publicado no periódico *Clinical Neuropharmacology* que avaliou, em um estudo duplo-cego com 80 estudantes, a administração oral de fosfatidilcolina 25g (correspondente a 3,75g de colina), promoveu melhora significativa da memória explícita, avaliada por meio de testes de aprendizado (Ladd *et al.*, 1993).

Um estudo conduzido em ratos com déficit de memória e baixos níveis de acetilcolina no cérebro avaliou a administração de fosfatidilcolina 2% e 8% durante a gestação (Experimento 1) e após o desmame (Experimento 2). A dieta contendo 2% de fosfatidilcolina promoveu melhoria da aquisição e retenção de memória no Experimento 1 e retenção de memória no Experimento 2. Já a dieta contendo 8% de fosfatidilcolina, promoveu melhora e retenção de memória no Experimento 1 (Moryama *et al.*, 1996).

Um estudo de revisão conduzido por MacDaniel *et al.* (2003) e **publicado no renomado periódico *Nutrition* atestou que a fosfatidilcolina tem demonstrado proteger os neurônios no envelhecimento e restaurar a memória normal.**

Estudos prévios demonstraram que a mínima alteração na razão lisofosfatidilcolina/fosfatidilcolina pode levar a danos neuronais e morte celular. Na doença de Alzheimer, alterações oxidativas ocorrem sistematicamente. Mulder *et al.*, 2003, hipotetizaram então, que a oxidação poderia levar a alterações nas concentrações de fosfolípidos contendo colina no fluido cérebro-espinhal de pacientes com a doença de Alzheimer. Segundo os resultados, as concentrações de lisofosfatidilcolina tenderam a ser menores enquanto a razão lisofosfatidilcolina/fosfatidilcolina foi significativamente reduzida no fluido cérebro-espinhal de pacientes com a doença de Alzheimer.

Estudo conduzido por Volz *et al.*, 2004 objetivou avaliar pacientes com distúrbios cognitivos leves. Eles avaliaram, de maneira duplo-cega e randomizada, se um fluido contendo lecitina, um precursor da acetilcolina, promovia melhora nesses pacientes. Segundo os resultados, o fluido contendo a lecitina promoveu melhora estatisticamente superior no escore do *Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG)*, um teste para avaliação cognitiva, quando comparado ao placebo.

Um estudo publicado no periódico *Journal of Nutrition* em 2008 demonstrou que a deficiência de folato promoveu depleção significativa do conteúdo de fosfatidilcolina metilada no cérebro, revertida após a suplementação de metionina (Troen *et al.*, 2008).

2. PUFAs ômega-3 e Sinergia Cerebral

PUFAs ômega-3, particularmente o DHA, são essências para o desenvolvimento do sistema nervoso e da retina durante o período fetal e pós-fetal, uma vez que DHA totaliza 40% dos ácidos graxos dos fosfolípídeos no cérebro. Adicionalmente, DHA exerce importante função no crescimento neuronal e nas sinapses, promovendo maior fluidez neuronal (Carnielli, 1998; Auestad *et al.*, 2003; Stough *et al.*, 2011).

PUFAs ômega-3, particularmente o DHA, são de extrema importância para a nutrição do bebê, devido à rápida assimilação destes ácidos graxos no cérebro após o primeiro ano pós-natal, com relatos de desenvolvimento intelectual aumentado em crianças amamentadas de mães suplementadas (Carnielli, 1998; Auestad *et al.*, 2003).

O aumento da razão ômega-6/ômega-3 nas dietas ocidentais contribuem para a redução dos níveis de HDL-colesterol, que correlaciona-se à depressão e o aumento do risco de doenças cardiovasculares, que são fortes comorbidades ao estado depressivo.

O desequilíbrio da razão ômega-6/ômega-3 na depressão maior pode promover o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e eicosanóides. Há diversos estudos que avaliaram o papel do EPA e do DHA na depressão maior. Segundo os resultados, a ingestão de EPA e DHA pode prolongar a remissão e reduzir a recaída em pacientes com a depressão bipolar (Simopoulos, 2002).

3. Astaxantina e Sinergia Cerebral

Efeitos neuroprotetores exercidos pela astaxantina também têm sido descritos (Hussein *et al.*, 2005), relacionados às propriedades antioxidantes da astaxantina contra radicais livres induzidos pelo processo isquêmico.

Estudos anteriores demonstraram que muitas disfunções e comportamentos psicóticos aberrantes (como ansiedade e depressão) são fortemente relacionados à alta sensibilidade das regiões catecolaminérgicas do cérebro ao estresse oxidativo. Com isso, de acordo com Mattei *et al.* (2011), a associação de ácidos graxos ômega-3 e astaxantina promoveu redução significativa do estresse oxidativo em nível cerebral de ratos Wistar com possível comportamento ansioso.

Liu e Osawa (2009) sugeriram que o efeito neuroprotetor exercido pela astaxantina pode ser dependente do seu potencial antioxidante e da sua capacidade de proteger as mitocôndrias. Dessa maneira, é fortemente sugerido que o tratamento com astaxantina pode ser efetivo na neurodegeneração associada ao estresse oxidativo.

4. Vitamina E e Sinergia Cerebral

A hipótese de que os radicais livres podem iniciar e manter os mecanismos responsáveis pela neurodegeneração na Doença de Alzheimer tem sido o objetivo de várias investigações.

Estudos preliminares têm sugerido que o alfa-tocoferol possa retardar a progressão da doença (Berman e Brodaty, 2004).

Outro estudo conduzido por Morris *et al.* (2005) objetivou avaliar se a vitamina E do alimento ou o tocoferol individual poderia proteger contra a incidência da doença de Alzheimer e o declínio cognitivo durante 6 anos nos participantes do *Chicago Health and Aging Project* (idade \geq a 65 anos). Segundo os resultados do estudo, a maior ingestão de vitamina E e alfa-tocoferol equivalente foi associada à redução da incidência da doença de Alzheimer.



