



INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS NA PARTE BIOQUÍMICA DO ÚTERO

Djennifer de Toledo Maciel¹, Matheus Felipe Zazula² Mariana Inocência Manzano³

¹Acadêmica do Ciências Biológicas, Campus Curitiba-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI-UniCesumar. djennidetoledomaciel@gmail.com

RESUMO

Os lipídios, em especial os ácidos graxos poli-insaturados n-6 e n-3, exercem papéis essenciais na inflamação, no metabolismo e na reprodução feminina. Este estudo experimental, randomizado e controlado, objetiva avaliar a influência do desequilíbrio entre n-6/n-3 na bioquímica uterina de ratas Wistar, analisando parâmetros inflamatórios, metabólicos e reprodutivos. A metodologia inclui suplementação controlada com óleos ricos em n-3, n-6 e n-9, coleta de tecidos uterinos e sanguíneos, avaliação do perfil lipídico, resistência à insulina, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, além de análise histológica. Os resultados esperados indicam que o excesso de n-6 induz inflamação crônica, dislipidemia e prejuízos à função uterina, enquanto a suplementação com n-3 tende a apresentar efeito protetor. Conclui-se que o equilíbrio dietético entre n-6 e n-3 pode representar uma estratégia preventiva e terapêutica para a saúde metabólica e reprodutiva, com relevância para mulheres em idade fértil e gestantes.

PALAVRAS-CHAVE: Ácidos graxos n-6/n-3; Bioquímica Uterina; Inflamação crônica; Lipídios; Obesidade.

1 INTRODUÇÃO

Os lipídios são moléculas essenciais no organismo, desempenhando papéis fundamentais no armazenamento de energia, na sinalização celular e na composição das membranas biológicas. Formados pela junção de ácidos graxos e álcool, estão presentes com frequência na alimentação. Os ácidos graxos, unidades estruturais dos lipídios, consistem em cadeias hidrocarbonadas que podem ser saturadas ou insaturadas, como o ômega-3 (n-3) e o ômega-6. Estes são considerados indispensáveis, uma vez que não são sintetizados pelo organismo e devem ser obtidos por meio da dieta (CALDER, 2015; GUESNET; ALESSANDRI, 2011).

Nas últimas décadas, mudanças no padrão alimentar, associadas à industrialização e ao consumo elevado de alimentos ultraprocessados, levaram a um aumento significativo da ingestão de ácidos graxos do tipo n-6 e uma redução da ingestão de n-3. Este desequilíbrio na razão n-6/n-3 caracteriza a chamada “dieta ocidental”, que se relaciona com a crescente prevalência de distúrbios metabólicos, como obesidade, resistência à insulina e inflamação sistêmica crônica (SIMOPOULOS, 2016). A ingestão excessiva de n-6, sem a compensação adequada de n-3, promove um ambiente bioquímico pró-inflamatório, alterando vias metabólicas essenciais ao metabolismo lipídico e à sinalização hormonal (SWANSON; BLOCK; MOUSELIS, 2012).

Do ponto de vista fisiológico, os ácidos graxos n-6 e n-3 compartilham as mesmas enzimas desaturases e elongases, competindo pelas vias metabólicas. O excesso de n-6 leva ao aumento da síntese de eicosanoides pró-inflamatórios derivados do ácido araquidônico, como prostaglandinas e leucotrienos, enquanto os n-3 favorecem a produção de resolvinas, maresinas e protectinas, mediadores envolvidos na resolução da inflamação (CALDER, 2017). Assim, a razão entre esses ácidos graxos é determinante para o equilíbrio entre inflamação e homeostase metabólica.

A literatura sugere que a proporção ideal n-6/n-3 seja de aproximadamente 4:1; entretanto, em padrões alimentares ocidentais, essa proporção pode alcançar 16:1, afetando negativamente funções fisiológicas e a sensibilidade à insulina (CALDER, 2017).



A obesidade, considerada epidemia global, caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e está associada a alterações bioquímicas, como aumento de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6), disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e resistência à insulina (HOTAMISLIGIL, 2006; GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), mais de 650 milhões de adultos no mundo eram obesos em 2016, com prevalência crescente em mulheres em idade reprodutiva. No Brasil, dados recentes do Vigitel apontam que 22,4% das mulheres adultas apresentam obesidade, enquanto o excesso de peso atinge 57,5% delas (BRASIL, 2021).

