

# O papel dos ácidos graxos essenciais no perfil de eicosanoides e sua repercussão na resposta imune

## *The role of essential fatty acids on the eicosanoids profile and its impact on immune response*

### ABSTRACT

GOMES, T. K. C.; OLIVEIRA, S. L. The role of essential fatty acids on the eicosanoids profile and its impact on immune response. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 35, n. 1, p. 167-186, abr. 2010.

*Dietary lipids, especially essential fatty acids are subject of great interest to the scientific community due to their role in the of eicosanoids formation. The purpose of this review was to investigate the role of essential fatty acids in the profile of eicosanoids synthesized in the body and its effect on immune response, specifically in inflammatory diseases and autoimmune diseases. The omega-3 and omega-6 families of fatty acids are structurally and functionally distinct, leading to the formation of metabolites with different physiological activities. Through the action of specific enzymes, cyclooxygenase and lipoxigenase, linoleic acid is a precursor of 2-series prostaglandins and 4-series leukotrienes, which are highly active mediators of inflammation, whereas  $\alpha$ -linolenic acid produce the 3-series prostaglandins and 5-series leukotrienes, compounds with anti-inflammatory action in the body. These compounds are involved in the development of several inflammatory and autoimmune diseases, and the proportion in which the essential omega-3 and omega-6 fatty acids are present in the diet will define the profile of eicosanoids generated, thus contributing to the progression or control of diseases such as asthma, rheumatoid arthritis and atherosclerosis. The lack of specific benchmarks for the consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids for each disease and limited data about the concentration of different fatty acids in food are challenges that must be overcome in future research.*

**Keywords: Omega-6 fatty acids. Omega-3 fatty acids. Inflammation. Eicosapentaenoic acid. Arachidonic acid. Autoimmune diseases. Essential fatty acids.**

**TÂMARA KELLY  
DE CASTRO GOMES<sup>1</sup>;  
SUZANA LIMA  
DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas

<sup>2</sup>Professora da Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas

**Endereço para correspondência:**

Tâmara Kelly de Castro Gomes  
Conj. Medeiros Neto,  
bloco 25, apt 303,  
Tabuleiro dos Martins,  
Maceió-AL  
CEP 57060-640.

e-mail:

tkgomes@gmail.com

**Local de realização do trabalho:**  
Faculdade de Nutrição,  
Universidade Federal de Alagoas

## RESUMEN

Los lípidos de la dieta, especialmente los ácidos grasos esenciales, han representado tema de gran interés para la comunidad científica debido a su papel en la formación de eicosanoides. El objetivo de esta revisión fue investigar el papel de los ácidos grasos esenciales en el perfil de eicosanoides sintetizados en el organismo y su efecto sobre la respuesta inmune, específicamente en los cuadros inflamatorios y enfermedades autoinmunes. Las familias de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 son estructuralmente y funcionalmente distintas, y conducen a la formación de metabolitos con actividad fisiológica diferente. Por medio de la acción de enzimas específicas, la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, el ácido linoleico es un precursor de las prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, que son muy activos mediadores de la inflamación, mientras que el ácido  $\alpha$ -linolénico forma prostaglandinas de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5, compuestos con acción antiinflamatoria en el organismo. Estos compuestos están involucrados en el desarrollo de varias enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y la proporción en que los ácidos grasos esenciales, omega-3 y omega-6, aparecen en la dieta define el perfil de eicosanoides generados, lo que contribuye al progreso o al control de enfermedades como asma, artritis reumatoide y aterosclerosis. La falta de parámetros de consumo de ácidos grasos omega-3 y omega-6 específicos para cada enfermedad y los datos limitados sobre la concentración de los diferentes ácidos grasos en alimentos son desafíos que deben ser superados en futuras investigaciones.

**Palabras clave:** Ácidos grasos omega-6.

**Ácidos grasos omega-3. Inflamación.**

**Ácido eicosapentaenoico.**

**Ácido araquidónico.**

**Enfermedades autoinmunes.**

**Ácidos grasos esenciales.**

## RESUMO

Os lípidos dietéticos, em especial os ácidos graxos essenciais, têm representado tema de grande interesse para a comunidade científica devido ao seu papel na formação de eicosanoides. Diante disso, o objetivo da presente revisão foi investigar o papel desses ácidos graxos no perfil de eicosanoides sintetizados no organismo e sua repercussão na resposta imune, especificamente em quadros inflamatórios e de doenças autoimunes. As famílias de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 são estruturalmente e funcionalmente distintas, levando à formação de metabólitos com atividade fisiológica diferente. Por meio da ação de enzimas específicas, ciclooxigenases e lipoxigenases, ácido linoléico é precursor de prostaglandinas da série 2 e leucotrienos da série 4, os quais são mediadores altamente ativos na inflamação, enquanto que, o ácido  $\alpha$ -linolênico forma prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5, compostos com ação anti-inflamatória no organismo. Tais compostos estão envolvidos no desenvolvimento de várias doenças de natureza inflamatória e auto-imune, e a proporção com que os ácidos graxos essenciais ômega-6 e ômega-3 aparecem na dieta definirá o perfil de eicosanoides gerados, contribuindo para a progressão ou o controle de doenças como asma, artrite reumatóide e aterosclerose. A ausência de parâmetros de referência de consumo de ácidos graxos essenciais específicos para cada enfermidade e a limitação de informações relativas à concentração dos diferentes ácidos graxos em alimentos representam desafios que devem ser superados com pesquisas futuras.

**Palavras-chave:** Ácidos graxos ômega-6.

**Ácidos graxos ômega-3. Inflamação.**

**Ácido eicosapentaenoico.**

**Ácido araquidônico. Doenças auto-imunes.**

**Ácidos graxos essenciais.**

## INTRODUÇÃO

A composição da alimentação tem sido foco de grande discussão, não somente pelos pesquisadores da área, mas também pela comunidade em geral. Com a evolução da espécie humana, a forma e os tipos de alimentos constituintes da alimentação mudaram bastante, principalmente em se tratando de fibras, lipídios e as vitaminas C e E (SIMOPOULOS, 2006).

Os lipídios destacam-se por sua importância biológica em diversos níveis, funcionando como reserva energética, como componentes estruturais de membranas celulares e como precursores de compostos de ação biológica específica, tais como hormônios, a vitamina D e sais biliares (SIMOPOULOS, 2002a). Notadamente, a mudança no perfil dos ácidos graxos essenciais linoleico (da família ômega-6) e  $\alpha$ -linolênico (da família ômega-3) determina a modulação de certas respostas fisiológicas pela alimentação, especialmente àquelas relacionadas a um grupo de substâncias de ação específica, denominadas eicosanoides (CALDER, 2009; ENKE et al., 2008; KITAJKA et al., 2004; STANKE-LABESKE et al., 2008).

Os eicosanoides são compostos derivados de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), com 20 átomos de carbono, especialmente os ácidos graxos araquidônico e eicosapentaenoico, e incluem as prostaglandinas, os tromboxanos, os leucotrienos, as lipoxinas e os ácidos epóxicieicosatrienoicos. Eles funcionam como mediadores-chave na ligação entre ácidos graxos (AG) e várias funções biológicas, como manutenção da pressão sanguínea, função cardíaca, broncoconstrição, secreção gástrica, contração vascular, agregação plaquetária, motilidade intestinal, liberação de renina, excreção de sódio, lipólise, contração uterina, luteólise e respostas inflamatórias e imunes (CALDER; GRIMBLE, 2002). Particularmente, no que diz respeito à resposta imune, os leucotrienos, compostos acíclicos, apresentam-se como eicosanoides de destacada atividade fisiológica, atuando como fortes mediadores químicos nas desordens alérgicas e inflamatórias, cujo curso sofre influência do tipo de leucotrieno formado, a depender do ácido graxo precursor (HAEGGSTROM; WETTERHOLM, 2002; SIMOPOULOS, 2002b).

Avanços nos conhecimentos científicos mostram-se de fundamental importância para recomendação da proporção adequada de ácidos graxos essenciais na alimentação, tanto para indivíduos saudáveis quanto para aqueles portadores de alguma enfermidade. O presente trabalho, portanto, teve como objetivo investigar o papel da alimentação, por meio de sua composição em ácidos graxos essenciais, no perfil de eicosanoides sintetizados no organismo e sua repercussão na resposta imune, especificamente em quadros inflamatórios e de doenças autoimunes. Para tanto, serão apresentadas no texto, inicialmente, os eicosanoides, considerando-se os principais aspectos de sua formação e de sua ação fisiológica; na sequência, tratar-se-á da repercussão dos eicosanoides oriundos dos diferentes ácidos graxos precursores no desenvolvimento de doenças inflamatórias e autoimunes, considerando, finalmente, o papel da alimentação em seu curso.

