

Sara Raquel Peixoto Cerqueira

OS ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3 E OS SEUS
EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2013

Sara Raquel Peixoto Cerqueira

OS ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3 E OS SEUS
EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2013

Sara Raquel Peixoto Cerqueira

OS ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3 E OS SEUS EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Declaro que o presente trabalho foi realizado na íntegra por mim e que todo o material bibliográfico se encontra devidamente referenciado.

A aluna:

Sara Raquel Peixoto Cerqueira

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau
de Mestre em Ciências Farmacêuticas,
sob a orientação da Professora Doutora Catarina Lemos.

RESUMO

Os ácidos gordos ómega-3, nomeadamente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), são necessários ao ser humano, não só como componentes estruturais das membranas celulares, mas também como precursores de mediadores bioquímicos de respostas inflamatórias e imunológicas, os eicosanóides, como as prostaglandinas (PG), os tromboxanos (TX) e os leucotrienos (LT), e de outros mediadores com efeito anti-inflamatório, as resolvinas, protetina e maresina. Para além disso, estes ácidos gordos têm ainda um papel importante na diminuição da produção de proteínas inflamatórias, como as citocinas e as quimiocinas.

Os ácidos gordos ómega-3 são, portanto, compostos bioativos fisiologicamente envolvidos em patologias, como as doenças cardiovasculares e doenças inflamatórias e imunológicas, como a artrite reumatoide, a asma, a doença inflamatória do intestino, a psoríase e o lúpus, modulando a sua evolução de forma positiva.

Nos últimos anos verificaram-se profundas alterações na alimentação dos povos ocidentais, com um enorme aumento do consumo de ácidos gordos ómega-6, associado a um baixo consumo de ómega-3, que tem sido correlacionado com o aumento de patologias inflamatórias, como as atrás referidas. É, por isso, fundamental divulgar a importância de incrementar a ingestão destes ácidos gordos na dieta humana.

Palavras-chave

Ómega-3, EPA, DHA, inflamação, eicosanóides, resolvinas, protetina, maresina.

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids, namely eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are essential to humans, not only as structural components of cell membranes, but also as precursors of biochemical mediators of inflammatory and immunological responses, the eicosanoids, such as prostaglandins (PG), thromboxanes (TX), prostacyclins (PG) and leukotrienes (LT) and other mediators with anti-inflammatory effect, such as resolvins, protectin and maresin. Besides that, these fatty acids have also an important role by reducing the production of inflammatory proteins, as cytokines and chemocytokines.

Therefore, omega-3 fatty acids are bioactive compounds physiologically involved in pathologies such as cardiovascular disease and inflammatory or immunological diseases as rheumatoid arthritis, asthma, inflammatory bowel disease, psoriasis and lupus, modulating its evolution in a positive way.

In last years, profound changes in Western people diet occurred, with a huge increase in omega-6 fatty acids consumption, combined with a low consumption of omega-3, that has been correlated with an increase in inflammatory diseases such as those mentioned above. It is therefore fundamental to transmit the importance of increasing the intake of these fatty acids in the human diet.

Keywords

Omega-3, EPA, DHA, inflammation, eicosanoid, resolvins, protectin, maresin.

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais, à minha irmã e ao meu namorado.

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta tese marca o fim de mais uma etapa muito importante da minha vida e, como é próprio desse momento, devo lembrar as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para que tudo chegasse a um bom termo.

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Catarina Lemos, por toda a orientação ao longo deste trabalho.

Agradeço igualmente a toda a minha família e aos meus amigos por toda a amizade e carinho ao longo dos anos.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
DEDICATÓRIA	vii
AGRADECIMENTOS	viii
ÍNDICE	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE TABELAS	xivv
ABREVIATURAS	xv
I. INTRODUÇÃO	1
II. PROPRIEDADES GERAIS DOS ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3	3
2.1. <u>Os ácidos gordos</u>	3
2.2. <u>Os ácidos gordos ómega-3</u>	5
2.3. <u>Metabolismo</u>	7
2.4. <u>Outros PUFAs e seu metabolismo</u>	8
III. OS EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DOS ÓMEGA-3	10

3.1. <u>A inflamação</u>	10
3.2. <u>Mecanismos pelos quais os AG Ω-3 podem influenciar as funções das células com atividade inflamatória</u>	12
3.3. <u>Mediadores lipídicos no processo de resolução</u>	13
<i>iii.iii.i. Síntese e ação de eicosanóides</i>	14
<i>iii.iii.ii. Síntese e função das resolvinas, protetina e maresina</i>	19
<i>iii.iii.ii.i. Resolvinas derivadas do EPA</i>	20
<i>iii.iii.ii.ii. Resolvinas derivadas do DHA</i>	21
<i>iii.iii.ii.iii. Protetina e maresina derivadas do DHA</i>	23
<i>iii.iii.iii. As resolvinas, protetina e maresina como reguladoras do sistema imune</i>	25
3.4. <u>Influência dos ácidos gordos ómega-3 na produção de proteínas inflamatórias</u>	27
IV. PATOLOGIAS INFLAMATÓRIAS E INFLUÊNCIA DOS ÓMEGA-3	30
4.1. <u>Angiogénese ocular e degeneração macular</u>	31
4.2. <u>Artrite reumatoide</u>	32
4.3. <u>Asma</u>	33
4.4. <u>Cancro</u>	34
4.5. <u>Doença inflamatória intestinal</u>	34

4.6. <u>Obesidade e diabetes tipo I</u>	35
4.7. <u>Doença periodontal</u>	36
4.8. <u>Doenças cardiovasculares</u>	37
4.9. <u>Peritonite</u>	38
4.10. <u>Pneumonia</u>	38
4.11. <u>Sépsis</u>	39
V. OS ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3 NA DIETA HUMANA	40
5.1. <u>Presença dos ácidos gordos ómega-3 nos alimentos</u>	40
5.2. <u>Recomendações relativas à ingestão de ácidos gordos ómega-3 na dieta</u>	43
VI. CONCLUSÃO	47
VII. BIBLIOGRAFIA	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagem exemplificativa da notação utilizada nos ácidos gordos.	4
Figura 2. Configuração cis e trans. Quando os dois átomos de hidrogénio estão em lados opostos da ligação dupla, a configuração é chamada de trans. Quando se encontram no mesmo lado da ligação dupla, a configuração é chamada de cis. Adaptado de White, 2009.	4
Figura 3. Estrutura dos AG Ω -3 DHA, EPA e ALA. Adaptado de McManus et al., 2011.	6
Figura 4. Metabolismo dos AG Ω -3. Adaptado de Wall et al., 2010.	8
Figura 1. Metabolismo dos AG Ω -6. Adaptado de Wall et al., 2010.	9
Figura 6. Imagem exemplificativa de um fosfolípido, realçando as ligações do glicerol com os outros grupos.	15
Figura 7. Resumo da formação de eicosanóides pelo AA e pelo EPA.	17
Figura 8. Visão geral da síntese e ação dos mediadores lipídicos produzidos pelo AA e EPA. Adaptado de Calder, 2011.	18
Figura 9. Mecanismos possíveis da ação anti-inflamatória dos ácidos gordos ómega-3. 1) Prevenção da conversão do AA em eicosanóides com efeitos pró-inflamatórios, como as PGs, os TXs e PGI ₂ de série 2 e LTs de série 4. 2) Produção de metabolitos de ação inflamatória de menor potencia, como os LTs de série 5 e PGs e TXs de série 3. 3) Conversão de metabolitos como as resolvinas com propriedades de resolução. Adaptado de Seki et al., 2010.	19