Em gestantes, a obesidade representa um risco adicional, elevando a probabilidade de complicações metabólicas, como o diabetes mellitus gestacional, caracterizado pela intolerância à glicose com início na gestação. Esta condição compromete tanto a saúde materna quanto a fetal, aumentando a incidência de desfechos adversos, como parto prematuro, macrosomia fetal e maior risco de obesidade e resistência à insulina na prole (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022; OMS, 2021).

Tais alterações repercutem também no sistema reprodutor feminino. A inflamação crônica e as alterações hormonais podem desregular o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, interferindo no ciclo menstrual, na ovulação e na receptividade endometrial (PALOMBA et al., 2015). Além disso, o tecido adiposo expandido secreta adipocinas, como leptina e resistina, que contribuem para o estado inflamatório e influenciam diretamente a função ovariana e uterina, comprometendo a fertilidade. Esse quadro está relacionado ao aumento do risco de distúrbios reprodutivos, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP) (CECCONI et al., 2020; MALIQUEO et al., 2013).

Apesar de avanços na compreensão dos efeitos metabólicos da dieta lipídica, ainda existem lacunas importantes quanto à sua relação com a fisiologia uterina e a fertilidade feminina, especialmente em contextos de obesidade. Dessa forma, compreender como o desequilíbrio da razão n-6/n-3 afeta o metabolismo e a reprodução pode fornecer subsídios relevantes para estratégias nutricionais, preventivas e terapêuticas voltadas à saúde da mulher.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental, controlado e randomizado, utilizando ratas da linhagem Wistar como modelo animal para investigar os efeitos do desequilíbrio na razão dos ácidos graxos poli-insaturados n-6/n-3 sobre marcadores inflamatórios, perfil lipídico e alterações uterinas (Simopoulos, 2016; Calder, 2017). A pesquisa fundamentou-se em uma revisão bibliográfica voltada à identificação de conceitos e avanços na bioquímica uterina, com ênfase em alterações hormonais, moleculares e celulares. Foram consultados artigos científicos, livros e dissertações que abordam mecanismos relacionados à fertilização, implantação embrionária e inflamação endometrial, de modo a embasar o delineamento experimental. As coletas foram realizadas em amostras de tecido uterino obtidas por meio de modelos experimentais em diferentes fases do ciclo reprodutivo, controlando o estado hormonal das fêmeas para evitar variáveis interferentes. As ratas foram divididas em quatro grupos experimentais: controle (CTLE), suplementado com n-3 (SPL3 – óleo de peixe), suplementado com n-6 (SPL6 – óleo de soja) e suplementado com n-9 (SPL9 – óleo de oliva), recebendo 4 g/kg de suplemento por via oral, diariamente.

Todos os procedimentos seguiram as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e as diretrizes internacionais para pesquisa com animais (Percie du Sert et al., 2020), com aprovação pela CEUA/BIO – UFPR (Protocolo nº 1459/2022). Foram utilizadas 200 ratas e 32 ratos Wistar, mantidos em ambiente controlado (22 ± 2 °C, fotoperíodo de 12 h, água e ração ad libitum). Após 21 dias de aclimação e



suplementação, as fêmeas foram acasaladas conforme protocolo padronizado. Ao término do experimento, foram realizadas coletas de sangue e tecidos para análise de parâmetros bioquímicos, incluindo perfil lipídico, resistência à insulina (HOMA-IR), citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6), adipocinas (leptina e resistina) e atividade enzimática antioxidante (SOD, CAT e GPX), conforme metodologia descrita por Calder (2017). As amostras foram processadas para mensuração de estresse oxidativo, peroxidação lipídica, proteínas carboniladas e metalotioneínas, conforme protocolos de Pick e Mizel (1981), Sedlak e Lindsay (1968), Jiang, Woollard e Wolff (1991), Levine et al. (1994) e Viarengo et al. (1997). A análise estatística será conduzida nos softwares GraphPad Prism ou SPSS, utilizando testes de normalidade de Shapiro-Wilk e ANOVA com pós-teste de Tukey, adotando nível de significância de $p < 0,05$ (Field, 2013).

3 RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se que o consumo desbalanceado de ácidos graxos poli-insaturados do tipo n-6 em relação ao n-3 induza alterações metabólicas, inflamatórias e reprodutivas significativas, enquanto a suplementação com n-3 exerça efeito protetor. O excesso de n-6 aumenta a disponibilidade de ácido araquidônico (ARA) nas membranas celulares, substrato para as enzimas ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase (LOX), resultando na produção de eicosanoides pró-inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos. Esses compostos ativam vias de sinalização, como a NF- κ B, promovendo maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, entre elas TNF- α e IL-6 (Calder, 2017; Swanson *et al.*, 2012). Esse processo tende a provocar elevação sérica desses marcadores, caracterizando um quadro de inflamação crônica de baixo grau, com repercussões sistêmicas importantes.