Fosfolipídeos do Caviar e Sinergia dos Olhos

Aumento da Acuidade Visual e Redução da Ocorrência de Doenças Degenerativas

- Melhoram a acuidade visual;
- Previnem a ocorrência de doenças oculares degenerativas relacionadas à idade.

1. PUFAs ômega-3 e Sinergia dos Olhos

O DHA é necessário para uma ótima maturação da retina e do córtex visual. A suplementação de DHA parece aumentar a acuidade visual. A suplementação de antioxidantes lipofílicos e de PUFAs ômega-3 exerce importante função na prevenção da degeneração macular relacionada à idade. **A retina é muito rica em DHA, com até 25% da constituição do total de ácidos graxos nos fosfolipídeos da membrana.**

2. Astaxantina e Sinergia dos Olhos

A astaxantina é capaz de prevenir a angiogênese e a inflamação intra-ocular por inibir a expressão de moléculas inflamatórias incluindo o VEGF, ICAM-1 e MCP-1, com consequente efeito preventivo contra a degeneração macular relacionada à idade e a retinopatia diabética (Ishida, 2009).

Nakajima *et al.* (2008) avaliaram se a astaxantina exercia efeitos neuroprotetores nos gânglios da retina *in vitro* e *in vivo*. O dano à retina foi induzido pela exposição ao radical livre peróxido de hidrogênio por 24h ou por privação de soro. Segundo os resultados, a astaxantina inibiu a neurotoxicidade induzida pelo peróxido de hidrogênio e pela privação de soro e a oxidação intracelular induzida por várias outras espécies reativas de oxigênio.

Neste estudo clínico conduzido por Parisi *et al.* (2008), 27 pacientes com degeneração macular relacionada à idade não-avançada e acuidade visual com logaritmo ≥ 0.2 do ângulo mínimo de resolução foram avaliados quanto ao papel de um suplemento baseado em astaxantina, vitamina E, vitamina C, zinco, cobre, luteína e zeaxantina, por 12 meses. Segundo os resultados, a disfunção no centro da retina pode ser melhorada pela suplementação.



Fosfolipídeos do Caviar e Sinergia do Desempenho Esportivo

Aumento de performance com incremento de capacidade oxidativa
Redução de processo inflamatório associado ao exercício físico

- Otimizam o funcionamento dos eritrócitos, melhorando a capacidade de oxigenação durante e após os exercícios físicos;
- Aumentam a resistência muscular durante o exercício (a colina é facilmente assimilada pela forma de fosfatidilcolina).

1. Fosfolipídeos e Sinergia do Desempenho Esportivo

O treino regular realizado por atletas pode promover deficiências importantes e aumentar a necessidade do uso de suplementos. Entre as deficiências, pode-se destacar a redução nos níveis de fosfolipídeos nos eritrócitos, a redução nos níveis de ácidos graxos poli-insaturados, principalmente de DHA nos músculos e redução nos níveis de colina no plasma, usada para a síntese de acetilcolina, necessária para a contração muscular.

2. PUFAs ômega-3 e Sinergia do Desempenho Físico

DHA (ácido docosahexaenoico, um ômega-3) é um componente vital dos fosfolipídeos das membranas celulares, em especial às do cérebro e da retina. **Tanto o DHA quanto o EPA, desempenham importante papel anti-inflamatório e imunomodulador.** Segundo resultados de um estudo recentemente publicado, **a associação de PUFAs ômega-3 (600mg de EPA e 400mg de DHA) associada à vitaminas E (30mg), vitamina C (60mg) e ao betacaroteno (6mg) promoveu redução dos níveis de MDA (malonildialdeído) após uma sessão de treino de judô (Filaire *et al.*, 2011).**

3. Astaxantina e Sinergia do Desempenho Esportivo

O balanço redox pode afetar o metabolismo dos nutrientes na musculatura esquelética. A astaxantina exerce alta atividade antioxidante na musculatura esquelética.

Aoi *et al.* (2008) avaliaram os efeitos da astaxantina no metabolismo lipídico do músculo em exercício. Para tanto, camundongos foram divididos em grupos de sedentários, sedentários tratados com astaxantina, corredores e corredores tratados com astaxantina. Segundo os resultados, a astaxantina aumentou a utilização de gordura durante o exercício quando comparado ao animal com dieta normal. Além disso, astaxantina aumentou o tempo de corrida assim como o tempo para exaustão.

Ikeuchi *et al.* (2006) avaliaram os efeitos da astaxantina sobre a capacidade de resistência em camundongos. **Segundo os resultados, astaxantina aumentou significativamente o tempo de nado para a exaustão quando comparado ao grupo controle. O mecanismo foi baseado no aumento da utilização de ácidos graxos como fonte de energia.**

4. Vitamina E e Sinergia do Desempenho Esportivo

Os exercícios físicos são benéficos para a saúde, no entanto, durante a atividade física o organismo gera ROS que conhecidamente resultam em estresse oxidativo (Traber, 2006; Chang *et al.*, 2007).

Palazzetti *et al.* (2004) comprovaram que a suplementação de vitamina E associada ao selênio e à vitamina C promove a preservação do sistema antioxidante sob treino sobrecarregado em atletas.

Chang *et al.* (2007) comprovaram que a atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, glutatona peroxidase e catalase, foram, no geral, reduzidas em ratos suplementados com vitamina E.

Outras Aplicações

- Doenças inflamatórias intestinais;
- Artrite reumatóide;
- Ansiedade, depressão e doenças associadas;
- Dismenorréia e síndrome disfórica pré-menstrual;
- Outras doenças inflamatórias e autoimunes.