- Figura 10. Biossíntese das resolvinas da série E. O EPA é convertido em 18R-HEPE pelo citocromo P450 dos micro-organismos ou pela COX2. Este intermediário é transformado pela ação da 5-LOX em 5S-hidroperoxi-18-HEPE para uma subsequente epoxidação enzimática, formando a RvE1 ou uma redução formando a RvE2. Adaptado de Kohli e Levy, 2009. 21
- Figura 11. Biossíntese das resolvinas da série D. O DHA é convertido no intermediário, 17R-HPDHA, com a sua subsequente conversão enzimática na série RvD 1 a 4. Adaptado de Kohli e Levy, 2009. 22
- Figura 12. Biossíntese das resolvinas da série D. O DHA é convertido no intermediário, 17R-HPDHA, com a sua subsequente conversão enzimática na série AT-RvD 1 a 4. Adaptado de Kohli e Levy, 2009. 23
- Figura 13. Biossíntese do PD1. Conversão do DHA pela 15-LOX em 17S-HPDHA. Este pode ser de seguida transformado em PD1 por reações de epoxidação. Adaptado de Kohli e Levy, 2009. 24
- Figura 14. Biossíntese da MaR1. Conversão do DHA pela 12-LOX e após reações de epoxidação e oxidação, formação da MaR1. Adaptado de Bannenberg, 2010. 24

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Notação, nomenclatura IUPAC e usual dos ácidos gordos ómega-3.	6
Tabela 2. Tabela resumo das características das resolvinas RvE1, RvE2, RvD1 e RvD2, protetina e maresina. Adaptado de Kohli e Levy, 2009.	28
Tabela 3. Concentração (mg/g) de ALA em diferentes alimentos de origem vegetal. Adaptado de Pereira, 2001.	41
Tabela 4. Concentração (mg/g) de ALA, EPA e DHA em alimentos de origem animal. Adaptado de Broughton et al., 1997.	42
Tabela 5. Valores recomendados para a razão entre os ácidos gordos ómega-6 e ómega-3 na dieta. Adaptado de Martin et al., 2006.	45

ABREVIATURAS

AA – Ácido araquidónico, 20:4n-6

ALA – Ácido α -linolénico, 18:3n-3

AG – Ácido gordo

AG Ω -3 – Ácido gordo ómega-3

AG Ω -6 – Ácido gordo ómega-6

AT-RvD1 a D4 – Resolvinas D1 a D4 desencadeadas pela aspirina

BLT₁ – Recetor de leucotrieno B4 do tipo 1

COX – Ciclooxigenase

DHA – Ácido docosahexaenóico, 22:6n-3

DRI – Ingestão dietética de referência

EPA – Ácido eicosapentaenóico, 20:5n-3

FAO – *Food and Agriculture Organization*

g – Grama

IL – Interleucina

IFN- γ – Interferão gama

IUPAC – *International Union of Pure and Applied Chemistry*

LA – Ácido linoléico, 18:2n-6

LT – Leucotrieno

LTB₄ – Leucotrieno B₄

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LOX – Lipooxigenase

MaR1 – Maresina R1

mg – Miligrama

NATO – *North Atlantic Treaty Organization*

NFκB – Fator de transcrição nuclear kapa B

WHO – *World Health Organization*

PD1 – Protetina D1

PG – Prostaglandina

PGI – Prostaciclina

PMNs – Leucócitos polimorfonucleares (neutrófilo, eosinófilo e basófilo)

PPAR – Recetor ativado por proliferador do peroxissoma

PUFA – Ácido gordo polinsaturado

RvD1 – Resolvina D1

RvD2 – Resolvina D2

RvE1 – Resolvina E1

RvE2 – Resolvina E2

TAG – Triacilglicerol

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TX – Tromboxano

I. INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é uma resposta de defesa ao trauma ou a infeções microbianas que é iniciada com a finalidade de extinguir o estímulo que a desencadeou ou para remover o dano dos tecidos. Em condições favoráveis, a resposta inflamatória é adequada, de tal forma que controla os eventos que causam dano ao tecido, eliminando os micro-organismos invasores e preparando o local para os respetivos processos de recuperação. Assim, são estimuladas as defesas do sistema imunológico, como a ativação de macrófagos e a libertação de mediadores químicos. Por outro lado, muitas doenças são resultantes de processos inflamatórios inapropriados ou excessivos que as iniciam e as acompanham de forma crónica (Calder et al., 2009).

Os ácidos gordos ómega-3 (AG Ω -3) começaram a ser relacionados com a prevenção de doenças de carácter inflamatório e o interesse neste tipo de substâncias tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Atualmente, existem estudos que indicam que a suplementação dietética com AG Ω -3 tem um impacto positivo na saúde dos animais e dos seres humanos, uma vez que estes demonstraram que possuem uma ação positiva em diferentes doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide, a asma, doenças inflamatórias do intestino, a psoríase e o lúpus (Calder et al., 2009).

O aumento da razão ómega-6/ómega-3 nas dietas ocidentais, com uma alteração de uma razão de ómega-6:ómega-3 de 1 a 2:1 para 10 a 20 ou mesmo 50:1, tem sido apontado como uma causa provável para o aumento da incidência de patologias inflamatórias nas suas populações, uma vez que os eicosanóides sintetizados a partir dos ácidos gordos ómega-6 são potentes agentes pró-inflamatórios. Por outro lado, os AG Ω -3 levam a uma alternância do mecanismo de inflamação para um mecanismo de resolução. No processo de resolução da inflamação em direção à homeostase ocorrem mecanismos de regulação ativa, ao atuarem eicosanóides e mediadores com ação anti-inflamatória derivados dos AG Ω -3 (Das, 2006; Calder, 2011).

O objetivo deste trabalho consiste, a partir de uma revisão bibliográfica extensiva, em conhecer as características gerais dos AG Ω -3, como a sua nomenclatura e o seu

metabolismo, quais os alimentos em que estão presentes em maior quantidade, os seus efeitos anti-inflamatórios e, logo, por que forma é que estes ácidos gordos atuam na resolução da inflamação e quais as patologias de carácter inflamatório em que poderão ser utilizados tanto no tratamento como na prevenção de doenças.

II. PROPRIEDADES GERAIS DOS ÁCIDOS GORDOS ÔMEGA-3

2.1. Os ácidos gordos

Os ácidos gordos (AG) são o grupo de lípidos mais abundante no organismo humano. O termo lípido refere-se a diversos compostos químicos que têm como característica comum o fato de serem insolúveis em água (Sant'Ana, 2004). Os AG encontram-se sob a forma esterificada com glicerol (mono-, di- e triacilgliceróis (TAG)) ou sob a forma dos seus derivados (glicolípidos, fosfolípidos), como ésteres de colesterol e, finalmente, em menor abundância, como ácidos gordos livres (Nelson e Cox, 2005).

Todos os AG possuem uma estrutura genérica, composta por uma cadeia hidrogenocarbonada alifática, hidrofóbica, e uma extremidade hidrofílica, constituída por um grupo carboxilo. São, portanto, moléculas anfipáticas (Calder, 2011).

O tamanho da cadeia varia entre dois e trinta carbonos, podendo conter ligações duplas. Os AG de cadeia curta contêm de dois a quatro átomos de carbono, o número é de seis a dez para os AG de cadeia média, aumenta para 12 a 18 quando são AG de cadeia longa e, por último, os AG de cadeia muito longa são aqueles com mais de 18 carbonos. Os AG contendo uma ou mais ligações duplas na cadeia denominam-se de insaturados, sendo conhecidos por monoinsaturados os que apenas possuem uma ligação dupla na sua constituição e por polinsaturados (PUFAs) os que possuem duas ou mais ligações duplas. Os AG saturados não contêm ligações duplas na sua cadeia (Calder, 2011). Os AG são incorporados no organismo segundo o seu grau de insaturação. Os AG monoinsaturados, mais solúveis na fase aquosa do meio intestinal, são absorvidos mais facilmente na forma livre; os PUFAs são preferencialmente incluídos nos fosfolípidos e os AG saturados são incorporados nos TAG (Nelson e Cox, 2005).

Na descrição dos AG (Figura 1), estão presentes todas as informações necessárias para os caracterizar, como a indicação do número de carbonos e de ligações duplas e da posição da primeira ligação dupla (White, 2009). Existem dois sistemas distintos para descrever a localização das duplas ligações: a designação n ou Ω , na qual a contagem

dos átomos de carbono tem início no carbono metílico terminal, e a designação Δ , cuja contagem dos átomos de carbono é efetuada a partir do grupo carboxilo (Calder, 2011).