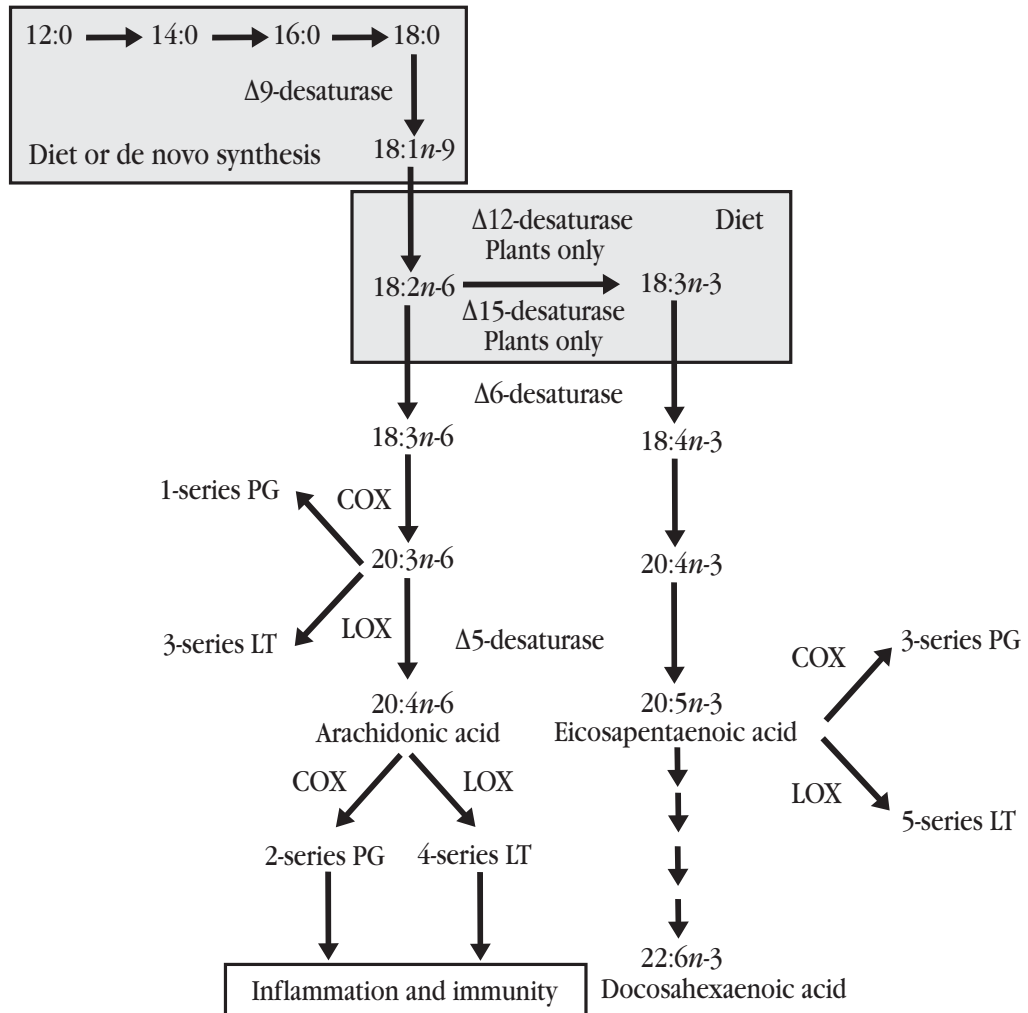
## MÉTODO

Procedeu-se a pesquisa em artigos científicos, originais e de revisão, publicados nos últimos 10 anos, nos Bancos de Dados Medline, PubMed, Periódicos CAPES, ScienceDirect e SciELO. As palavras-chave selecionadas para a pesquisa incluíram eicosanoides, leucotrienos, ácidos graxos poli-insaturados, inflamação, ácido eicosapentaenóico, ácido araquidônico, metabolismo, doenças autoimunes, no idioma correspondente ao do banco de dados consultado e agrupadas de maneiras diversas para otimizar a busca. Foram considerados estudos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, compreendendo artigos de revisão, ensaios clínicos (estudos de coorte e caso-controle) e experimentais, que trataram dos mecanismos de formação e ação dos eicosanoides, de seu metabolismo, e sobretudo, da influência da proporção na qual os precursores dessas importantes substâncias aparecem na dieta e sua influência na saúde e/ou doença dos indivíduos. Foram utilizados 60 artigos científicos com textos completos dentre os cerca de 200 consultados.

## OS EICOSANOIDES

Os eicosanoides formam uma família de moléculas biológicas sinalizadoras muito potentes que apresentam meia-vida curta e, por isso, agem de forma local (ação autócrina) ou nos arredores das células pelas quais são produzidos (ação parácrina) (LEHNINGER; NELSON, COX, 2006; MARTIN, 2006). Eles têm ação nos diversos tecidos do organismo, desencadeando uma ampla faixa de respostas fisiológicas, tais como broncoconstrição, contração vascular, agregação plaquetária e respostas inflamatórias e imunes (SIDDIQUI; HARVEY; ZALOGA, 2008).

Para serem sintetizados, os ácidos graxos essenciais precisam ser metabolizados pelas enzimas *elongase* e *dessaturase*, em uma cadeia de reações enzimáticas, até a formação dos AG precursores dos eicosanoides. Assim, o ácido linoleico forma os ácidos araquidônico (AA; 20:4 ômega-6) e dihomog- $\gamma$ -linolênico (DLA; 20:3 ômega-6), e o  $\alpha$ -linolênico forma o ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 ômega-3) (Figura 1). O AA é usualmente o substrato preferido, devido à sua grande concentração nos fosfolípidios de membrana comparada a dos demais (CALDER, 2003, 2009). Por meio da alimentação, pode-se obter diretamente os ácidos graxos produtores de eicosanoides; o AA e o DLA podem ser obtidos a partir de carnes e gorduras animais em geral, enquanto o EPA é encontrado predominantemente em gordura de peixes (DOUGLAS, 2000; STANKE-LABESKE, 2008). Entre os peixes, os de origem marinha, como sardinha, salmão, arenque, truta e bacalhau, geralmente apresentam quantidades maiores de EPA que os peixes oriundos de águas continentais. Isso ocorre, devido à expressiva quantidade desses ácidos graxos no fitoplâncton, que provê a sua distribuição ao longo da cadeia alimentar marinha (MARTIN et al., 2006).



Fonte: Calder, (2002a).

**Figura 1 – Biossíntese e metabolismo de Ácidos Graxos Poli-insaturados.**

O caminho primário que leva à liberação de AA no citoplasma da célula é a hidrólise de fosfolipídios de membrana pela fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Esta enzima quebra a ligação que o mantém na posição Sn-2 de fosfolipídios. Várias isoenzimas PLA<sub>2</sub> têm sido identificadas em mamíferos e são classificadas em 12 maiores grupos e vários subgrupos. Dois maiores tipos de PLA<sub>2</sub> são a PLA<sub>2</sub> citosólica, de alto peso molecular, e a PLA<sub>2</sub> secretória, de baixo peso molecular. PLA<sub>2</sub> citosólicas, como sugerido pelo próprio nome, estão localizadas no citosol e migram para a membrana perinuclear e outros

compartimentos da célula após estímulo. Ao contrário, as secretórias são estocadas em grânulos citoplasmáticos e são liberadas no meio extracelular, quando as células são apropriadamente estimuladas, o que explica sua presença em fluidos biológicos e plasma de pacientes com doenças alérgicas, inflamação ou autoimunes, tais como pancreatite aguda, artrite reumatoide, asma brônquica e rinite alérgica (TRIGGIANI, 2005). Em muitas células inflamatórias, a maior parte do AA intracelular convertido a eicosanoides é fornecida pela PLA<sub>2</sub> citosólica, embora a secretória seja de grande importância para iniciação e amplificação da produção de eicosanoides em células inflamatórias ativadas. A PLA<sub>2</sub> citosólica é expressa constitutivamente e tem sua ação amplificada pela secretória (BOGATCHEVA et al., 2005).