Em 2007, um artigo publicado no *Journal of de American College of Nutrition*, **demonstrou os benefícios dos PUFAs ômega-3 em fosfolipídeos no tratamento de doenças reumatológicas**. Noventa pacientes com doença cardíaca e/ou artrite (osteo ou reumatóide), com níveis elevados de PCR (proteína C reativa) receberam 300 mg ao dia de um óleo contendo PUFAs ômega-3 em fosfolipídeos vs. placebo, por 30 dias. No 7º dia de tratamento, PUFAs ômega-3 em fosfolipídeos reduziram em 19% os níveis de PCR. Já o grupo placebo apresentou aumento de 16%. No 30º dia de tratamento o grupo que recebeu os ácidos graxos poli-insaturados apresentou uma redução de 31% nos níveis de PCR comparado a um aumento de 31% no grupo placebo (Deutsch, 2007).

Parâmetros Medidos	PUFAs Ômega-3 em Fosfolipídios** 0.3g/dia		Placebo	
	7 dias	30 dias	7 dias	30 dias
CRP (Proteína C-Reativa)	-19.3%*	-30.9%*	+15.7%	+25.1%
WOMAC Grau de Dor	-28.9%*	-38.4%*	-9.4%	-0.6%
WOMAC Grau de Rigidez	-20.3%*	-39.1%*	+17.5%	+4.2%
WOMAC Grau de Comprometimento Funcional	-22.8%*	-35.9%*	-1.3%	-6.7%

PL: Fosfolipídeos; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities arthritic assessment questionnaire. *Significativamente diferente quando comparado ao placebo.

**Fonte: Óleo de Krill.

Tabela10: PUFAs ômega-3 em fosfolipídeos no tratamento de doenças reumatológicas.

Em 2003, um estudo com 70 mulheres com síndrome pré-menstrual (SPM) e dismenorréia (dor menstrual), submetidas ao tratamento com um óleo rico em PUFAs em fosfolipídeos, por 90 dias, relataram redução do desconforto, dor e sintomas emocionais relacionados ao quadro de SPM. **Esse experimento comparou doses equivalentes de um óleo contendo altas concentrações de PUFAs ômega3 em fosfolipídeos vs. óleo de peixe (2g/dia nos primeiros 30 dias, 2g/dia por 8 dias antes da menstruação e durante os 2 primeiros dias do ciclo menstrual)** (Sampalis *et al.*, 2003).

Sintomas	PUFAs Ômega-3 em Fosfolipídios*		Placebo	
	45 dias	90 dias	45 dias	90 dias
Mastalgia	↘	↘	↔	↔
Estresse	↘	↘	↘	↘
Irritabilidade	↘	↘	↔	↔
Depressão	↘	↘	↔	↔
Dor na Articulação	↘	↘	↔	↔
Ganho de Peso	↘	↘	↘	↘
Dores Abdominais	↘	↘	↘	↘
Inchaço	↘	↘	↘	↘

↘ Melhoria Significativa ↘ Tendência à Melhoria ↔ Sem Melhoria

Tabela 11: PUFAs ômega-3 em fosfolipídeos no tratamento da síndrome pré-menstrual e dismenorréia.

*Fonte: Óleo de Krill.

Especificações Farmacotécnicas

DENOMINAÇÃO QUÍMICA

Caviar Phospholipids.

APARÊNCIA

Pó bege a laranja.

POSOLOGIA SUGERIDA

Associado com outros ativos: 50 a 400 mg/dia.
Isolado: 400 a 1000 mg/dia.

Referências Bibliográficas

ALLARD, J. P. Other disease associations with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, v. 16, p. 783-795, 2002.

Allen BR: Fish oil in combination with other therapies in the treatment of psoriasis. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE, Barlow SM (eds): "Health Effects of ω 3 Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods," vol. 66, *World Rev Nutr Diet*. Basel: Karger, pp436– 445, 1991.

Amenta F, Tayebati SK. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction. *Curr Med Chem*. 2008;15(5):488-98.

Aoi W, Naito Y, Takanami Y, Ishii T, Kawai Y, Akagiri S, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T. Astaxanthin improves muscle lipid metabolism in exercise via inhibitory effect of oxidative CPT I modification. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Feb 22;366(4):892-7. Epub 2007 Dec 17.

Aranha, FL. *Bioquímica Didática*. 2ª Edição. Copola Editora. 1999.

Aslam A, Misbah SA, Talbot K, Chapel H. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. *Clin Immunol*. 2004 Jul;112(1):24-9.

Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, Halter R, Qiu W, Jacobs JR, Connor WE, Connor SL, Taylor JA, Neuringer M, Fitzgerald KM, Hall RT. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):e177-83.

Aveldano MI, Sprecher H (1983) Synthesis of hydroxy fatty acids from 4, 7, 10, 13, 16, 19-[1-14C] docosahexaenoic acid by human platelets. *J Biol Chem* 258:9339–9343

Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, Hong S, Serhan CN (2005) Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 174:5884–5894.

Barros MP, Pinto E, Colepicolo P, Pedersén M. Astaxanthin and peridinin inhibit oxidative damage in Fe(2+)-loaded liposomes: scavenging oxyradicals or changing membrane permeability? *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Oct 19;288(1):225-32.

Batetta B, Griinari M, Carta G, Murru E, Ligresti A, Cordeddu L, Giordano E, Sanna F, Bisogno T, Uda S, Collu M, Bruheim I, Di Marzo V, Banni S (2009) Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats. *J Nutr* 139:1495–1501.

Bazan NG, Marcheselli VL, Cole-Edwards K (2005) Brain response to injury and neurodegeneration: endogenous neuroprotective signaling. *Ann N Y Acad Sci* 1053:137–147, Review.

Belayev L, Khoutorova L, Atkins KD, Eady TN, Hong S, Lu Y, Obenaus A, Bazan NG. Docosahexaenoic Acid Therapy of Experimental Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2011 Mar;2(1):33-41. Epub 2010 Nov 4.

Berman K, Brodaty H. Tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs*. 2004;18(12):807-25.

Brenna JT, Salem N Jr, Sinclair AJ, Cunnane SC (2009) Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 80:85–91, Review.