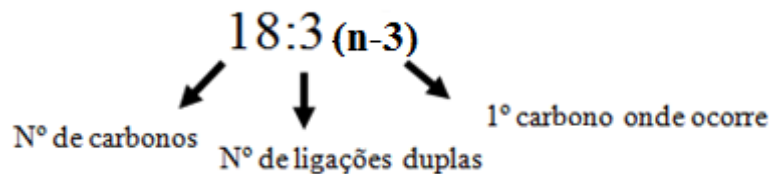


Figura 2. Imagem exemplificativa da notação utilizada nos ácidos gordos.

As ligações duplas carbono-carbono podem possuir configuração *cis* ou *trans*. As ligações duplas *cis* têm os dois átomos de hidrogénio no mesmo lado da molécula, enquanto que na configuração *trans* estão em lados opostos da molécula (Figura 1). A isomeria geométrica tem implicações para a forma e propriedades físicas da molécula. Os AG *cis* possuem uma torção na cadeia e os AG *trans* adotam uma configuração reta e funcionam como um saturado (Figura 2). Os AG insaturados existentes na natureza possuem quase sempre a configuração *cis* (Roche, 1999).

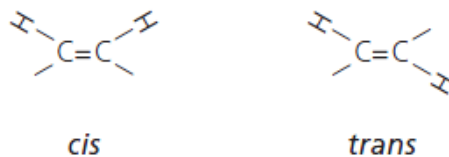


Figura 3. Configuração *cis* e *trans*. Quando os dois átomos de hidrogénio estão em lados opostos da ligação dupla, a configuração é chamada de *trans*. Quando se encontram no mesmo lado da ligação dupla, a configuração é chamada de *cis*. Adaptado de White, 2009.

A membrana plasmática por um lado deve ser suficientemente rígida para manter a sua estrutura e por outro lado necessita de ser suficientemente flexível para facilitar a entrada de nutrientes e permitir a correta ligação das hormonas e antigénios aos seus recetores (Yaqoob, 2009). A composição membranar em AG, uma vez que os

fosfolípidos são os principais constituintes das membranas, tem impacto na função das células e órgãos, mas também numa variedade de processos celulares, uma vez que altera a capacidade da membrana em alojar diferentes enzimas, recetores, canais e poros, o que permite uma melhor adaptação das funções das células às necessidades fisiológicas (Arterburn et al., 2006; Yaqoob, 2009). A configuração em *cis* dos AG proporciona uma estrutura menos rígida da membrana celular, havendo assim uma maior fluidez, o que facilita a comunicação da célula com o meio envolvente (Yaqoob, 2009).

2.2. Os ácidos gordos ómega-3

Os ácidos gordos ómega-3 (AG Ω -3) pertencem a uma das duas principais famílias de PUFAs. Os AG Ω -3 são AG de cadeia longa e, segundo a designação n ou Ω , a primeira ligação dupla ocorre entre o 3º e o 4º carbono, vindo daí o seu nome. O ácido alfa-linolénico ou α -linolénico (ALA) é o membro mais simples desta família, possuindo a nomenclatura, segundo a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), de ácido 9,12,15-octadecatrienóico. Os restantes membros da família destes AG derivam do ALA e estão representados na Tabela 1. O ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), com a nomenclatura da IUPAC de ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico e de ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenóico, respetivamente, são, juntamente com o ALA, os membros mais importantes desta família, estando a sua estrutura representada na Figura 3.

Tabela 1. Notação e nomenclaturas IUPAC e usual dos ácidos gordos ômega-3.

Notação	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual
18:3n-3	Ácido 9,12,15-octadecatrienóico	Ácido alfa-linolénico ou α -linolénico (ALA)
18:4n-3	Ácido 6,9,12,15-octadecatetraenóico	Ácido estearidónico
20:4n-3	Ácido 8,11,14,17-eicosatetraenóico	Ácido eicosatetraenóico
20:5n-3	Ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico	Ácido eicosapentaenóico (EPA)
22:5n-3	Ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenóico	Ácido docosapentaenóico
24:5n-3	Ácido 9,12,15,18,21-tetracosapentaenóico	Ácido tetracosapentaenóico
22:6n-3	Ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenóico	Ácido docosahexaenóico (DHA)

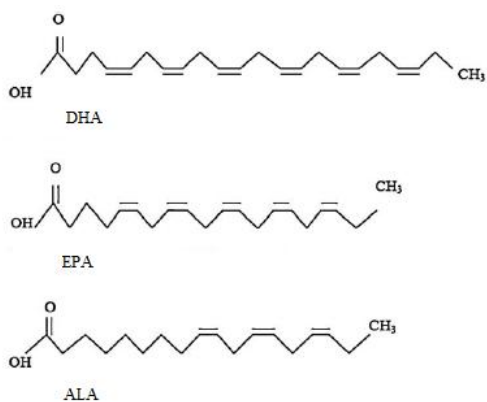


Figura 4. Estrutura dos AG Ω -3 DHA, EPA e ALA. Adaptado de McManus et al., 2011.

2.3. Metabolismo

Os AG Ω -3 estão presentes em algumas plantas e animais. A inaptidão humana para sintetizar endogenamente AG Ω -3 deve-se a uma falha na capacidade enzimática, pela falta das enzimas Δ^9 e Δ^{15} dessaturases, de colocação de ligações duplas em carbonos superiores ao Δ^9 (Roche, 1999). Deste modo, é necessária uma dieta em que o AG Ω -3 mais simples, o ALA, esteja presente, pelo que é chamado de “essencial” (Roche, 1999; Youdim, 2000; Yehuda, 2002). Este, após a sua ingestão e absorção, pode ser modificado, produzindo outros AG Ω -3 mais complexos. Para isso, o ALA sofre, ao nível do retículo endoplasmático, maioritariamente nas células hepáticas, reações de dessaturação e alongamento, permitindo a formação dos outros AG dessa família, nomeadamente o EPA e o DHA (Figura 4) (Qui et al., 2001).

A metabolização do ALA a outros compostos ocorre pela sua dessaturação (inserção de ligações duplas na cadeia acil), catalisada por enzimas Δ^5 e Δ^6 dessaturases, e pela sua alongação através da enzima elongase. Assim, o ALA (18:3n-3) é convertido em ácido estearidónico (18:4n-3) pela ação da Δ^6 dessaturase, sendo em seguida alongado a ácido eicosatetraenónico (20:4n-3), que, por sua vez, é convertido em ácido eicosapentaenónico (20:5n-3), ou EPA, via Δ^5 dessaturase. O EPA pode ser metabolizado a ácido docosahexaenónico (22:6n-3), DHA, ou então dar origem a eicosanóides através de ciclooxigenases (COXs) ou lipooxigenases (LOXs) (Sprecher, 2000).

A conversão do EPA em DHA envolve a adição de dois carbonos, através da elongase, para se formar o ácido docosapentaenónico (22:5n-3), e em seguida a adição, pela mesma enzima, de mais dois carbonos, formando-se o ácido tetracosapentaenónico (24:5n-3). Mais tarde ocorre uma dessaturação catalisada pela Δ^6 dessaturase, para se formar o ácido tetracosahexaenónico (24:6n-3) e por fim a remoção de dois carbonos por um ciclo de β -oxidação, produzindo-se o DHA (Sprecher, 2000).