No citoplasma, o araquidonato ou EPA livre sofre modificações químicas que levam à incorporação de oxigênio na molécula. Esta reação pode ser catalisada por três grupos de enzimas distintas: cicloxigenases (COX), lipoxigenases (LOX) ou citocromo P450 monoxigenases, a fim de formar prostanoídes -prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX)-, leucotrienos (LT), lipoxinas (LX), ácidos hidroxieicosatetraenoico (HETE), ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE) e ácidos epóxieicosatrienoico (EETs) (BOGATCHEVA et al., 2005; NATARAJAN; NADLER, 2004), como pode ser verificado na figura 2.

## VIA DA CICLOXIGENASE (COX)

Os produtos do primeiro ramo de oxigenação do AA, os prostanoídes (PG e TX), regulam numerosas funções fisiológicas e patológicas, incluindo desenvolvimento e resolução da inflamação e angiogênese (BOGATCHEVA et al., 2005; TILLEY; COFFMAN; KOLLER, 2001). Os prostanoídes derivados do AA trazem, em sua representação abreviada, o número 2 subscrito, indicando a quantidade de duplas ligações presentes na cadeia; os derivados do EPA, por consequência, apresentam o número 3. As letras indicam as diferenças de substituição ou insaturação dos anéis (DOUGLAS, 2000). A síntese dessas substâncias requer a conversão de AA para prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) e H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), por meio das enzimas prostaglandina G<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> sintases, enzimas essas usualmente conhecidas coletivamente como cicloxigenases, por meio das isoformas COX-1, COX-2, COX-3, localizadas no retículo endoplasmático ou no envelope nuclear (MORITA, 2002; SIMMONS; BOTTING; HLA, 2004). A conversão inicial de AA é seguida por adicionais transformações enzimáticas de PGH<sub>2</sub> por múltiplas isomerases e sintases específicas da célula, levando à formação dos chamados prostanoídes convencionais e não convencionais. Os produtos da COX são ativamente envolvidos na regulação de vários processos fisiológicos no sistema vascular, incluindo tanto respostas inflamatórias quanto anti-inflamatórias. A indução coordenada de múltiplos caminhos da síntese de prostanoídes ajuda a determinar a duração e a gravidade do processo inflamatório (BARBOSA et al., 2007).

Prostanoídes convencionais ou inflamatórios (TXA<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>) exercem seus efeitos por meio da ativação de receptores acoplados à proteína G

(GPCRs), são poderosos mediadores vasoativos e desenvolvem uma importante função na angiogênese e no processo de reparo vascular, controlando a migração e proliferação de células endoteliais (BOGATCHEVA et al., 2005). Prostanóides não convencionais, coletivamente categorizados como prostaglandinas ciclopentenona (PGc), por outro lado, são conhecidas por apresentarem atividades anti-inflamatórias e protetoras das células. PGAs, PGJ<sub>2</sub> e seus derivados desempenham certas respostas biológicas via ativação de receptores nucleares, como PPAR- $\gamma$  por exemplo (CALDER, 2009; ROSSI et al., 2000). A ação anti-inflamatória dessas prostaglandinas é atribuída primariamente a supressão da síntese de mediadores inflamatórios ou redução dos receptores de superfície, importantes para interação de células ativadas. Estas moléculas também aumentam a liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais, o que implica na modulação do tônus vascular (CALNEK et al., 2003).

No endotélio, níveis de COX-1 e COX-2 aumentam em resposta ao stress, hipoxia, trombina, TNF- $\alpha$ , lipopolissacarídeos, numerosas interleucinas e fatores de crescimento (BOGATCHEVA et al., 2005; MORITA, 2002).

## VIA DA LIPOXIGENASE (LOX)

Como os produtos da COX, metabólitos derivados da ação de um grupo de enzimas denominadas lipoxigenases (LOX) sobre o AA ou o EPA desempenham importantes funções no desenvolvimento e resolução da inflamação, e, em certa medida, podem estar envolvidos na remodelação vascular. Para iniciar a produção desses metabólitos, que incluem leucotrienos (LT), HETEs, lipoxinas (LX) e hepoxilinas, as LOX incorporam oxigênio molecular em diferentes posições da cadeia de AA ou EPA. A nomenclatura de LOX corresponde à posição carbonil oxigenada (5-, 8-, 12-, 15-LOX) (FUNK et al., 2002).

A isoforma 5-LOX gera LT, os quais exercem efeitos marcantes em muitos sistemas biológicos. É uma enzima que contém ferro, o qual é importante para sua atividade catalítica, e sua ação se dá pela modificação do fluxo celular de cálcio e sódio, e dos níveis intracelulares de AMPc (DOUGLAS, 2000). A atividade da 5-LOX é dependente de uma pequena proteína de membrana, proteína ativadora da 5-LOX (FLAP), que transfere o AG precursor dos leucotrienos para a enzima (HAEGGSTROM; WETTERHOLM, 2002; SOBERMAN; CHRISTMAS, 2003).

5-LOX catalisa duas reações consecutivas, as quais convertem, primeiro, AA em ácido hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) e este, por sua vez, em Leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>), um importante intermediário. Na presença de enzimas nucleares ou citosólicas, o instável LTA<sub>4</sub> sofre hidrólise ou conjugação com glutatona para gerar diidroxi- LTB<sub>4</sub> e cisteinil-LT LTC<sub>4</sub>, respectivamente. Durante a próxima etapa de conversão de LT, a fração glutatona de LTC<sub>4</sub> pode ser sequencialmente clivada para produzir LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub> (HEDI; NORBERT, 2004) (Figura 2).