BUCHMAN, A. L.; DUBIN, M.; JENDEN, D.; MOUKARZEL, A.; ROCH, M. H.; RICE, K.; GORNBEIN, J.; AMENT, M. E.; ECKHERT, C.D. Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. *Gastroenterology*, v. 102, n. 4, p. 1363-1370, 1992.

Burdge GC, Wootton SA: Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 88: 411–420, 2002.

Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, Daubrawa F, Picardo M, Sies H, Stahl W. Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp Dermatol*. 2009 Mar;18(3):222-31. Epub 2008 Sep 18.

CAMPBELL, M. K. *Bioquímica*. 3^o ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000, Cap.6: Lipídeos e membranas. p. 202-35.

Carnielli VP, Verlato G, Pederzini F, Luijendijk I, Boerlage A, Pedrotti D, Sauer PJ (1998) Intestinal absorption of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr* 67:97–103.

Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ: n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006, 83:1499S-1504S.

Chang CK, Huang HY, Tseng HF, Hsuuw YD, Tso TK. Interaction of vitamin E and exercise training on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in rat skeletal muscles. *J Nutr Biochem*. 2007 Jan;18(1):39-45. Epub 2006 Apr 27.

Chew BP, Wong MW, Park JS, Wong TS. Dietary beta-carotene and astaxanthin but not canthaxanthin stimulate splenocyte function in mice. *Anticancer Res*. 1999 Nov-Dec;19(6B):5223-7.

Chung HY, Lee EK, Choi YJ, Kim JM, Kim DH, Zou Y, Kim CH, Lee J, Kim HS, Kim ND, Jung JH, Yu BP. Molecular Inflammation as an Underlying Mechanism of the Aging Process and Age-related Diseases. *J Dent Res*. 2011 Mar 29.

Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP. The molecular inflammatory process in aging. *Antioxid Redox Signal*. 2006 Mar-Apr;8(3-4):572-81.

Cleland LG, James MJ. Marine oils for antiinflammatory effect -- time to take stock. *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):207-9. Comment on *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):307-10.

COURRÈGES, M. C.; BENENCIA, F.; UCEDA, A.; MONSERRAT, A. J. Effect of dietary choline deficiency on immunocompetence in wistar rats. *Nutr Res*, v. 23, p. 519-526, 2003.

CUI, Z.; HOUWELING, M. Phosphatidylcholine and cell death. *Biochem Biophys Acta*, v. 1585, p. 87-96, 2002.

Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr*. 2007 Feb;26(1):39-48.

Di Marzo V, Griinari M, Carta G, Murru E, Ligresti A, Cordeddu L, Giordano E, Bisogno T, Collu M, Batetta B, Sanna F, Uda S, Berge K, Banni S (2010) Dietary krill oil increases docosahexaenoic acid and reduces 2-arachidonoylglycerol but not N-acylethanolamine levels in the brain of obese Zucker rats. *Int Dairy J* 20:231–235.

Ekroos K, Chernushevich IV, Simons K, Shevchenko A (2002) Quantitative profiling of phospholipids by multiple precursor ion scanning on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer. *Anal Chem* 74:941–949.

Eitenmiller R, Lee J (2004) Vitamin E: chemistry and biochemistry. In: Vitamin E Food chemistry, composition and analysis. Marcel Dekker, New York, pp 2–5.

Engin KN. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis.* 2009;15:855-60. Epub 2009 Apr 23.

Faas FH, Dang AQ, Kemp K, Norman J, Carter WJ: Red blood cell and plasma fatty acid composition in diabetes mellitus. *Metabolism* 37: 711–713, 1988.

Fadee, B., Quinn, P., Xue, D., and Kagan, V. (2007). Fat(al) attraction: oxidized lipids act as “eat-me” signals. *HFSP Journal* 1: 225–229.

Fadeel, B. and Xue, D. (2005). PS externalization: from corpse clearance to drug delivery. *Cell Death Differentiation*, 13: 360-362.

Fadeel, B. and Xue, D. (2009). The ins and outs of phospholipid asymmetry in the plasma membrane: roles in health and disease. *Critical Reviews In Biochemistry & Molecular Biology* 44: 264–277.

Fassett RG, Coombes JS. Astaxanthin, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2009 Jul;5(4):333-42.

Filaire E, Massart A, Rouveix M, Portier H, Rosado F, Durand D. Effects of 6 weeks of n-3 fatty acids and antioxidant mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Jan 11. [Epub ahead of print]

Goto S, Kogure K, Abe K, Kimata Y, Kitahama K, Yamashita E, Terada H. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Jun 6;1512(2):251-8.

Goustard-Langelier B, Guesnet P, Durand G, Antoine JM, Alessandri JM. n-3 and n-6 fatty acid enrichment by dietary fish oil and phospholipid sources in brain cortical areas and nonneural tissues of formula-fed piglets. *Lipids.* 1999 Jan;34(1):5-16.

Guyton, AC; Hall, JE. *Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças.* 6ª Edição. Guanabara Koogan. 1998.

Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide and acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinic acid and alpha-linolenate. *Biochim Biophys Acta* 1985;834:357–363.

HALLIWELL, B., GUITTERIDGE, J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 2.ed. New York : Clarendon Press, 1991. p.198.

Harrison KA, Murphy RC (1995) Negative electrospray ionization of glycerophosphocholine lipids: formation of [M-15] ions occurs via collisional decomposition of adduct ions. J Mass Spectrom 30:1772–1773.

HASENGSCHWANDTNER, F. Phosphatidylcholine treatment to induce lipolysis. Journal of cosmetic dermatology 2005; 4, 308-313.

Hashim Abdalla MS, Taylor-Robinson SD, Sharif AW, Williams HR, Crossey MM, Badra GA, Thillainayagam AV, Bansi DS, Thomas HC, Waked IA, Khan SA. Differences in phosphatidylcholine and bile acids in bile from Egyptian and UK patients with and without cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2011 Jun;13(6):385-90. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00296.x. Epub 2011 Mar 22.