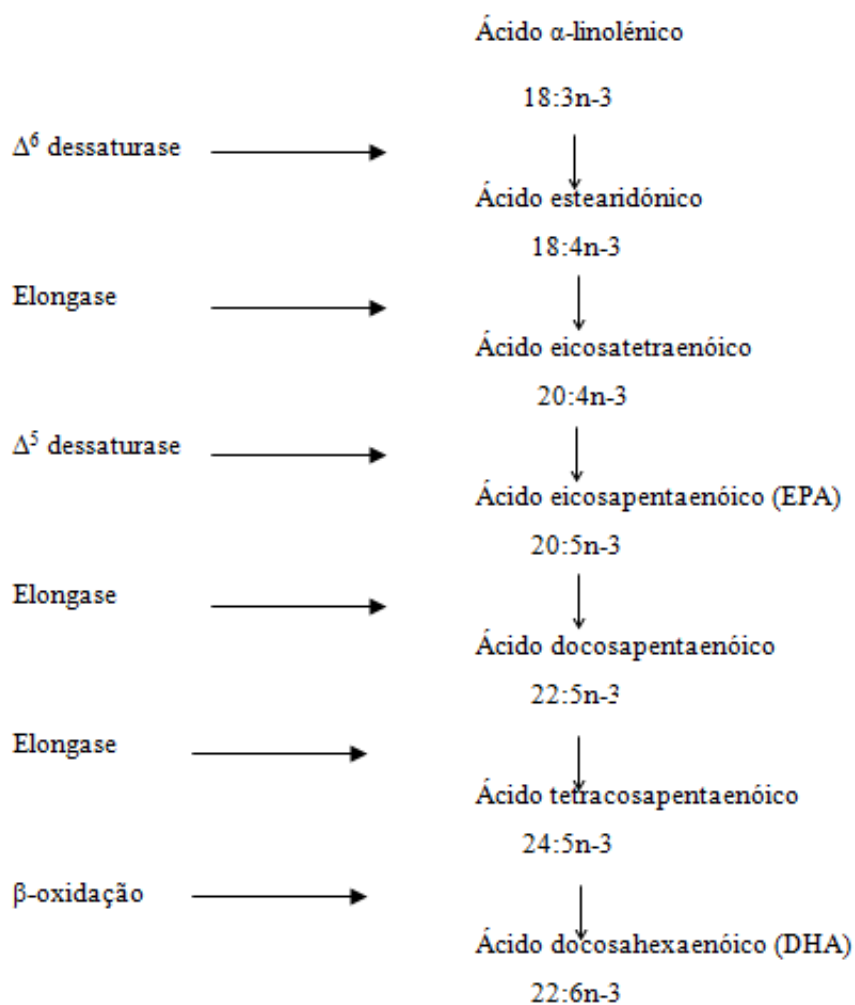


Figura 5. Metabolismo dos AG Ω -3. Adaptado de Wall et al., 2010.

2.4. Outros PUFAs e seu metabolismo

Os AG ómega-6 (AG Ω -6) constituem a outra família dos PUFAs, sendo o seu membro mais simples o ácido linoleico (LA), um AG essencial. Os membros mais complexos da família de AG Ω -6, nomeadamente o ácido araquidónico (AA), que dá origem aos eicosanóides, pelas mesmas vias que os AG Ω -3, são derivados do LA e sintetizados

pelas mesmas enzimas responsáveis pela formação dos derivados dos AG Ω -3, como mostra a Figura 5.

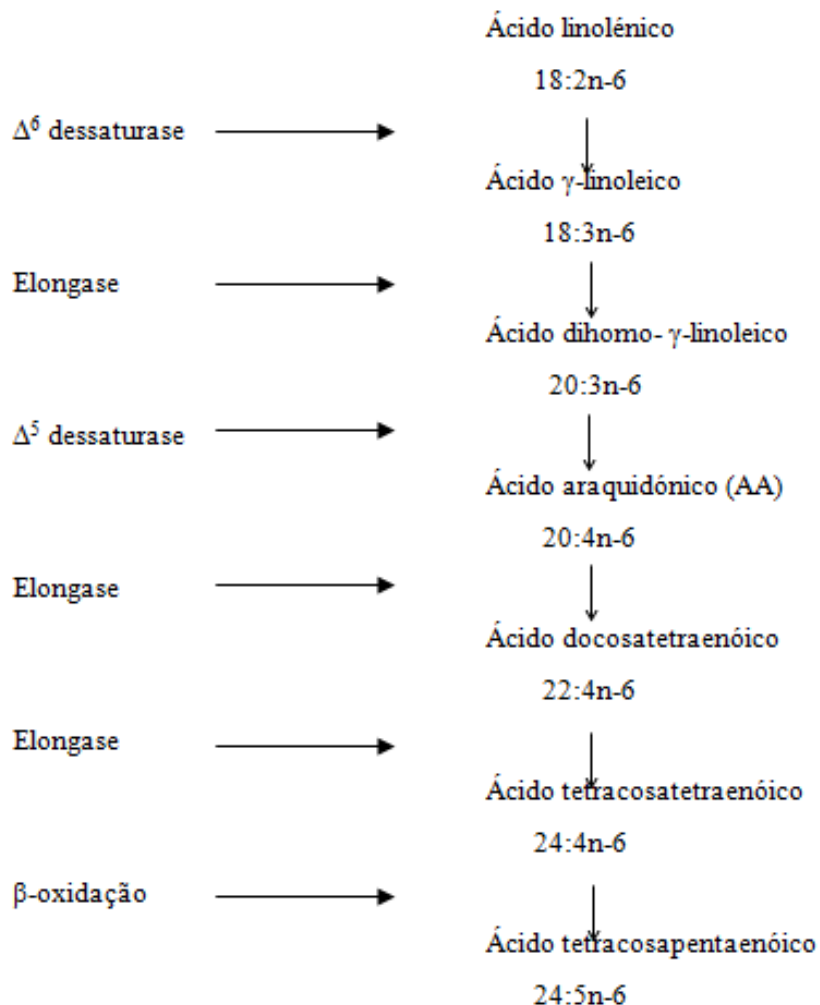


Figura 6. Metabolismo dos AG Ω -6. Adaptado de Wall et al., 2010.

III. OS EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DOS ÓMEGA-3

3.1. A inflamação

O estado de saúde é a condição padrão dos organismos vivos, desde que as circunstâncias físicas, nutricionais e emocionais corretas estejam presentes. A competição contínua entre os organismos é uma constante na vida, devido às limitadas quantidades de recursos essenciais e a uma distribuição desigual dos mesmos. Quando a integridade física de um organismo é violada devido a uma infeção ou ferimento, uma resposta fisiológica é posta em ação, ou seja, a resposta inflamatória (Serhan et al., 2009). Esta resposta tenta remover a infeção ou os danos nos tecidos. É auto-limitada e permite que o corpo recupere o estado saudável. Vias contrarreguladoras, incorporadas na resposta inflamatória, permitem um cuidadoso equilíbrio entre a montagem de uma resposta suficientemente forte para tratar as infeções, limitando os danos para o tecido endógeno. Sem controlo endógeno sobre a resposta inflamatória, o estado natural do mundo biótico seria a doença (Plytycz, 2003).

A inflamação é caracterizada por cinco atributos cardeais: *calor*, que resulta do aumento da perfusão dos tecidos e de uma alteração do ponto de ajuste da temperatura do corpo, *rubor*, vermelhidão que resulta de um aumento da perfusão do tecido superficial, *tumor*, inchaço do tecido inflamado, como resultado de exsudação do plasma, *dolor*, dor inflamatória e aumento da sensibilidade do nervo sensorial, e *functio laesa*, função do tecido diminuída. Estas características refletem eventos que ocorrem ao nível do tecido local, bem como as ações mediadas centralmente que permitem o corpo atuar como um sistema integrado, para ajustar a sua fisiologia, a fim de lidar com a infeção e danos sofridos (Plytycz, 2003; Berczi et al., 2009).

A resposta inflamatória é controlada pelo sistema imunitário, que é responsável pelos processos de reparação nos tecidos, assim como pela defesa do organismo. A resposta imune pode ser classificada em imunidade não-específica (inata) e a específica (adquirida) e estes dois tipos de imunidade atuam de maneira independente (Bannenber et al., 2007). Na imunidade inata os leucócitos polimorfonucleares

(PMNs) (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) são as primeiras células recrutadas a partir do sangue para o tecido perturbado, seguindo-se a infiltração das células mononucleares, os monócitos, que se vão diferenciar em macrófagos. Os macrófagos entram em ação, tanto a partir de um estímulo lesivo como a partir de um agente que cause infeção ou até da citocina interferão gama (IFN- γ), secretando diversos mediadores, tais como o óxido nítrico, as citocinas, como as interleucinas 1, 6, 12 (IL-1, IL-6, IL-12) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as quimiocinas, entre outros (Serhan e Savill, 2005; Bannenberg et al., 2007; Fabry et al., 2008; Gronert, 2008). A migração dos leucócitos através do sangue para o local inflamatório provoca o aumento transitório da permeabilidade vascular, que facilita a exsudação do plasma e a fagocitose de micro-organismos (Kolaczowska, 2002). No caso da imunidade adquirida, há a ação dos linfócitos (linfócitos T e linfócitos B) (Serhan et al., 2007) que quando chegam ao local da lesão libertam diversas citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α) e quimiocinas, como a IL-8 (Calder, 2007).