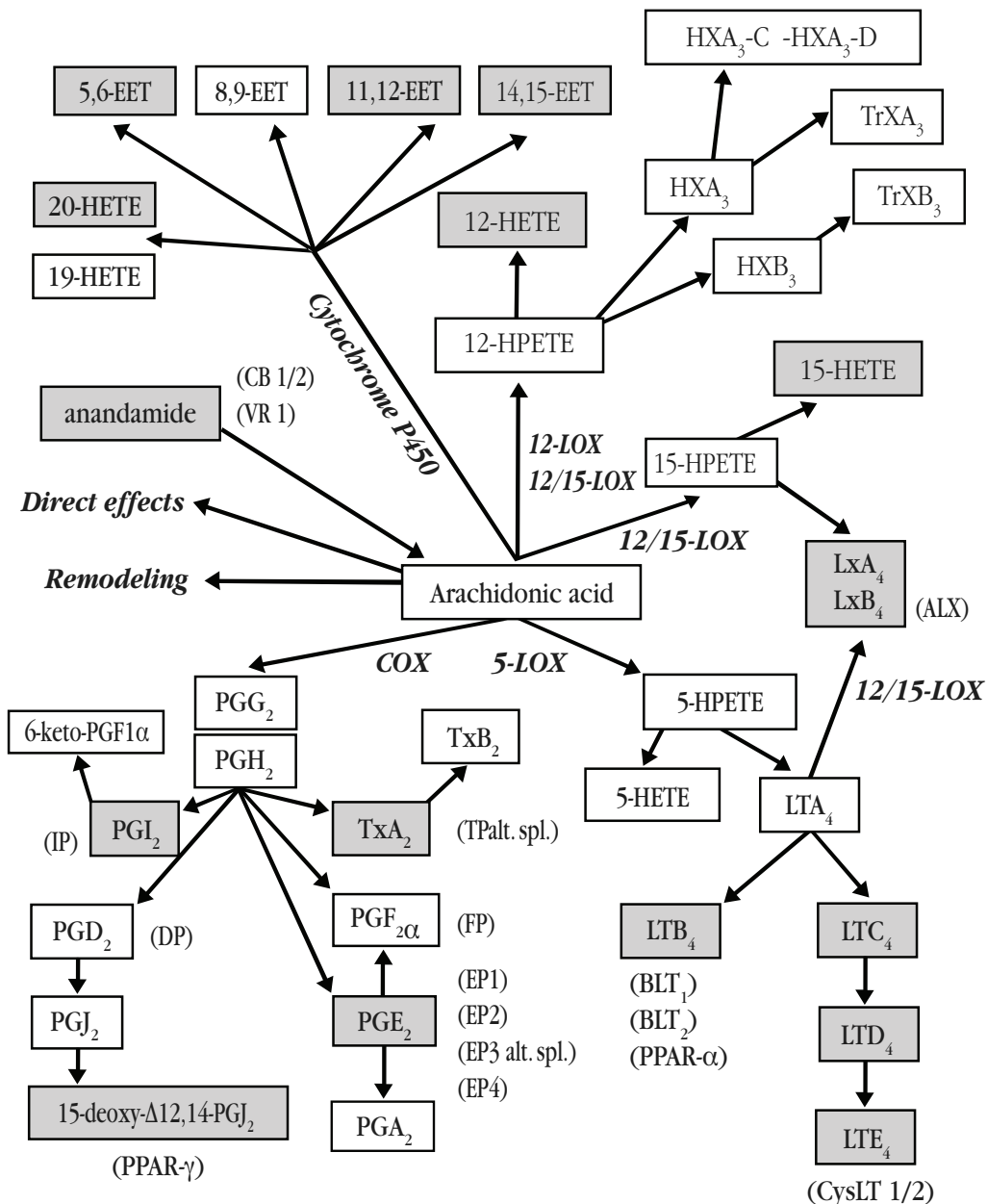


Figura 2 – A cascata do AA. Esta Figura mostra a conversão do AA em seus produtos e seus receptores. Os nomes dos receptores estão entre parênteses, enquanto que os das enzimas primárias estão em itálico. PG, prostaglandina; LT, leucotrieno; H(P)ETE, ácido hidro(pero) xieicosatetraenoico; EET, ácido epoxieicosatrienoico; HX, hepxoxilina; TrX, trioxilina; Lx, lipoxina; COX, cicloxigenase, LOX, lipoxigenase; Citocromo P450, citocromo P450 oxigenase (Adaptado de BOGATCHEVA et al., 2005).



## Os leucotrienos

Os leucotrienos constituem um grupo de eicosanoides acíclicos e são classificados alfabeticamente, conforme sua estrutura molecular. O número subscripto agregado à letra assinala o número total de duplas ligações na molécula, à semelhança dos prostanoídes. Assim, os LT derivados do AA contêm subscripto o número 4 e os derivados do ácido dihomo- $\gamma$ -linolênico, o número 3; finalmente, os que possuem o número 5 são derivados do EPA (DOUGLAS, 2000).

Como indicado pelo próprio nome, os leucotrienos foram originalmente isolados de leucócitos. As células derivadas da medula óssea são as mais importantes produtoras, particularmente de leucócitos polimorfonucleados (PMN), monócitos, macrófagos e mastócitos. Esses compostos possuem um largo espectro de atividades biológicas, realizadas por meio de receptores de membrana celular acoplados a proteína G (GPCR) (BOGATCHEVA et al., 2005; HAEGGSTROM; WETTERHOLM, 2002; HEDI; NORBERT, 2004). Ao ativar seus receptores específicos e promover subsequentes eventos de sinalização intracelular, esse grupo de eicosanoides estimula o acúmulo de leucócitos, a sua capacidade de fagocitose e eliminação de eventuais microrganismos, além da geração de outros mediadores inflamatórios (HEDI; NORBERT, 2004; PETERS-GOLDEN et al., 2004).

Os efeitos dos leucotrienos da série 4,  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  e  $LTE_4$ , na modulação da intensidade e duração das respostas inflamatórias, têm sido amplamente estudados (PETERS-GOLDEN et al., 2004; TILLEY; COFFMAN; KOLLER, 2001). A inflamação é uma resposta imediata do organismo à infecção ou injúria, sendo caracterizada por eritema, edema, aumento da temperatura e dor. Essas respostas ocorrem como resultados do aumento do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, o que faz com que grandes moléculas (anticorpos, citocinas e complemento) saiam da corrente sanguínea e atravessem a parede endotelial. Processos inflamatórios levam à eliminação de patógenos invasores e toxinas e favorecem o reparo do tecido danificado, mas essas respostas devem ser ordenadas e controladas (DOUGLAS, 2000; GUYTON; HALL, 2006).  $LTB_4$  ativa células inflamatórias por se ligar a receptores presentes em sua superfície, designados BLT, compreendendo duas isoformas,  $BLT_1$  e  $BLT_2$ .  $BLT_1$  é expresso somente em células inflamatórias e tem uma alta afinidade para  $LTB_4$ , enquanto que o receptor  $BLT_2$ , recentemente descrito, é um receptor de baixa afinidade (HEDI; NORBERT, 2004).

Os LT da série 5, derivados do EPA, apresentam ação anti-inflamatória, em contraposição ao efeito inflamatório daqueles derivados do AA. Os leucotrienos da série 4, particularmente  $LTB_4$ , aumentam a permeabilidade vascular, estimulam o fluxo sanguíneo local, são importantes agentes quimiotáticos para os leucócitos, induzem a liberação de enzimas lisossomais, estimulam a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), de  $TNF-\alpha$ , de IL-1 e de IL-6, e inibem a proliferação de linfócitos (CHEN et al., 2006; QIU et al., 2006; PETERS-GOLDEN, 2005; HAEGGSTROM; WETTERHOLM, 2002). Em pacientes com uma variedade de desordens inflamatórias foi verificado, no sangue e em diversos outros tecidos, um aumento nas taxas de produção de eicosanoides derivados

de AA (CALDER, 2002). Estudos com suplementação de EPA, por outro lado, indicaram uma diminuição do efeito quimiotático e da produção de superóxido por neutrófilos e monócitos, diminuição da produção de citocinas proinflamatórias, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) por células mononucleadas e diminuição da proliferação de linfócitos (CALDER, 2001).

Os chamados leucotrienos cisteinil (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>) são potentes mediadores inflamatórios que iniciam e propagam uma grande quantidade de respostas biológicas. Há muitos anos são reconhecidos por seus poderosos efeitos broncoconstritores e sua função na exarcebação do quadro de asma. Seus receptores, CysLT<sub>1</sub> e CysLT<sub>2</sub>, têm sido identificados, clonados e caracterizados. Ambos são membros da família de receptores acoplados à proteína G (KANAOKA; BOYCE, 2004). CysLT<sub>1</sub> foi identificado em células musculares lisas, células do endotélio vascular, macrófagos pulmonares e leucócitos de sangue periférico, enquanto que CysLT<sub>2</sub> foi originalmente encontrado em preparações de veias pulmonares, a partir de ensaios farmacológicos, sendo também encontrado no baço, coração e glândulas adrenais (HEDI; NORBERT, 2004).

## VIA DA CITOCROMO P450

A via do complexo enzimático Citocromo P450 (CYP) produz dois tipos de eicosanoides: ácidos epóxicieicosatrienoicos (EETs), formados pelas CYP epoxigenases e ácidos hidróxicieicosatetraenoicos (HETEs), formados pelas CYP ômega-oxidases (SPECTOR; NORRIS, 2007) (Figura 2). Tais produtos foram inicialmente caracterizados por suas funções vasoativas na fisiopatologia da hipertensão experimental, angiogênese e desenvolvimento de inflamação (BOGATCHEVA et al., 2005; LARSEN; GUTTERMAN; HATTOUM, 2006).

As epoxigenases que sintetizam EETs são primariamente membros das classes CYP2C e 2J e encontram-se localizadas no retículo endoplasmático. Por meio de sua ação catalítica, adicionam um grupo epóxido em volta de uma das quatro duplas ligações do AA, formando quatro regioisômeros – 5,6-, 8,9-, 11,12-, e 14,15-EET (SPECTOR; NORRIS, 2007). As células endoteliais expressam as isoformas CYP2C9 e CYP2J2 e são a maior fonte de EETs no sistema vascular, o qual tem sua fisiologia modulada por ações dos eicosanoides gerados.

Dos regioisômeros conhecidos até o momento, estudos mostram que os efeitos biológicos do 11,12-EET são mais eficazes, tais como vasodilatador, anti-inflamatório, antioxidante, anti-migratório e profibrinolítico (LARSEN; GUTTERMAN; HATOUM, 2006; SPIECKER; LIAO, 2005). A propriedade vasodilatadora desses ácidos decorre da hiperpolarização e relaxamento de células musculares lisas. Segundo Bogatcheva et al. (2005) EETs controlam a interação de células móveis com o endotélio; 11,12-EET previne a adesão de leucócitos na parede vascular e diminui a expressão da molécula de adesão à célula vascular (VCAM-1) na célula endotelial. Este efeito não requer hiperpolarização, mas está associado com a inibição de NF- $\kappa$ B e I- $\kappa$ B.