Como consequência, ocorrem alterações no metabolismo lipídico e na homeostase energética. A inflamação crônica estimula a lipogênese hepática, aumenta a síntese de VLDL e promove dislipidemia, refletida em elevação de LDL-colesterol e triglicerídeos, com redução concomitante de HDL-colesterol (Hotamisligil, 2006; Gregor; Hotamisligil, 2011). Além disso, a inflamação mediada por TNF- α e IL-6 ativa quinases como JNK e IKK- β , promovendo fosforilação serina do substrato do receptor de insulina (IRS-1) e comprometendo a via PI3K/Akt, essencial para a captação de glicose. O resultado é resistência periférica à insulina, mensurável pelo aumento do índice HOMA-IR (Könner; Brüning, 2012). No útero, esses efeitos sistêmicos podem se manifestar como alterações morfológicas, incluindo espessamento endometrial, desorganização celular e infiltração de macrófagos, prejudicando a receptividade uterina e a implantação embrionária (Palomba *et al.*, 2015).

Adicionalmente, o tecido adiposo expandido secreta adipocinas inflamatórias, como leptina e resistina, que exacerbam a inflamação e interferem no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, comprometendo a ovulação e a função uterina (Cecconi *et al.*, 2020; Maliqueo *et al.*, 2013). Por outro lado, espera-se que a suplementação com ácidos graxos n-3 — especialmente EPA e DHA — apresente efeito protetor, competindo com o ácido araquidônico pelas mesmas enzimas e reduzindo a síntese de eicosanoides pró-inflamatórios. Essa suplementação promove a formação de resolvinas e protectinas, mediadores especializados da resolução inflamatória (Calder, 2015; Simopoulos, 2016), contribuindo para a redução dos níveis de TNF- α e IL-6, melhora do perfil lipídico, maior sensibilidade insulínica e preservação da arquitetura uterina. Dessa forma, o estudo permitirá compreender como o desequilíbrio dietético entre n-6 e n-3 afeta parâmetros metabólicos, inflamatórios e reprodutivos, fornecendo subsídios para estratégias nutricionais e terapêuticas voltadas à saúde feminina e à prevenção de complicações associadas à obesidade.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo destaca a relevância do equilíbrio entre os ácidos graxos poli-insaturados n-6 e n-3 para a manutenção da saúde metabólica e reprodutiva feminina. A partir do modelo experimental proposto, espera-se que o excesso de n-6 em relação ao n-3 contribui para a instalação de um estado inflamatório crônico de baixo grau, alterações no metabolismo lipídico e resistência à insulina, além de repercussões negativas na função uterina e ovariana.

Por outro lado, a suplementação com n-3 tende a exercer efeito protetor, reduzindo mediadores inflamatórios, melhorando a sensibilidade insulínica, modulando o estresse oxidativo e preservando parâmetros reprodutivos. Tais achados reforçam a importância do consumo adequado desses lipídios como estratégia preventiva e terapêutica frente às complicações associadas à obesidade e à infertilidade feminina.

Assim, este projeto contribui para o avanço do conhecimento sobre a interação entre nutrição, inflamação e reprodução, oferecendo subsídios científicos para futuras recomendações alimentares e intervenções em saúde pública voltadas especialmente a mulheres em idade fértil e gestantes, grupos altamente vulneráveis ao impacto do desequilíbrio lipídico

REFERÊNCIAS

- CALDER, P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1851, p. 469–484, 2015.
- CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, v. 45, n. 5, p. 1105–1115, 2017.
- CECCONI, S. et al. Obesity and female fertility: focus on adipokines and oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 12, p. 4390, 2020.
- GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, v. 29, p. 415–445, 2011.
- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, v. 444, p. 860–867, 2006.
- KÖNNER, A. C.; BRÜNING, J. C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metabolism*, v. 16, p. 144–152, 2012.
- MALIQUEO, M. et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology*, v. 2013, p. 1–12, 2013.
- PALOMBA, S. et al. Infertility in obese women: pathogenesis and management. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 38, p. 1133–1149, 2015.
- SIMOPOULOS, A. P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, v. 8, n. 3, p. 128, 2016.
- SWANSON, D.; BLOCK, R.; MOUSELIS, S. J. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in Nutrition*, v. 3, n. 1, p. 1–7, 2012.