Dois fatores que desempenham um importante papel na inflamação são o fator de transcrição nuclear kapa B (NFkB) e os recetores ativados por proliferadores do peroxissoma (PPARs). O NFkB, localizado no citosol, desempenha um papel importante em várias vias de sinalização inflamatória ao controlar variadas citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão (Kumar et al., 2004). O NFkB é ativado após um estímulo inflamatório extracelular que envolve a fosforilação de uma subunidade inibitória do NFkB, o I κ B, que se dissocia, permitindo o deslocamento do restante NFkB para o núcleo. A endotoxina lipopolissacarídea (LPS) é um dos componentes principais da membrana exterior das bactérias gram-negativas e provoca uma forte resposta por parte do sistema imunitário dos animais ao ativar o NFkB (Lee et al., 2001; Novak et al, 2003). Os PPARs (α , β/δ e γ) têm ação anti-inflamatória, regulam diretamente a expressão génica inflamatória e interferem com a ativação do NFkB, ao inibir a sua ação, o que cria uma interação intrigante entre estes dois fatores de transcrição (Van den Berghe, 2003).

Deste modo, a resposta inflamatória passa de um estado de inflamação para um estado de clearance microbiano, de modo a iniciar a resolução e a reparação do tecido (Nathan, 2002; Serhan e Savill, 2005; Serhan et al., 2009; Hao e Baltimore, 2009).

3.2. Mecanismos pelos quais os AG Ω -3 podem influenciar as funções das células com atividade inflamatória

Os AG são transportados na corrente sanguínea essencialmente dentro de lipoproteínas na forma de lípidos mais complexos (TAG, fosfolípidos e ésteres de colesterol). Muitos dos tipos de células envolvidos na resposta inflamatória expressam recetores de lipoproteínas (por exemplo o recetor das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)) e por isso são capazes de aceitar as lipoproteínas intactas, acabando conseqüentemente por utilizar os componentes dos AG ou, então, podem aceder aos AG das lipoproteínas a partir da sua hidrólise extracelular, como fazem os macrófagos e linfócitos (Mahoney, 1982; Calder et al., 1994).

Com o aumento da ingestão de AG Ω -3, há um aumento da sua concentração nos lípidos da corrente sanguínea e, conseqüentemente, nos fosfolípidos das membranas das células (Jeffery et al., 1996).

Os AG Ω -3 podem alterar as funções das células com atividade inflamatória e os processos inflamatórios através da sua incorporação nos fosfolípidos das membranas das células inflamatórias. A mudança na composição dos AG membranares permite manter a fluidez das membranas e modificar a formação de derivados lipídicos (Yaqoob, 2009), o que pode influenciar a função das células envolvidas na inflamação ao:

- Alterar as propriedades físicas da membrana como a estrutura;
- Provocar efeitos sobre as vias de sinalização celular, na modificação da expressão, atividade ou avidéz dos recetores da membrana ou ao modificar os mecanismos de transdução do sinal intracelular;

- Alterar o padrão de produção de mediadores lipídicos, sendo que mediadores diferentes levam a atividades biológicas e ações diferentes.

A multiplicidade de potenciais mecanismos envolvidos e a sua complexidade tem dificultado a plena compreensão das ações dos PUFAs nos processos inflamatórios. De entre estes, os mecanismos conhecidos são:

- A produção de mediadores lipídicos, como os eicosanóides e resolvinas, que estão envolvidos na regulação de muitas respostas de células e tecidos, incluindo os aspetos da inflamação e da imunidade (Miles e Calder, 1998).
- O efeito sobre os fatores envolvidos na regulação da expressão génica, NFkB e os PPARs.

3.3. Mediadores lipídicos no processo de resolução

A resolução da inflamação é considerada atualmente como um processo ativo e finamente controlado, com libertação de mediadores anti-inflamatórios e substâncias que são denominadas de pró-resolutivas (Tilley et al., 2001).

A finalidade da libertação destes mediadores é devida à necessidade de redução do calibre dos vasos, das características celulares para um estado anti-inflamatório e drenagem de células que migraram para espaços extravasculares e para a limpeza de células mortas, para que o tecido retome sua função normal (Serhan et al., 2005; Serhan et al., 2007). Há uma gama de mediadores envolvidos no estímulo e perpetuação do processo inflamatório, porém o controlo ativo deste processo, envolvendo a produção e a libertação de mediadores responsáveis pela resolução, é considerado, num contexto mais recente, como uma parte integral da resposta inflamatória. Assim, vem-se demonstrando que mediadores lipídicos derivados dos AG são sintetizados e libertados no decorrer do processo inflamatório e contribuem ativamente para sua resolução (Serhan et al., 2005; Serhan et al., 2007).

iii.iii.i. *Síntese e ação de eicosanóides*

O EPA e o AA são substratos na biossíntese de um conjunto de mediadores lipídicos bioativos, denominados eicosanóides, que, por sua vez, exercem funções de regulação e mediação das respostas inflamatórias, constituindo a ligação chave entre os PUFAs e o sistema imune (Serhan et al., 2007).

Fisiologicamente, os eicosanóides atuam como hormonas locais, pois têm um tempo de semi-vida curto, através de processos autócrinos e parácrinos em que intervêm proteínas G (proteínas envolvidas na transdução de sinais celulares) (Jump, 2001). A família dos eicosanóides é composta por prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e prostaciclina (PGI), os quais são denominados de prostanóides, bem como por leucotrienos (LT) e lipoxinas (LX) (Tilley et al., 2001). Os eicosanóides estão envolvidos na modulação da intensidade e duração da resposta inflamatória, são regulados por estímulos específicos e diferentes eicosanóides têm frequentemente efeitos opostos, logo o resultado fisiológico da sua ação vai depender das células presentes, da natureza do estímulo, das diferentes concentrações dos eicosanóides gerados e da sensibilidade das células e tecidos alvo (Lewis, 1990; Tilley, 2001).

A síntese dos eicosanóides inicia-se com a libertação dos AG eicosanóicos, que se encontram ao nível da posição sn-2 de ligação do glicerol ao AG dos fosfolípidos das membranas celulares (Figura 6), por ação da fosfolipase A₂, uma vez que esta enzima possui a capacidade de catalisar a hidrólise específica da ligação sn-2 dos fosfolípidos, libertando um AG (Sant'Ana, 2004). Deste modo, os AG eicosanóicos (EPA e AA) servem como substrato de várias enzimas para a síntese dos eicosanóides.

Existem duas principais classes de enzimas responsáveis pela metabolização destes AG:

- Ciclooxygenases (COXs), que se apresentam sobre duas isoformas: a COX₁, que é a isoforma constitutiva e apresenta um papel preponderante na manutenção da integridade do epitélio da mucosa estomacal e intestinal; e a COX₂, que é predominantemente

induzida, sendo a sua expressão aumentada principalmente por estímulos inflamatórios (Vane et al., 1998).

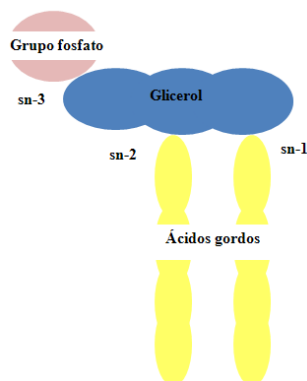


Figura 6. Imagem exemplificativa de um fosfolípido, realçando as ligações do glicerol com os outros grupos.