Os achados sugerem, portanto, que EETs desempenham uma importante função protetora, principalmente nos sistemas vascular e renal, representando um vasto e interessante campo de intervenção na resolução de problemas relacionados à saúde humana.

## **O PAPEL DOS EICOSANOIDES NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E AUTOIMUNES**

Os eicosanoides estão envolvidos na modulação da intensidade e da duração da resposta imune. Durante o processo, tanto o nível quanto o perfil da produção de prostanoídes e leucotrienos, especialmente, podem mudar significativamente. Os efeitos de PGE<sub>2</sub> e LTB<sub>4</sub> têm sido estudados em profundidade. PGE<sub>2</sub> tem diversos efeitos proinflamatórios, incluindo indução de febre, aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, além de dor e edema causado por substâncias como a histamina. Por outro lado, PGE<sub>2</sub> também parece ser imunossupressora, visto que reduz a proliferação de linfócitos e a atividade das células *Natural Killers* e inibe a produção do Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), das interleucinas 1, 2 e 6 e de IFN- $\gamma$  (CALDER, 2002, 2009). LTB<sub>4</sub> caracteriza-se por seu forte poder quimiotático, estando extremamente implicado na gênese, desenvolvimento e resolução das doenças do sistema imune (BOGATCHEVA et al., 2005; CALDER; GRIMBLE, 2002; DOUGLAS, 2000; MICKLEBOROUGH et al., 2006; PETERS-GOLDEN et al., 2004).

Em contraposição aos efeitos proinflamatórios bem estabelecidos dos eicosanoides derivados do AA, os que se originam a partir do EPA parecem ter efeitos anti-inflamatórios, portanto, potencialmente protetores no caso de enfermidades em que a resposta imune compreende a etiologia do quadro, como na asma, artrite reumatoide, psoríase, síndrome nefrótica, doença inflamatória intestinal, entre outras. A seguir, apresenta-se a influência dessas substâncias em algumas doenças autoimunes e inflamatórias.

### **ASMA**

A asma é uma das mais comuns condições inflamatórias crônicas, afetando adultos e crianças. Esta doença é definida como inflamação nas vias aéreas inferiores e sua prevalência tem aumentado nas nações ocidentais, variando de 7-15% (REISMAN et al., 2006).

Os LT e PG estão implicados na cascata inflamatória que ocorre nas vias respiratórias dos asmáticos. Entre as células envolvidas na asma estão mastócitos, macrófagos, eosinófilos e linfócitos. Os mediadores inflamatórios incluem citocinas e fatores de crescimento, bem como os eicosanoides produzidos por meio do metabolismo do AA, principalmente LTB<sub>4</sub>, o qual é um potente indutor de broncoespasmos, de edema das vias aéreas, de secreção de muco e de migração de células inflamatórias (SIMOPOULOS, 2002b). Exacerbações da asma, asma severa aguda e asma fatal com início rápido, estão todas associadas com a predominância de neutrófilos; o influxo de neutrófilos é um fato altamente consistente em pacientes com asma severa, cujos pulmões têm elevados níveis de LTB<sub>4</sub> e interleucina-8

(IL-8), os quais funcionam como quimioatraentes para neutrófilos. IL-8 é produzida pelas células epiteliais estimuladas por LTB<sub>4</sub> e também por mastócitos estimulados por LT cisteinil, estando estes últimos envolvidos no processo de remodelação das vias aéreas, que acontece no paciente com asma persistente severa (RUBIN; MOLLISON, 2007).

Em estudos realizados por Mickleborough et al. (2006), em que 16 jovens portadores de asma severa, apresentando broncoconstrição induzida por exercício, foram submetidos a dois tipos de tratamentos dietéticos, uma dieta suplementada com óleo de peixe (3,2g de EPA; 2g de ácido docosahexaenoico, DHA) e tocoferol ou uma dieta placebo, verificou-se a redução da gravidade da asma induzida por exercício pelo uso do óleo de peixe. Após a ingestão da dieta suplementada, percebeu-se que as concentrações de eicosanoides proinflamatórios – LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, e PGD<sub>2</sub>, citocinas IL-1β e Fator de Necrose Tumoral (TNF-α) foram significativamente reduzidas. A diminuição de LTB<sub>4</sub> e aumento da geração de LTB<sub>5</sub>, pelos leucócitos PMN ativados, contribuíram conjuntamente para os efeitos observados. Outra evidência do efeito benéfico da ingestão de óleo de peixe pelo indivíduo asmático é fornecida por Smit (2001), que sugere que a menor prevalência de asma em populações de esquimós associa-se a sua alta ingestão de peixes. Stanke-Labeske et al. (2008) afirmaram que mudanças na composição de lipídios dos neutrófilos e da proporção LTB<sub>5</sub>/LTB<sub>4</sub> ocorreram após a suplementação com 800 e 1600 mg de ácido docosahexaenoico (DHA), durante 2 semanas.

## **DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Doença inflamatória intestinal é um termo utilizado para designar a inflamação da mucosa intestinal por etiologia desconhecida. Atualmente, conhecem-se duas doenças que fazem parte deste grupo, Doença de Chron e Colite ulcerativa, as quais são relacionadas, mas distintas, com componentes imunológicos, genéticos e ambientais próprios (SIMOPOULOS, 2002b).

Alta ingestão dietética de AG da família ômega-6 e reduzida ingestão daqueles da família ômega-3 podem contribuir para o desenvolvimento desta doença (WILD et al., 2007). Essas duas famílias de AG competem entre si pelas enzimas que sintetizam eicosanoides; desta forma, quanto maior o consumo de AG ômega-3, menor a formação dos eicosanoides advindos da família ômega-6, de mais potente ação inflamatória (MARTIN et al., 2006).

Pacientes com colite ulcerativa têm concentrações elevadas de LTB<sub>4</sub> e de IL-1β, o que estimula a formação de EROs, do Fator de Ativação Plaquetária (PAF), a proliferação de linfócitos, a expressão de molécula de adesão intercelular (ICAM-1), nas células endoteliais, e inibem o ativador de plasminogênio, sendo desta forma, procoagulante (SIMOPOULOS, 2002b).

## **ARTRITE REUMATOIDE**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica inflamatória de etiologia autoimune e caracteriza-se, basicamente, por inflamação crônica da membrana sinovial. Nesta doença,

a produção de citocinas, predominantemente as pró-inflamatórias, tem papel fundamental na iniciação e perpetuação da inflamação crônica que se estabelece. Há uma grande produção de IFN- $\gamma$ , que estimula a liberação de TNF- $\alpha$ , de IL-1 $\beta$  e de metaloproteinases, pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais. Há também uma produção aumentada de IL-6 e IL-10 (BRENOL et al., 2007).

Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs, respectivamente) também têm papel na patogênese da AR. EROs, como o superóxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e ácido hipocloroso, e ERNs, como óxido nítrico e peroxinitrito, contribuem significativamente para o dano tecidual (BRENOL et al., 2007).

Segundo Simopoulos (2002b), em testes de mensuração da produção de LTB<sub>4</sub> por neutrófilos de pacientes com AR, detectou-se redução do leucotrieno em pacientes que receberam suplementação de ômega-3. Além disso, a expressão da COX-2 é aumentada no líquido sinovial de pacientes com AR, causando um desequilíbrio nas quantidades de eicosanoides pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. PGE<sub>2</sub>, 5-HETE e o fator de ativação plaquetária, além de outros mediadores inflamatórios derivados de fosfolípidios, estão presentes excessivamente no líquido sinovial de pessoas com AR (CALDER, 2002).