HAYASHI, H.; TANAKA, Y.; HIBINO, H.; UMEDA, Y.; KAWAMITSU, H.; FUJIMOTO, H.; AMAKAWA, T. Beneficial effect of salmon roe PDF created with phosphatidylcholine in chronic liver disease. Curr Med Res Opin, v. 15, n. 3, p.177-84, 1999.

HEXSEL, D. *et al.*, Phosphatidylcholine in the treatment of localized fat. J Drugs Dermatol 2003;2:511–8.

Higuera-Ciapara I, Félix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006;46(2):185-96.

Hiratsuka S, Ishihara K, Kitagawa T, Wada S, Yokogoshi H. Effect of dietary docosahexaenoic acid connecting phospholipids on the lipid peroxidation of the brain in mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2008 Dec;54(6):501-6.

HOLMES-McNARY, M. Q.; LOY, R.; MAR, M. H.; ALBRIGHT, C. D.; ZEIZEL, S. H. Apoptosis is induced by choline deficiency in fetal brain and in PC12 cells. Dev Brain Res, v. 101, p. 9-16, 1997.

Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN (2003) Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. J Biol Chem 278:14677–14687.

Hosokawa M, Shimatani T, Kanada T, Inoue Y, Takahashi K. Conversion to docosahexaenoic acid-containing phosphatidylserine from squid skin lecithin by phospholipase D-mediated transphosphatidylation. J Agric Food Chem. 2000 Oct;48(10):4550-4.

Hussein G, Goto H, Oda S, Sankawa U, Matsumoto K, Watanabe H. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: III. Antioxidant and histopathological effects in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull.* 2006 Apr;29(4):684-8.

Iamandei GL, Mocanu V, Luca V. [Omega-3 fatty acids and acetylcysteine diet supplementation effects on learning performance]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2010 Jul-Sep;114(3):808-12.

Ierna M, Kerr A, Scales H, Berge K, Griinari M. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jun 29;11:136.

Ikeuchi M, Koyama T, Takahashi J, Yazawa K. Effects of astaxanthin supplementation on exercise-induced fatigue in mice. *Biol Pharm Bull.* 2006 Oct;29(10):2106-10.

Ishida S. [Lifestyle-related diseases and anti-aging ophthalmology: suppression of retinal and choroidal pathologies by inhibiting renin-angiotensin system and inflammation]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2009 Mar;113(3):403-22; discussion 423.

International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids: [<http://www.issfal.org.uk/images/stories/pdfs/PUFAIntakeReccomdFinalReport.pdf>].

Ishida T, Koba K, Sugano M, Imaizumi K, Watanabe S, Minoshima R. Cholesterol levels and eicosanoid production in rats fed phosphatidylinositol or soybean lecithin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1988 Apr;34(2):237-44.

Iwanowa IP, Mariejewa TE. Naruszenie pierzeisnowo okislenie lipidow aktywnosci lizosomalnych gidrolaz i ich korrekcja u bolnych psoriasisom. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1987;4:p. 26.

Iwata T, Hoshi S, Takehisa F, Tsutsumi K, Furukawa Y, Kimura S. The effect of dietary safflower phospholipid and soybean phospholipid on plasma and liver lipids in rats fed a hypercholesterolemic diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1992 Oct;38(5):471-9.

Javanbakht MH, Keshavarz SA, Djalali M, Siassi F, Eshraghian MR, Firooz A, Seirafi H, Ehsani AH, Chamari M, Mirshafiey A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2011 Jun;22(3):144-50. Epub 2010 Jul 24.

JIALAL, I., GRUNDY, S.D. Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences, New York, v.669, n.30,p.239-248, 1992.*

Jimenez MA, Scarino ML, Vignolini F, Mengheri E. Evidence that polyunsaturated lecithin induces a reduction in plasma cholesterol level and favorable changes in lipoprotein composition in hypercholesterolemic rats. *J Nutr.* 1990 Jul;120(7):659-67.

Jump DB. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004;41:41–78.

K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45: S91–S95, 2005.

Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev.* 2007 Sep;12(3):207-27.

Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. Atopy Risk in Infants and Children in Relation to Early Exposure to Fish, Oily Fish, or Long-Chain Omega-3 Fatty Acids: A Systematic Review. *qClin Rev Allergy Immunol.* 2009 Dec 9.

Krill oil. Monograph. *Altern Med Rev.* 2010 Apr;15(1):84-6.

Kurashige M, Okimasu E, Inoue M, Utsumi K. Inhibition of oxidative injury of biological membranes by astaxanthin. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 1990;22(1):27-38.

Kurowska EM, Jordan J, Spence JD, Wetmore S, Piché LA, Radzikowski M, Dandona P, Carroll KK. Effects of substituting dietary soybean protein and oil for milk protein and fat in subjects with hypercholesterolemia. *Clin Invest Med.* 1997 Jun;20(3):162-70.

Ladd SL, Sommer SA, LaBerge S, Toscano W. Effect of phosphatidylcholine on explicit memory. *Clin Neuropharmacol.* 1993 Dec;16(6):540-9.

LeBlanc MJ, Gavino V, Pérea A, Yousef IM, Lévy E, Tuchweber B. The role of dietary choline in the beneficial effects of lecithin on the secretion of biliary lipids in rats. *Biochim Biophys Acta.* 1998 Aug 28;1393(2-3):223-34.

Lee TH, Mencia-Huerta JM, Shih C, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF (1984) Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on the generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore-activated human neutrophils. *J Clin Invest* 74:1922–1933.

Lemaitre-Delaunay D, Pachiaudi C, Laville M, Pousin J, Armstrong M, Lagarde M (1999) Blood compartmental metabolism of docosahexaenoic acid (DHA) in humans after ingestion of a single dose of [(13)C]DHA in phosphatidylcholine. *J Lipid Res* 40:1867–1874.

Lewis RA, Lee TH, Austen KF: Effects of omega-3 fatty acids on the generation of products of the 5-lipoxygenase pathway. In Simopoulos AP, Kifer RR, Martin RE (eds): "Health Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods." Orlando, Academic Press, pp227– 238, 1986.