- Lipooxigenases (LOXs), das quais foram identificadas 3 isoformas: a 5-LOX, a 12-LOX e a 15-LOX, de acordo com a posição do grupo carbonilo oxigenado (Brash, 1999).

O AA, AG ómega-6, é tipicamente o substrato dominante na síntese de mediadores eicosanóides, pois o seu precursor, o LA, é o AG polinsaturado predominante na dieta ocidental. As PGs, TXs e PGI_s formadas a partir do AA são de série 2 e os LTs de série 4 (Figura 7). São de séries par, o que indica o número de ligações duplas presentes na cadeia (Meydani et al., 1991; Sperling et al., 1993; Von Schacky et al., 1993; Caughey et al., 1996). A COX tem duas atividades diferentes: uma atividade de sintase do endoperóxido, que requer duas moléculas de oxigénio e forma uma estrutura com um anel fechado a partir do AA, o endoperóxido cíclico PGG₂, e uma atividade de peroxidase, que converte depois a PGG₂ em PGH₂ (Hardman, 1996; Devlin, 2006). Estas duas PGs são quimicamente instáveis, porém podem ser transformadas por outras reações enzimáticas em vários produtos, incluindo as PGs de tipo D, E e F, os TXs de tipo A e B e a prostaciclina 2 (PGI₂). Assim, a partir da PGH₂, a prostaglandina E₂ (PGE₂), a prostaglandina D₂ (PGD₂) e a prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) são sintetizadas por isomerasas, o tromboxano A₂ (TXA₂) é formado pela sintase do tromboxano, e

depois desdobra-se, por mecanismos não-enzimáticos, em tromboxano B₂ (TXB₂) e a PGI₂ é formada pela sintase da prostaciclina (Hardman, 1996). Embora a maioria dos tecidos seja capaz de sintetizar os intermediários PGG₂ e PGH₂ a partir do AA livre, o destino destes intermediários varia em cada tecido e depende do complemento das enzimas existentes. Logo, o pulmão e o baço, que têm todas as enzimas referidas, são capazes de sintetizar todos os produtos. As plaquetas produzem na sua maioria TXs e as células endoteliais PGIs (Hardman, 1996; Devlin, 2006).

Quando metabolizado via LOX, é adicionado ao AA um grupo hidroperoxi, produzindo-se os ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos (HPETEs). Os HPETEs são intermediários instáveis análogos à PGG₂ e PGH₂. Todos os HPETEs podem ser transformados, por ação de uma peroxidase, em ácidos hidroieicosatetraenóicos (HETEs). Os 12-HPETEs podem sofrer uma redistribuição molecular formando-se os ácidos epoxihidroieicosatrienóicos, conhecidos como hepoxilinas, e os 15-HPETEs podem ser convertidos em metabolitos trihidroxilados, as lipoxinas (Hardman, 1996; Devlin, 2006). A 5-LOX é a mais importante destas enzimas, uma vez que possibilita a síntese de LTs. A 5-LOX promove a redistribuição do 5-HPEPE a um 5,6-epóxido instável conhecido como leucotrieno A₄ (LTA₄), que pode ser transformado por uma hidrolase em ácido 5,12-dihidroieicosatetraenóico, o leucotrieno B₄ (LTB₄), ou, alternativamente, ser conjugado com a glutatona formando o leucotrieno C₄ (LTC₄) (Hardman, 1996; Devlin, 2006). O leucotrieno D₄ (LTD₄) é produzido pela remoção do ácido glutâmico do LTC₄ pela γ -glutamyl-transpeptidase, enquanto que o leucotrieno E₄ (LTE₄) resulta da clivagem da glicina pela dipeptidase. Quando ocorre a reincorporação do ácido glutâmico no LTE₄, também pela acção da γ -glutamyl-transpeptidase, forma o derivado γ -glutamylcisteinil, o leucotrieno F₄ (LTF₄) (Hardman, 1996; Devlin, 2006).

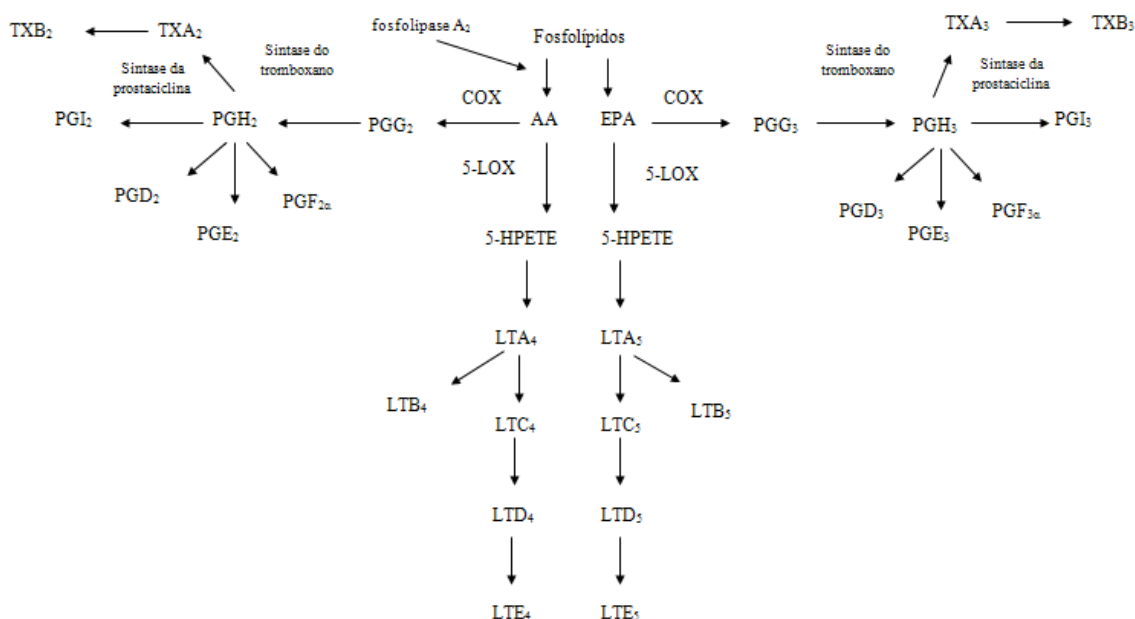


Figura 7. Resumo da formação de eicosanóides pelo AA e pelo EPA.

Os eicosanóides derivados do AA são na sua generalidade potentes agentes pró-inflamatórios (Figura 8). Por exemplo, a PGE₂ induz a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, levando a níveis exagerados de requerimento de linfócitos e eosinófilos, o que causa vasodilatação e dor (Den Ruijter et al., 2008). O TXA₂ é um potente promotor da agregação plaquetária e um vasobroncoconstritor e é sintetizado em grandes quantidades por plaquetas, monócitos, macrófagos e em células pulmonares. O LTB₄ apresenta várias funções, como o aumento na permeabilidade vascular, é um importante agente quimioatrativo para os leucócitos e um ativador de neutrófilos, permite a libertação de enzimas lisossomais, o aumento da produção de espécies reativas de oxigénio e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Lewis, 1990; Tilley, 2001; Cortes-Burgos et al., 2009).

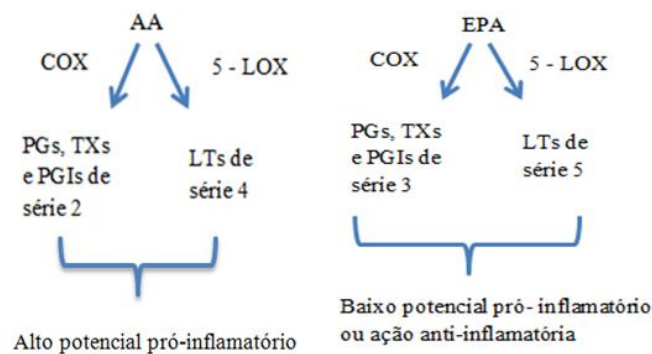


Figura 8. Visão geral da síntese e ação dos mediadores lipídicos produzidos pelo AA e EPA. Adaptado de Calder, 2011.