## **ATEROSCLEROSE**

Aterosclerose é uma doença inflamatória, na qual pode haver trombose e ruptura da placa formada, levando ao infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular oclusiva das extremidades, constituindo-se importante causa de mortalidade. A formação de placas é atualmente considerada uma doença fibro-proliferativa inflamatória crônica, caracterizada pelos seguintes eventos: acúmulo subendotelial e oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL); infiltração de monócitos e sua conversão em macrófagos e células espumosas; acúmulo de mastócitos e outras células inflamatórias e hiperplasia do músculo liso da parede do vaso e secreção de elementos fibrosos, que contribuem para o crescimento das placas fibrosas oclusivas. BLT<sub>1</sub>, BLT<sub>2</sub>, CysLT<sub>1</sub> e CysLT<sub>2</sub> estão abundantemente expressos em lesões ateroscleróticas de vários estágios de desenvolvimento, nos locais mais frequentes da doença, como artéria aorta e as carótidas (RUBIN; MOLLISON, 2007).

COX-2 e seus produtos pró-inflamatórios têm sido implicados na doença aterosclerótica no diabético, devido a eicosanoides como PGE<sub>2</sub> e TXA<sub>2</sub> terem potentes propriedades vasoconstritoras e pró-inflamatórias. Estudos mostraram que a glicemia elevada pode estimular a geração de prostanoídes vasoconstritores derivados do endotélio, como o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (NATARAJAN; NADLER, 2004).

## **OUTRAS DOENÇAS**

O reconhecimento que o metabolismo de AA está alterado na psoríase, doença autoimune com presença de lesão do tipo placa eritemo-escamosa, estimulou tentativas para inibir a geração de produtos da LOX pró-inflamatórios, como LTB<sub>4</sub> e 12-HETE, os quais

estão marcadamente elevados nas lesões desses pacientes. Em adição, suplemento de EPA para o tratamento padrão produziu melhora do quadro e diminuiu as concentrações de  $LTB_4$  e 12-HETE (SIMOPOULOS, 2002b). A infusão intravenosa de EPA levou ao aumento de  $LTB_5$  dentro de 4-7 dias após o início do tratamento, o que em comparação ao grupo controle, representou melhora das lesões sem nenhum efeito colateral importante. Ainda neste cenário, o uso tópico de EPA, diretamente nas placas de psoríase, parece ser uma alternativa de tratamento mais eficaz, visto que, a epiderme é avascular e recebe nutrientes majoritariamente por efluxo passivo da microvasculatura da derme, o que faz com que doses administradas por meio da dieta ou por infusão intravenosa cheguem ao local de ação em concentrações muito pequenas (ZULFAKAR; EDWARDS; HEARD, 2007).

Metabólitos vasoativos do araquidonato têm sido implicados, ainda, como maiores mediadores das mudanças hemodinâmicas renais que ocorrem na síndrome nefrótica - doença autoimune caracterizada por uma lesão nos glomérulos renais, levando a um quadro de proteinúria, edema e dislipidemias - particularmente  $LTB_4$  e o potente vasoconstrictor  $LTD_4$ . Como citado anteriormente,  $LTB_4$  é quimiotaticamente ativo e  $LTD_4$  aumenta a permeabilidade microvascular e induz a contração da musculatura lisa (BOGATCHEVA et al., 2005; MENEGATTI, 1999). Diminuição da proteinúria e melhora na taxa de filtração glomerular aconteceram após a suplementação com EPA/DHA, sugerindo que esses ácidos graxos podem suprimir a injúria imune que acontece em pacientes nefróticos (DAS; MOHAN; RAJU, 2001).

Em se tratando de algumas doenças (asma, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, psoríase, síndrome nefrótica, artrite reumatoide) o papel promissor da terapia dietética com manipulação de precursores de eicosanoides encontra-se estabelecido; entretanto, para outras situações especiais (transplante de órgãos, outros tipos de injúria pulmonar que não a asma, AIDS) existem apenas alguns indícios na literatura que demonstram o envolvimento desses mediadores lipídicos, porém de uma forma ainda bastante tímida.

## **MODULAÇÃO DIETÉTICA DA RESPOSTA A EICOSANOIDES**

Devido o fornecimento dos ácidos graxos precursores dos eicosanoides ser proporcionado exclusivamente pela dieta, a proporção com que ácidos graxos das famílias ômega-6 e ômega-3 encontram-se na alimentação é importante na nutrição humana, resultando em várias recomendações que têm sido estabelecidas por pesquisadores e órgãos de saúde, de diferentes países (MARTIN et al., 2006).

Acredita-se que a proporção de AG ômega-6/ômega-3 na dieta da população que viveu em um período anterior à industrialização estava em torno de 1:1 a 2:1, certamente, devido a um maior consumo de alimentos de origem marinha, fontes de AG ômega-3. Com a chegada da industrialização, houve um aumento progressivo de consumo de AG ômega-6, fato este que se deu, principalmente, pela crescente produção de óleos refinados

oriundos de espécies oleaginosas, com alto teor de ácido linoleico, e pela diminuição da ingestão de frutas e hortaliças, resultando em dietas com quantidades inadequadas de ácido  $\alpha$ -linolênico (MARTIN et al., 2006). Após a segunda guerra mundial, a extração de óleos de sementes aumentou, assim como a produção em larga escala de óleos vegetais tornou-se mais eficiente e econômica, favorecendo, portanto, o aumento do consumo de alimentos fontes de AG  $\omega$ -6 (SIMOPOULOS, 2002a).

Segundo Simopoulos (2006), excessivas quantidades de AGPI  $\omega$ -6, produzindo uma alta proporção de  $\omega$ -6/ $\omega$ -3, como encontrada na alimentação ocidental, atualmente, promovem a patogênese de muitas doenças, incluindo as cardiovasculares, câncer e doenças inflamatórias, enquanto níveis aumentados de AGPI  $\omega$ -3, gerando, portanto, uma baixa proporção de  $\omega$ -6/ $\omega$ -3, exercem efeitos supressores. Por exemplo, uma proporção de 2-3/1 suprimiu a inflamação em um paciente com artrite reumatoide e a razão de 5/1 levou a efeitos benéficos em pacientes com asma, enquanto a razão de 10/1 teve consequências adversas, em ambos os casos. Sendo as doenças crônicas multigênicas e multifatoriais, é possível que a dose terapêutica do AG  $\omega$ -3 dependa do grau e gravidade da doença resultante de predisposição genética (SIMOPOULOS, 2006).

A adequação da proporção de ácidos graxos  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 deve ser dependente do estado fisiológico do indivíduo, devendo ser reconhecida como forma de manipulação da resposta imune, não somente na expectativa de atenuação de doença, mas também do retardo do aparecimento dos sinais e sintomas de patologias.

Ao considerar uma das principais fontes alimentares de AG  $\omega$ -3, os peixes, é oportuno destacar a influência de diversos fatores. Os teores encontrados dependem, por exemplo, da profundidade e da temperatura da água onde vivem (MARTIN et al., 2006). Adicionalmente, Visentainer et al. (2000) encontraram que nos peixes tidos como fontes destes AG, os teores de EPA foram mais altos nos olhos do pescado, quando comparados ao filé. Desta forma, o consumo de  $\omega$ -3 torna-se ainda mais restrito, visto que os olhos, assim como toda a cabeça do peixe, são quase sempre descartados. Em toda literatura científica acerca desta temática, existe grande dificuldade em encontrar dados referentes às concentrações destes AG e sua distribuição nas diferentes espécies de peixes da costa brasileira.

A dieta oriental, ao contrário da ocidental, é marcada por um alto consumo de pescados, o que parece conferir à população uma melhor qualidade de vida, visto que tem menos complicações inflamatórias e imunológicas. Por outro lado, a população que vive no Ocidente, incluindo os brasileiros, tem uma ingestão muito baixa de peixes e frutos do mar (LONGO et al., 2001). Outro fato característico da dieta do brasileiro é que o consumo de óleo de soja tem crescido exageradamente, o que demonstra não só um baixo consumo de  $\omega$ -3, mas também uma elevada ingestão de  $\omega$ -6.

A utilização de tabelas de composição de alimentos, instrumento fundamental ao planejamento alimentar, representa um especial desafio para o profissional nutricionista, no sentido de definir a relação  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 na prescrição dietética, uma vez que

dados relativos às concentrações específicas dos ácidos graxos presentes no alimento não se encontram facilmente. Atualmente, no Brasil, pode-se contar apenas com uma tabela de composição de alimentos para adquirir estas informações, a TACO (Tabela de Composição de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP). Mesmo assim, não se encontram dados de alimentos das diferentes regiões brasileiras, a exemplo de produtos típicos da região Nordeste, limitando sua utilização.