Li Q, Wang M, Tan L, *et al.* Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res* 2005;46:1904–13.

Li W, Hellsten A, Jacobsson LS, Blomqvist HM, Olsson AG, Yuan XM. Alpha-tocopherol and astaxanthin decrease macrophage infiltration, apoptosis and vulnerability in atheroma of hyperlipidaemic rabbits. *J Mol Cell Cardiol.* 2004 Nov;37(5):969-78.

Liu X, Osawa T. Astaxanthin protects neuronal cells against oxidative damage and is a potent candidate for brain food. *Forum Nutr.* 2009;61:129-35. Epub 2009 Apr 7.

Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, Leo MA. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology.* 1994 Jan;106(1):152-9.

Liu YS, Wu JY. Hydrogen peroxide-induced astaxanthin biosynthesis and catalase activity in *Xanthophyllomyces dendrorhous*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006 Dec;73(3):663-8. Epub 2006 Aug 1.

Louw L. Keloids in rural black South Africans. Part 3: a lipid model for the prevention and treatment of keloid formations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000 Nov;63(5):255-62.

Ma DW, Seo J, Switzer KC, *et al.* n–3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* 2004;15:700–6.

Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, Hubacher R, Rains TM (2009) Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr Res* 29:609–615.

Manabe E, Handa O, Naito Y, Mizushima K, Akagiri S, Adachi S, Takagi T, Kokura S, Maoka T, Yoshikawa T. Astaxanthin protects mesangial cells from hyperglycemia-induced oxidative signaling. *J Cell Biochem.* 2008 Apr 15;103(6):1925-37.

Maria Carmen Neves Souza Carmo, Maria Isabel Toulson Davisson Correia. A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(3): 279-287.

Martindale, The Complete Drug Reference.

Mattei R, Polotow TG, Vardaris CV, Guerra BA, Leite JR, Otton R, Barros MP. Astaxanthin limits fish oil-related oxidative insult in the anterior forebrain of Wistar rats: Putative anxiolytic effects? *Pharmacol Biochem Behav.* 2011 May 17. [Epub ahead of print].

McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol.* 2010 Jul-Aug;28(4):440-51.

McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition.* 2003 Nov-Dec;19(11-12):957-75.

MEDIC, D. R.; RISTIC, V.; TEPSIC, V.; RANIC, M.; RISTIC, G.; VRBASKI, S.; ESTELECKI, I. Effect of soybean Leci-vita product on serum cholesterol and triglycerides levels. *Nutr Res*, v. 23, p. 269-279, 2003.

Miki, W. Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure Appl Chem.* 60(1): 141-146, 1991.

Morgan C, Davies L, Corcoran F, Stammers J, Colley J, Spencer SA, Hull D (1998) Fatty acid balance studies in term infants fed formula milk containing long-chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr* 87:136–142.

Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* 2004 Nov;6(6):461-7.

Moriyama T, Uezu K, Matsumoto Y, Chung SY, Uezu E, Miyagi S, Uza M, Masuda Y, Kokubu T, Tanaka T, Yamamoto S. Effects of dietary phosphatidylcholine on memory in memory deficient mice with low brain acetylcholine concentration. *Life Sci.* 1996;58(6):PL1111-8.

Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005 Feb;81(2):508-14.

MU, H.; HOY, C. E. The digestion of dietary triacylglyceros. *Prog Lipid Res*, p. 1-29, 2003. Mulder C, Wahlund LO, Teerlink T, Blomberg M, Veerhuis R, van Kamp GJ, Scheltens P, Scheffer PG. Decreased lysophosphatidylcholine/phosphatidylcholine ratio in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2003 Aug;110(8):949-55.

Naguib YM. Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. *J Agric Food Chem.* 2000 Apr;48(4):1150-4.

Nakajima Y, Inokuchi Y, Shimazawa M, Otsubo K, Ishibashi T, Hara H. Astaxanthin, a dietary carotenoid, protects retinal cells against oxidative stress in-vitro and in mice in-vivo. *J Pharm Pharmacol*. 2008 Oct;60(10):1365-74.

NAKAMURA, A.; SUZUKI, Y.; UMEGAKI, H.; IKARI, H.; TAJIMA, T.; ENDO, H.; IGUCHI, A. Dietary restriction of choline reduces hippocampal acetylcholine release in rats: in vivo microdialysis study. *Brain Res Bull*, v. 56, p. 593-597, 2001.

Niestierienko GB, Kogon GH, Ulanowska FD. Lipidnyj obmien u bolnyh sizmienieniami kostno-sustawnowo apparata pri psoriaticzeskoj bolezni. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1971;6:p. 31.

NIKI, E. α -Tocopherol. In: CADENAS, E., PACKER, L. (Ed.). *Handbook of antioxidants*. New York : Marcel Dekker, 1996. p.3-25.

NIKI, E., NOGUCHI, N., TSUCHIHASHI, H., GOTOH, N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and β -carotene. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.62, p.1322S-1326S, 1995. Supplement 6.

Nora-Regente, FR; Rombaldi, CV. A estrutura e a função da membrana plasmática. Universidade Federal de Pelotas Centro de Biotecnologia Programa de Pós Graduação em Biotecnologia. Disponível em: <http://www.ufpel.tche.br/cenbiot/Membranas.pdf> Acesso em: 01/06/2011.

O'Brien BC, Corrigan SM. Influence of dietary soybean and egg lecithins on lipid responses in cholesterol-fed guinea pigs. *Lipids*. 1988 Jul;23(7):647-50.

Palacka P, Kucharska J, Murin J, Dostalova K, Okkelova A, Cizova M, Waczulikova I, Moricova S, Gvozdjakova A. Complementary therapy in diabetic patients with chronic complications: a pilot study. *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(4):205-11.

Panfilova TS, Tananova GV. Lipid metabolic indices of children with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1983;(6):60-61.

Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S; CARMIS Study Group. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):324-333. e2. Epub 2007 Aug 22.

Patel J, Matnor NA, Iyer A, Brown L. A Regenerative Antioxidant Protocol of Vitamin E and α -Lipoic Acid Ameliorates Cardiovascular and Metabolic Changes in Fructose-Fed Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:120801. Epub 2011 Mar 9.

PHAN, C. T.; TSO, P. Intestinal lipid absorption and transport. *Front Biosci*, v. 6, p. 299-319, 2001.

Picq M, Chen P, Perez M, Michaud M, Véricel E, Guichardant M, Lagarde M. *Mol Neurobiol*. DHA metabolism: targeting the brain and lipoxygenation. 2010 Aug;42(1):48-51. Epub 2010 Apr 28.

Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, Szepietowski JC. Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators Inflamm*. 2010;2010. pii: 535612. Epub 2010 Jul 20.

Polichetti E, Diaconescu N, De La Porte PL, Malli L, Portugal H, Pauli AM, Lafont H, Tuchweber B, Yousef I, Chanusot F. Cholesterol-lowering effect of soyabean lecithin in normolipidaemic rats by stimulation of biliary lipid secretion. *Br J Nutr*. 1996 Mar;75(3):471-8.

Polichetti E, Janisson A, de la Porte PL, Portugal H, Léonardi J, Luna A, La Droitte P, Chanusot F. Dietary polyenylphosphatidylcholine decreases cholesterolemia in hypercholesterolemic rabbits: role of the hepato-biliary axis. *Life Sci*. 2000 Oct 13;67(21):2563-76.

Rajasingh H, Øyehaug L, Våge DI, Omholt SW. Carotenoid dynamics in Atlantic salmon. *BMC Biol*. 2006 Apr 18;4:10.

Ramirez M, Amate L, Gil A (2001) Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Hum Dev* 65 Suppl:S95–S101.

Rao S, Erasmus RT: Pilot study on plasma fatty acids in poorly controlled non insulin dependent diabetic Melanesians. *East Afr Med J* 73: 816–818, 1996.

Ricciarelli R, Argellati F, Pronzato MA, Domenicotti C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med*. 2007 Oct-Dec;28(5-6):591-606. Epub 2007 Jan 11.

Rioux F, Perea A, Yousef IM, Lévy E, Malli L, Carrillo MC, Tuchweber B. Short-term feeding of a diet enriched in phospholipids increases bile formation and the bile acid transport maximum in rats. *Biochim Biophys Acta*. 1994 Sep 15;1214(2):193-202.

ROCK, C.L., JACOB, R.A., BOWEN, P.E. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, v.96, p.693-702, 1996.

Rosseneu M, Declercq B, Vandamme D, Vercaemst R, Soetewey F, Peeters H, Blaton V. Influence of oral polyunsaturated and saturated phospholipid treatment on the lipid composition and fatty acid profile of chimpanzee lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1979 Feb;32(2):141-53.

ROTUNDA, A. M. *et al.*; Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg* 2004 July; 30: 1001–8.

Roxborough HE, Burton GW, Kelly FJ. Inter- and intra-individual variation in plasma and red blood cell vitamin E after supplementation. *Free Radic Res.* 2000;33:437–445. doi: 10.1080/10715760000300971.

Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K (2001) Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids resolution: formation and actions of resolvins and protectins.* *J Immunol* 174:5884–5894.

Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, Kowalski O, Duguet N, Dupuis S. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev.* 2003 May;8(2):171-9.

Sands SA, Reid KJ, Windsor SL, Harris WS: The impact of age, body mass index, and fish intake on the EPA and DHA content of human erythrocytes. *Lipids* 40: 343–347, 2005.
SCHAEFER, E.J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr*, v. 75, p. 191-212, 2002.

Schroeder WA, Johnson EA. Antioxidant role of carotenoids in *Phaffia rhodozyma*. *J Gen Microbiol* 1993 may 139:907–912 31

Schroeder WA, Johnson EA. Singlet oxygen and peroxy radicals regulate carotenoid biosynthesis in *Phaffia rhodozyma*. *J Biol Chem.* 1995 Aug 4;270(31):18374-9.

SHEN, H.; HOWLES, P.; TSO, P. From interaction of lipid vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Adv Drug Delivery Rev*, v. 50, p. S103-S125, 2001.

Simopoulos AP. Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. *Mol Neurobiol.* 2011 Jan 29.

Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* 2002 Dec;21(6):495-505.

Sirtori CR, Zucchi-Dentone C, Sirtori M, Gatti E, Descovich GC, Gaddi A, Cattin L, Da Col PG, Senin U, Mannarino E, *et al.* Cholesterol-lowering and HDL-raising properties of lecithinated soy proteins in type II hyperlipidemic patients. *Ann Nutr Metab.* 1985;29(6):348-57.

Song JH, Inoue Y, Miyazawa T. Oxidative stability of docosahexaenoic acid-containing oils in the form of phospholipids, triacylglycerols, and ethyl esters. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1997 Dec;61(12):2085-8.

Sprecher H: The roles of anabolic and catabolic reactions in the synthesis and recycling of polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 67: 79–83, 2002.

STAHL, W., SIES, H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes*, New York, v.46, n.5, p.14S-18S,1997. Supplement 2.

Stark KD, Beblo S, Murthy M, Whitty JE, Buda-Abela M, Janisse J, Rockett H, Martier SS, Sokol RJ, Hannigan JH, Salem N Jr: Alcohol consumption in pregnant, black women is associated with decreased plasma and erythrocyte docosahexaenoic acid. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 130–140, 2005.

Stark KD, Mulvad G, Pedersen HS, Park EJ, Dewailly E, Holub BJ: Fatty acid compositions of serum phospholipids of postmenopausal women: A comparison between Greenland Inuit and Canadians before and after supplementation with fish oil. *Nutrition* 18: 627–630, 2002.

Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* 2003;126:1–27.