O EPA compete com o AA, pelas vias enzimáticas COX e 5-LOX, dando origem a eicosanóides com estruturas ligeiramente diferentes dos formados a partir do AA. Assim, quando metabolizado via COX, o EPA dá origem a PGs, TXs e PGIs de série 3 e através da 5-LOX formam-se LTs de série 5, ímpar (Lewis, 1990; Tilley, 2001). A Figura 7 resume os compostos formados assim como a sua ação. Os eicosanóides derivados do EPA são considerados como menos inflamatórios ou mesmo anti-inflamatórios, quando comparados com os eicosanóides derivados do AA (Bagga et al., 2003; Robinson, 2006) (Figura 8). Assim os AG Ω -3 são considerados anti-inflamatórios por um leque variado de ações tais como: competição com o AA, levando à diminuição da produção de PGE₂, de TXA₂ e de LTB₄ (Robinson, 2006), aumento de TXA₃, um fraco agregador de plaquetas e vasoconstritor, aumento de PGI₃ sem diminuição de PGI₂, pois ambas são vasodilatadoras ativas e inibidoras da agregação plaquetária, aumento de LTB₅, um indutor fraco da inflamação e um débil agente quimiotático, uma vez que o EPA é preferencialmente degradado pela via LOX, quando comparado com o AA e aumento de PGE₃, que diminui a ativação de PMNs e é vasodilatador (Stephensen, 2004). A Figura 9 apresenta um resumo destas ações.

O DHA não é um substrato para as enzimas ciclooxygenase e lipooxygenase, mas inibe a síntese de eicosanóides AG Ω -6 por atuar inibindo a libertação de AA da membrana.

Assim, a redução da produção de eicosanóides inflamatórios a partir do EPA e DHA, é a justificativa do seu uso em determinadas patologias inflamatórias (Kelley, 2001).

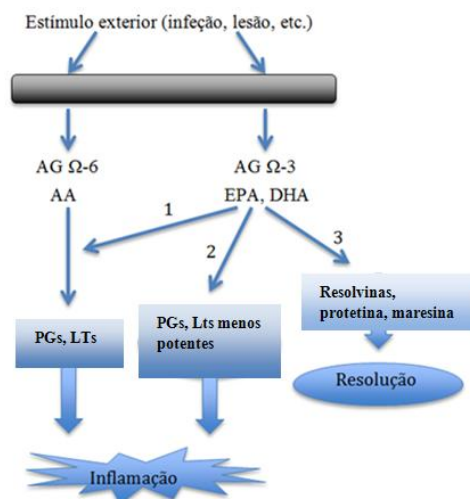


Figura 9. Ação anti-inflamatória dos ácidos gordos ômega-3. 1) Prevenção da conversão do AA em eicosanóides com efeitos pró-inflamatórios, como as PGs, os TXs e PGIs de série 2 e LTs de série 4. 2) Produção de metabolitos de ação inflamatória de menor efeito como os LTs de série 5 e PGs e TXs de série 3. 3) Conversão em metabolitos como as resolvinas, com propriedades de resolução da inflamação. Adaptado de Seki et al., 2010.

iii.iii.ii Síntese e função das resolvinas, protetina e maresina

Estudos acrescentaram dados importantes ao identificar os AG Ω -3 como precursores de um distinto grupo de mediadores lipídicos, que atuam por recetores distintos para levar a efeitos anti-inflamatórios. Estes novos mediadores anti-inflamatórios foram denominados de resolvinas, protetina, e maresina (Figura 9). O termo resolvinas, que foi atribuído a partir do inglês *resolution phase interaction products* (produtos de interação da fase de resolução), foi primeiramente introduzido para indicar que estes novos compostos são mediadores endógenos, biossintetizados no exsudato da fase de resolução do processo inflamatório (Serhan et al., 2000).

As resolvinas são uma família de metabolitos bioativos gerados espontaneamente como resposta a uma inflamação a partir da conversão enzimática, na fase de resolução da inflamação aguda, do EPA e do DHA. Possuem estruturas distintas, que consistem em grupos di- ou trihidroxil conjugados com as ligações duplas presentes na molécula. As resolvinas derivadas do EPA são designadas de “resolvinas de série E” e as derivadas do DHA são denominadas de “resolvinas de série D” (Hiroyuki, 2010). O EPA e o DHA podem dar origem aos mesmos metabolitos, mas em maior quantidade, quando há a administração de aspirina, sendo estes então denominados de resolvinas desencadeadas pela aspirina (AT-Rvs). Sendo a aspirina um medicamento anti-inflamatório não esteroide clássico, a sua ação é mediada pelas enzimas COX (Serhan et al., 2000). A aspirina, sem bloquear a ação da COX₁, leva à acetilação irreversível da COX₂, impedindo a formação de prostanóides, mas a enzima acetilada permanece ativa para gerar as AT-Rvs (Serhan et al., 2000). O DHA pode também dar origem a uma protetina (ou neuroprotetina, quando é produzida por tecidos neurais) e a uma maresina (Seki et al., 2010).

iii.iii.ii.i. *Resolvinas derivadas do EPA*

EPA é o precursor da série E de resolvinas, que inclui a resolvina E1 (RvE1) e a resolvina E2 (RvE2) (Arita et al., 2005).

A etapa inicial da síntese da série E de resolvinas consiste na formação do ácido 18R-hidroperoxieicosapentaenóico (18R-HPEPE) a partir do EPA através da COX₂, o que ocorre de forma aumentada quando há a administração de aspirina (Oh et al., 2011). O 18R-HPEPE é convertido pela 5-LOX dos leucócitos polimorfonucleares (neutrófilo, eosinófilo e basófilo) (PMNs) ativados no intermediário 5S-hidroperoxi-18R-HEPE (Serhan et al., 2000; Oh et al., 2011). O passo seguinte consiste num processo enzimático de epoxidação, em que a enzima catalisa a passagem de 5S-hidroperoxi-18R-HEPE a um composto intermediário, o 5S(6)-epoxi-18R-HEPE, dando em seguida origem à 18R-RvE1 (ou RvE1) (Serhan et al., 2000), como se pode ver na Figura 9. A nomenclatura completa da RvE1 é ácido 5S,12R,18R-trihidroxi-6Z,8E,10E,14Z,16E-eicosapentaenóico, sendo um composto com elevado potencial anti-inflamatório. A

RvE1 pode interagir com o recetor ChemR23, nas células dendríticas e monócitos, ou com o recetor BLT₁, nos neutrófilos, de modo a mediar efeitos específicos em diferentes células e o seu catabolismo é iniciado pela sua conversão a um metabolito inativo, o 18-oxo-RvE1 (Kohli e Levy, 2009).

Na formação de RvE2, segundo membro da série, com uma nomenclatura completa de ácido 5S,18R-dihidroxi-6E,8Z,11Z,14Z,16E-eicosapentaenóico (Tjonahen et al., 2006), o 5S-hidroperoxi-18R-HEPE é reduzido a 18R-RvE2 pela ação da 5-LOX (Serhan et al., 2000), como mostra a Figura 10.