Segundo dados da TACO, os peixes nacionais que apresentam uma melhor proporção entre os ácidos graxos essenciais ômega-6 e ômega-3 são bacalhau, corimba e merluza. Por outro lado, a sardinha, considerada destacada fonte de ácidos graxos ômega-3, apresenta-se com valores de ômega-6 ligeiramente superiores aos de ômega-3 em sua composição.

Além da restrita informação relativa à composição de alimentos, no que diz respeito aos ácidos graxos de interesse para a saúde humana, não se dispõe de valores de referência da relação ômega-6/ômega-3 para os diferentes estados patológicos. De forma importante, o reconhecimento da razão ômega-6/ômega-3 como um indicador de saúde parece ainda controverso.

Em uma reunião científica recente promovida pela *UK Food Standards Agency* (FSA) (STANLEY et al., 2007), com a finalidade de analisar os resultados de pesquisas sobre os efeitos da razão ômega-6/ômega-3 sobre o sistema cardiovascular, concluiu-se que tal parâmetro não seria um conceito útil, desviando o foco da ingestão absoluta de ácidos graxos ômega-3 aumentada como o benefício para a saúde cardiovascular. Mesmo se mantendo a razão ômega-6/ômega-3 constante, a depender da estratégia utilizada, pela redução de ômega-6 ou aumento de ômega-3, pode-se chegar a resultados distintos, verificando-se que nem sempre a redução da razão ômega-6/ômega-3, por exemplo, como tem sido proposto, trará efeitos benéficos. Os pesquisadores ressaltaram, ainda, que níveis elevados tanto de ácidos graxos ômega-6 como de ômega-3 contribuem para redução do risco vascular e que faltam evidências experimentais dos efeitos fisiológicos esperados do consumo humano de dietas de diferentes razões ômega-6/ômega-3. Considerando-se que os elementos que nortearam as conclusões desse encontro científico, baseiam-se nos mesmos princípios fisiológicos aqui descritos para entendimento da repercussão do consumo de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 sobre a resposta imune, verifica-se que ainda se tem muito a investigar, a fim de otimizar o consumo desses importantes componentes lipídicos pela população humana saudável ou portadora de alguma condição patológica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importante influência da alimentação na formação de eicosanoides é um fato inegável, uma vez que os ácidos graxos essenciais determinam a formação de AA e EPA, os principais precursores daquelas substâncias no organismo humano, e seus metabólitos correspondentes, em seu conjunto, têm efeitos opostos na resposta imune, frequentemente resumidos como pró-inflamatório, no primeiro caso, e anti-inflamatório, no segundo. A população brasileira tem um elevado consumo de alimentos fontes de ácido linoléico



e um baixo consumo daqueles que são fontes de ácido  $\alpha$ -linolênico, com conseqüente elevada razão  $\omega$ -6/ $\omega$ -3, o que favoreceria o curso de processos inflamatórios e autoimunes. Por outro lado, se o estabelecimento de valores de referência para o consumo de ácidos graxos das famílias  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 por indivíduos saudáveis representa um desafio, definir tais referências para portadores de patologias específicas, constitui uma missão ainda mais especial, que demanda uma intensa investigação na área.

Mesmo se definindo as proporções ideais do consumo de ácidos graxos  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 na alimentação, especialmente em função dos diferentes estados patológicos, o nutricionista brasileiro ainda se confrontará com uma dificuldade instrumental já reconhecida: a insuficiência de dados de composição de alimentos, regionais inclusive, que permita o cálculo apropriado para o planejamento dietoterápico em cada caso. Resultaria, igualmente comprometida, a perspectiva de retardo ou prevenção do aparecimento de sintomas característicos de algumas doenças associadas ao sistema imune, em indivíduos predisponentes ao desenvolvimento de tais patologias.

Pesquisas nesta área, portanto, tornam-se necessárias, a fim de se estabelecer valores de referência de consumo de ácidos graxos  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3, não apenas para tratar as exacerbações do sistema imune, objeto de discussão do presente artigo, mas também para auxiliar no tratamento daqueles pacientes que, em contraposição, precisam de uma resposta imune mais acentuada, como no caso de portadores de AIDS (*Acquired immune deficiency syndrome*).

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- BARBOSA, K. B. F.; VOLP, A. C. P.; RENHE, I. R. T.; STRINGHETA, P. C. Ácidos graxos das séries  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 e suas implicações na saúde humana. *Nutrire: rev. soc. bras. alim. nutr.*, v. 32, n. 2, p. 129-145, 2007.
- BOGATCHEVA, N. V.; SERGEEVA, M. G.; DUDEK, S. M.; VERIN, A. D. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvasc. Res.*, v. 69, n. 3, p. 107-127, 2005.
- BRENOL, C. V.; MONTICIELO, O. A.; XAVIER, R. M.; BRENOL, J. C. T. Artrite Reumatóide e Aterosclerose. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 53, n. 5, p. 465-470, 2007.
- CABRAL, G. A. Lipids as bioeffectors in the immune system. *Life Sci.*, v. 77, n. 14, p. 1699-1710, 2005.
- CALDER, P. C. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 61, n. 3, p. 345-358, 2002b.
- CALDER, P. C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 36, n. 4, p. 433-446, 2003.
- CALDER, P. C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale? *Nutr. Res.*, v. 21, n. 1-2, p. 309-341, 2001.
- CALDER, P. C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. *Biochimie*, v. 91, n. 6, p. 791-795, 2009.

- CALDER, P. C.; GRIMBLE, R. F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 56, p. 14-19, 2002a. Supplement 3.
- CALNEK, D. S.; MAZZELLA, L.; ROSER, S.; ROMAN, J.; HART, C. M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 23, n. 1, p. 52-57, 2003.
- CHEN, M.; LAM, B. K.; KANAOKA, Y.; NIGROVIC, P. A.; AUDOLY, L. P.; AUSTEN, F.; LEE, D. M. Neutrophil-derived leukotriene B<sub>4</sub> is required for inflammatory arthritis. *J. Exp. Med.*, v. 203, n. 4, p. 837-842, 2006.
- COZZOLINO, S. M. F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. 1ª ed. Barueri, SP: Manole, 2005.
- CUPPARI, L. *Nutrição clínica no adulto*. 2ª ed. Barueri, SP: Manole, 2005.
- DAS, U. N.; MOHAN, I. K.; RAJU, T. R. Effect of corticosteroids and eicosapentaenoic acid/docosahexaenoic acid on pro-oxidant and anti-oxidant status and metabolism of essential fatty acids in patients with glomerular disorders. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, v. 65, n. 4, p. 197-203, 2001.
- DOUGLAS, C. R. *Patofisiologia geral: mecanismo da doença*. 2ª ed. São Paulo: Robe, 2000. cap. 23, p. 514-531.
- ENKE, U.; SEYFARTH, L.; SCHLEUSSNER, E.; MARKERT, U. R. Impact of PUFA on early immune and fetal development. *Br. J. Nutr.*, v. 100, n. 6, p. 1158-1168, 2008.
- FERRUCCI, L.; CHERUBINI, A.; BANDINELLI, S.; BARTALI, B.; CORSI, A.; LAURETANI, F. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 91, n. 2, p. 439-446, 2006.
- FUNK, C. D.; CHEN, X. S.; JOHNSON, E. N.; ZHAO, L. Lipoxygenase genes and their targeted disruption. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, v. 68-69, p. 303-312, 2002.
- GAO, Y.; YOKOTA, R.; TANG, S.; ASHTON, A. W.; WARE, J. A. Reversal of angiogenesis in vitro, induction of apoptosis, and inhibition of AKT phosphorylation in endothelial cells by thromboxane A<sub>2</sub>. *Circ. Res.*, v. 87, n. 9, p. 739-745, 2000.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Textbook of medical physiology*. 11<sup>th</sup> ed. Mississipi: Elsevier, 2006.
- HAEGGSTROM, J. Z.; WETTERHOLM, A. Enzymes and receptors in the leukotriene cascade. *Cell. Mol. Life Sci.*, v. 59, n. 5, p. 742-753, 2002.
- HEDI, H.; NORBERT, G. 5-Lipoxygenase Pathway, dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J. Biomed. Biotechnol.*, v. 2, 2004, n. 2, p. 99-105.
- JONES, P. J. H.; KUBOW, S. Lipídeos, esteróis e seus metabólitos. In: SHILLS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; ROSS, A. C. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9ª ed. Barueri – SP: Manole, 2003. v. 1, p. 71-101.
- KANAOKA, Y.; BOYCE, J. A. Cysteinylleukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. *J. Immunol.*, v. 173, n. 3, p. 1503-1510, 2004.
- KITAJKA, K.; SINCLAIR, A. J.; WEISINGER, R. S.; WEISINGER, H. S.; MATHAI, M.; JAYASOORIYA, A. P.; HALVER, J. E.; PUSKÁS, L. G. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 101, n. 30, p. 10931-10936, 2004.
- KUDO, I.; MURAKAMI, M. Phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, v. 68-69, p. 53-58, 2002.
- LARSEN, B. T.; GUTTERMAN, D. D.; HATOUM, O. A. Emerging role of epoxyeicosatrienoic acids in coronary vascular function. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 36, n. 5, p. 293-300, 2006.

- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. E.; COX, M. M. *Principles of biochemistry*. 4<sup>a</sup> ed. New York: Freeman, 2006. p. 636-658.
- LONGO, S.; NAKASATO, M.; COSTA, R. P.; LOTTENBERG, A. M.; FISBERG, M.; QUINTÃO, E. X. Alimentação e ácidos graxos  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6. In Ácidos graxos  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6, na prevenção de doenças cardiovasculares. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 77, n. 3, p. 287-310, 2001.
- MADERNA, P.; GODSON, C.; HANNIFY, G.; MURPHY, M.; BRADY, H. R. Influence of lipoxin A4 and other lipoxygenase-derived eicosanoids on tissue factor expression. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, v. 279, n. 4, p. 945-953, 2000.
- MARTIN, C. A.; ALMEIDA, V. V.; RUIZ, M. R.; VISENTAINER, J. E. L.; MATSHUSHITA, M.; VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev. Nutr.*, v. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.
- MCKEEVER, T. M.; BRITTON, J. Diet an asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 170, n. 7, p. 725-729, 2004.
- MENEGATTI, E.; ROCCATELLO, D.; FADDEN, K.; PICCOLI, G.; ROSA, G.; SENA, L. M.; RIFAI, A. Gene expression of 5-lipoxygenase and LTA4 hydrolase in renal tissue of nephrotic syndrome patients. *Clin. Exp. Immunol.*, v. 116, n. 2, p. 347-353, 1999.
- MICKLEBOROUGH, T. D.; LINDLEY, M. R.; IONESCU, A. A.; FLY, A. D. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest*, v. 129, n. 1, p. 39-49, 2006.
- MORITA, I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, v. 68-69, p. 165-175, 2002.
- NATARAJAN, R.; NADLER, J. L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 24, n. 9, p. 1542-1548, 2004.
- PATRICIA, M. K.; KIM, J. A.; HARPER, C. M.; SHIH, P. T.; BERLINER, J. A.; NATARAJAN, R.; NADLER, J. L.; HEDRICK, C. C. Lipoxygenase products increase monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 19, n. 11, p. 2615-2622, 1999.
- PETERS-GOLDEN, M.; CANETTI, C.; MANCUSO, P.; COFFEY M. J. Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. *J. Immunol.*, v. 174, n. 2, p. 589-594, 2005.
- POMPÉIA, C.; LOPES, L. R.; MIYASARA, C. K.; PROCÓPIO, J.; SANNOMIYA, P.; CURI, R. Effect of fatty acids on leukocyte function. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 33, n. 11, p. 1255-1268, 2000.
- PRATES, J. A. M.; MATEUS, C. M. R. P. Componentes com atividade fisiológica dos alimentos de origem animal. *RPCV*, v. 97, n. 541, p. 3-12, 2002.
- QIU, H.; JOHANSSON, A. S.; SJOSTROM, M.; WAN, M.; SCHRODER, O.; PALMBLAD, J.; HAEGGSTROM, Z. Differential induction of BLT receptor expression on human endothelial cells by lipopolysaccharide, cytokines, and leukotriene B4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 103, n. 18, p. 6913-6918, 2006.
- REISMAN, J.; SCHACHTER, H. M.; DALES, R. E.; TRAN, K.; KOURAD, K.; BARNES, D.; SAMPSON, M.; GABOURY, I.; BLACKMAN, J. Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review. *BMC Complement. Altern. Med.*, v. 6, n. 26, p. 1-8, 2006.
- ROSSI, A.; KAPAHI, P.; NATOLI, G.; TAKAHASHI, T.; CHEN, Y.; KARIN, M.; SANTORO, M. G. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IkappaB kinase. *Nature*, v. 403, n. 6765, p. 103-108, 2000.
- RUBIN, P.; MOLLISON, K. W. Pharmacotherapy of diseases mediated by 5-lipoxygenase pathway eicosanoids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, v. 83, n. 3, p. 188-197, 2007.

- SIDDIQUI, R. A.; HARVEY, K. A.; ZALOGA, G. P. Modulation of enzymatic activities by n-3 polyunsaturated fatty acids to support cardiovascular health. *J. Nutr. Biochem.*, v. 19, n. 7, p. 417-437, 2008.
- SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol. Rev.*, v. 56, n. 3, p. 387-437, 2004.
- SIMOPOULOS, A. P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed. Pharmacother.*, v. 60, n. 9, p. 502-507, 2006.
- SIMOPOULOS, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.*, v. 56, n. 8, p. 365-379, 2002a.
- SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune disease. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 21, n. 6, p. 495-505, 2002b.
- SMIT, H. A. Chronic obstructive pulmonary disease asthma and protective effects of food intake: from hypothesis to evidence? *Respir. Res.*, v. 2, n. 5, p. 261-264, 2001.
- SOBERMAN, R. J.; CHRISTMAS, P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. *J. Clin. Invest.*, v. 111, n. 8, p. 1107-1113, 2003.
- SPECTOR, A. A.; NORRIS, A. W. Action of epoxyeicosatrienoic acids on cellular function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, v. 292, n. 3, p. 996-1012, 2007.
- SPIECKER, M.; LIAO, J. K. Vascular protective effects of cytochrome p450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 433, n. 2, p. 413-420, 2005.
- STANKE-LABESKE, F.; MOLIERE, P.; BESSARD, J.; LAVILLE, M.; VERICEL, E.; LAGARDE, M. Effect of dietary supplementation with increasing doses of docosahexaenoic acid on neutrophil lipid composition and leukotriene production in human healthy volunteers. *Br. J. Nutr.*, v. 100, n. 4, p. 829-833, 2008.
- STANLEY, J. C.; ELSOM, R. L.; CALDER, P. C.; GRIFFIN, B. A.; HARRIS, W. S.; JEBB, S. A.; LOVEGROVE, J. A.; MOORE, C. S.; RIEMERSMA, R. A.; SANDERS, T. A. B. UK Food Standards Agency Workshop Report: the effects of the dietary n-6:n-3 fatty acid ratio on cardiovascular health. *Br. J. Nutr.*, v. 98, n. 6, p. 1305-1310, 2007.
- TACO. TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. 2006. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?ativo=tabela>>. Acesso em: 15 abr 2009.
- TILLEY, S. L.; COFFMAN, T. M.; KOLLER, B. H. Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanos. *J. Clin. Invest.*, v. 108, n. 1, p. 15-23, 2001.
- TRIGGIANI, M.; GRANATA, F.; GIANNATTASIO, G.; MARONE, G. Secretory phospholipases A2 in inflammatory and allergic diseases: Not just enzymes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 116, n. 5, p. 1000-1006, 2005.
- VISENTAINER, J. V.; CARVALHO, P. O.; IKEGAKI, M.; PARK, Y. K. Concentração de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) em peixes marinhos da costa brasileira. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, v. 20, n. 1, p. 90-93, 2000.
- WILD, G. E.; DROZDOWSKI, L.; TARTAGLIA, C.; CLANDININ, M. T.; THOMSON, A. B. R. Nutritional modulation of the inflammatory response in inflammatory bowel disease- From the molecular to the integrative to the clinical. *World J. Gastroenterol.*, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2007.
- ZULFAKAR, M. H.; EDWARDS, M.; HEARD, C. M. Is there a role for topically delivered eicosapentaenoic acid in the treatment of psoriasis? *Eur. J. Dermatol.*, v. 17, n. 4, p. 284-291, 2007.

Recebido para publicação em 18/08/09.

Aprovado em 19/01/10.