Stough C, Downey L, Silber B, Lloyd J, Kure C, Wesnes K, Camfield D. The effects of 90-day supplementation with the Omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging.* 2011 Apr 30.

Suganuma K, Nakajima H, Ohtsuki M, Imokawa G. Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix-metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2010 May;58(2):136-42. Epub 2010 Feb 18.

Tandy S, Chung RWS, Wat E, Kamili A, Berge K, Griinari M, Cohn JS (2009) Dietary krill oil supplementation reduces hepatic steatosis, glycemia and hypercholesterolemia in high-fat fed mice. *J Agric Food Chem* 57:9339–9345.

TIJBURG, L. B.; VANCE, D. E. Head group specificity in the regulation of phosphatidylcholine catabolism in rat hepatocytes. *Biochem Biophys Acta*, v. 1085, p. 178-183, 1991.

Tompkins RK, Parkin LG. Effects of long-term ingestion of soya phospholipids on serum lipids in humans. *Am J Surg.* 1980 Sep;140(3):360-4.

Tou JC, Jaczynski J, Chen YC. Krill for human consumption: nutritional value and potential health benefits. *Nutr Rev.* 2007 Feb;65(2):63-77.

Traber MG. Relationship of vitamin E metabolism and oxidation in exercising human subjects. *Br J Nutr* 2006 Aug;96 Suppl 1:S34-7.

Troen AM, Chao WH, Crivello NA, D'Anci KE, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH. Cognitive impairment in folate-deficient rats corresponds to depleted brain phosphatidylcholine and is prevented by dietary methionine without lowering plasma homocysteine. *J Nutr.* 2008 Dec;138(12):2502-9.

Trommer H, Wagner J, Graener H, Neubert RH. The examination of skin lipid model systems stressed by ultraviolet irradiation in the presence of transition metal ions. *Eur J Pharm Biopharm* 2001;51:207-214.

Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol.* 2002 Mar;41(3):146-50.

Uauy R, Dangour AD. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev.* 2006 May;64(5 Pt 2):S24-33; discussion S72-91.

Uchiyama K, Naito Y, Hasegawa G, Nakamura N, Takahashi J, Yoshikawa T. Astaxanthin protects beta-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice. *Redox Rep.* 2002;7(5):290-3.

Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, Berge K, Vik H, Pedersen JL. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids.* 2011 Jan;46(1):37-46. Epub 2010 Nov 2.

Vahlquist C, Berne B, Boberg M. The fatty-acid spectrum in plasma and adipose tissue in patients with psoriasis. *Archives of Dermatological Research.* 1985;278(2):114-119.

Valenzuela A, Nieto S, Sanhueza J, Nuñez MJ, Ferrer C. Tissue accretion and milk content of docosahexaenoic acid in female rats after supplementation with different docosahexaenoic acid sources. *Ann Nutr Metab.* 2005 Sep-Oct;49(5):325-32. Epub 2005 Aug 4.

VAN MEER, G. Lipid traffic in animal cells. *Annu Rev Cell Biol*, v. 5, p. 247-275, 1989.
Villalobos ME, Sánchez-Muniz FJ, Acín MT, Vaquero MP, Higuera FJ, Bastida S. [Similarities, differences and agonisms of pleiotropic effects of statins and omega-3 fatty acids.] *Nutr Hosp.* 2010 Dec;25(6):889-909.

Venkatraman JT, Chandrasekar B, Kim JD, Fernandes G. Effects of n-3 and n-6 fatty acids on the activities and expression of hepatic antioxidant enzymes in autoimmune-prone NZBxNZW F1 mice. *Lipids*. 1994 Aug;29(8):561-8.

VOET *et al.* Lipídios. In: *Fundamentos de bioquímica*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.

Volz HP, Hehnke U, Hauke W. [Improvement in quality of life in the elderly. Results of a placebo-controlled study on the efficacy and tolerability of lecithin fluid in patients with impaired cognitive functions]. *MMW Fortschr Med*. 2004 Dec 9;146(Suppl 3-4):99-106.

Wang Q, Sun Y, Ma A, Li Y, Han X, Liang H. Effects of vitamin E on plasma lipid status and oxidative stress in Chinese women with metabolic syndrome. *Int J Vitam Nutr Res*. 2010 Jun;80(3):178-87.

Wijendran V, Huang MC, Diao GY, Boehm G, Nathanielsz PW, Brenna JT. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res*. 2002 Mar;51(3):265-72.

Wilienczik BT. Frakcji fosfolipidow syworotki krwi bolnych psoriazom i egziemoj. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1971;6:p. 71.

Wolters M. [The significance of diet and associated factors in psoriasis]. *Hautarzt*. 2006 Nov;57(11):999-1004.

Xu ZZ, Ji RR. Resolvins are potent analgesics for arthritic pain. *Br J Pharmacol*. 2011 Mar 21. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01348.x.

Yoshida H, Yanai H, Ito K, Tomono Y, Koikeda T, Tsukahara H, Tada N. Administration of natural astaxanthin increases serum HDL-cholesterol and adiponectin in subjects with mild hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2010 Apr;209(2):520-3. Epub 2009 Oct 14.

Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Jan;55(1):150-65. doi: 10.1002/mnfr.201000414. Epub 2010 Nov 18.

ZEIZEL, S. H.; BLUSZTAJN, J. K. Choline and human nutrition. *Annu Ver Nutr*, v. 14, p. 269-296, 1994.



AQIA
QUÍMICA INDUSTRIAL



BIOTEC
DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO



NOVASTELL
INGRÉDIENTS ESSENTIELS



BIOTEC DERMOCOSMÉTICOS LTDA.

Rua Gomes de Carvalho, 1069 - 5º andar
CEP 04547-004 - Vila Olímpia - São Paulo - SP
Tel: 55 (11) 3047 2447 / Fax: 55 (11) 3047 2455
info@biotecdermo.com.br



0800 770 6160

www.biotecdermo.com.br