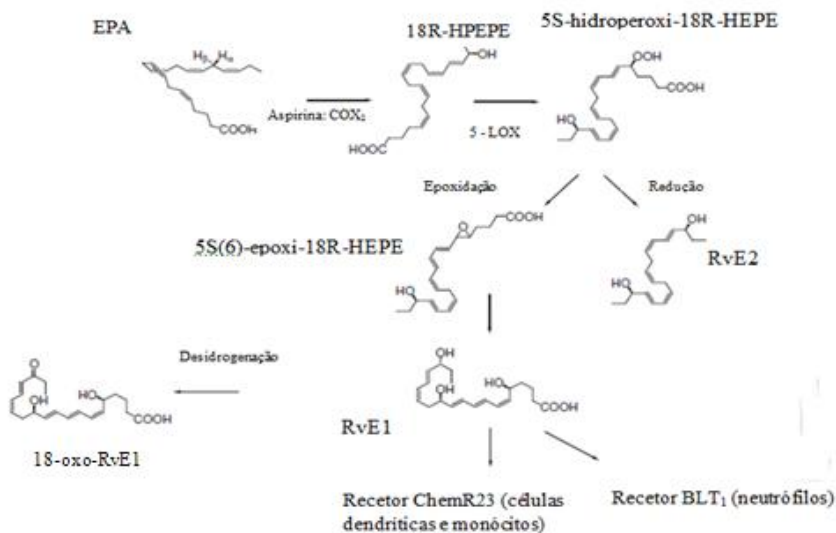


Figura 10. Biossíntese das resolvinas da série E. O EPA é convertido em 18R-HPEPE pela COX₂. Este intermediário é transformado pela ação da 5-LOX em 5S-hidroperoxi-18R-HEPE para uma subsequente epoxidação enzimática, formando a RvE1, ou uma redução, formando a RvE2. Adaptado de Kohli e Levy, 2009.

iii.iii.ii.ii Resolvinas derivadas do DHA

O DHA constitui o substrato que permite a formação das resolvinas da série D, as 17S e 17R, que são biossintetizadas por diferentes vias durante a resolução da inflamação, assim como da (neuro)-protetina D1. Esta série de mediadores apresenta uma elevada ação anti-inflamatória, que é particularmente elevada em locais com elevado conteúdo

em DHA (Serhan et al., 2000). Este acumula-se e está retido nas membranas do sistema nervoso central, mais propriamente nas sinapses, dendrites e fotorreceptores (Bazan et al., 2011), tendo uma importante função na formação, desenvolvimento e funcionamento do cérebro e retina (Vaisman et al., 2008), sendo predominante na maioria das membranas das células desses órgãos.

O DHA endógeno é hidroxilado no seu carbono 17 a ácido 17S-hidroperoxi (4Z,7Z,10Z,13Z,15E,19Z)-DHA (17S-HPDHA) pela ação da 15-LOX. O 17S-HPDHA é rapidamente transformado em dois epóxidos intermediários pela ação da enzima 5-LOX: o 7S(8)-epoxi-17S-hidroxi, que dá origem às resolvinas D1 e D2, e o 4S(5)-epoxi-17S-hidroxi, que dá origem às resolvinas D3 e D4 (Sun et al., 2007) (Figura 11). Todos os mediadores partilham a configuração 17S, podendo por isso ser chamados de resolvinas classe D 17S (Sun et al., 2007).

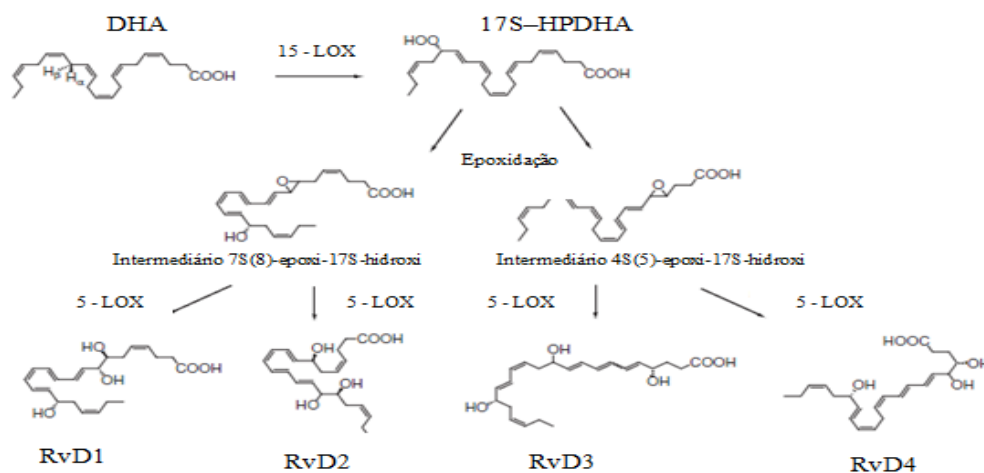


Figura 11. Biossíntese das resolvinas da série D. O DHA é convertido no intermediário 17S-HPDHA, com a sua subsequente conversão enzimática na série RvD1 a D4. Adaptado de Kohli e Levy, 2009.

Na presença da aspirina, há em vez da outra, a libertação de 17R-HPDHA, devido à acetilação no local ativo da COX₂. O DHA é um substrato para a COX₂, produzindo usualmente 13S-HPDHA. Com o tratamento com a aspirina, a oxigenação do carbono 13 troca para o carbono 17, com uma configuração R. O 17R-HPDHA é um precursor

das séries de resolvinas 17R desencadeadas pela aspirina (Serhan et al., 2002; Hong et al., 2003). Para isso, ele vai ser transformado em dois epóxidos intermediários a partir de uma epoxidação enzimática: o 7S(8)-epoxi-7R-hidroxi, que dá origem às resolvinas AT-RvD1 e AT-RvD2, e o 4S(5)-epoxi-17R-hidroxi, que dá origem às resolvinas AT-RvD3 e AT-RvD4, em todos os casos através da ação da 5-LOX (Hong et al., 2003) (Figura 12).

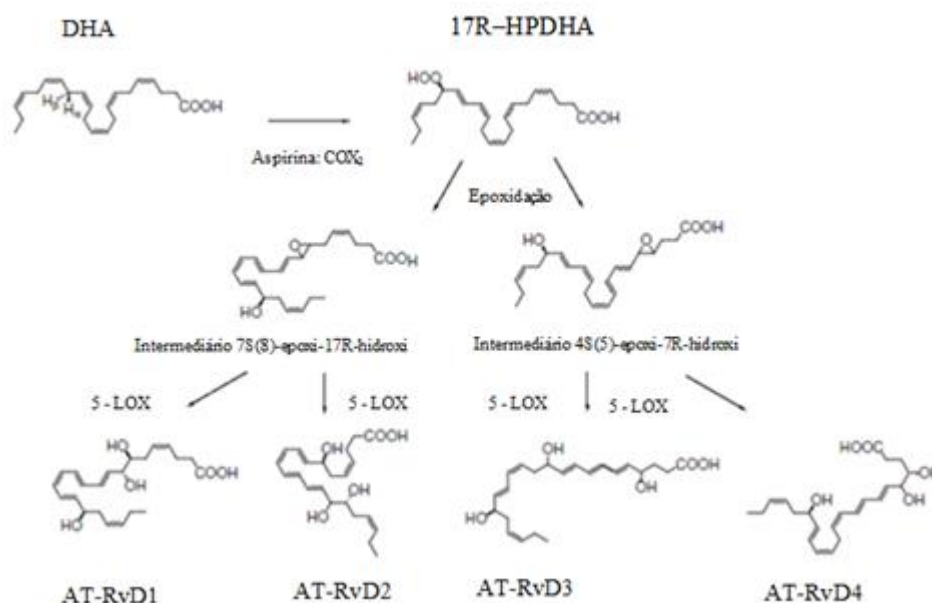


Figura 12. Biossíntese das resolvinas da série D. O DHA é convertido no intermediário, 17R-HPDHA, com a sua subsequente conversão enzimática na série AT-RvD1 a D4. Adaptado de Kohli e Levy, 2009.

iii.iii.ii.iii *Protetina e maresina derivadas do DHA*

O DHA pode, para além das resolvinas, ser transformado noutros mediadores lipídicos, nomeados de protetina D1 (PD₁) e maresina 1 (MaR₁) com elevada capacidade anti-inflamatória e ação protetiva dos tecidos (Bannenberg, 2010).

A PD1 ou 17S-protetina D1 (ácido 10R,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenóico) é sintetizada pelas células mononucleares do sangue periférico humano e por células T (Hong et al., 2003) e foi isolada no exsudado

de murinos, em células cerebrais de murino e nas células microgliais (Serhan et al., 2002). A PD₁, é formada a partir de um mecanismo de epoxidação enzimática que envolve a formação de um composto, o 16(17)-epoxi-docosatrieno, a partir do 17S-HPDHA (Figura 13) e que sofre uma segunda epoxidação, formando-se a PD1. A PD1 é produzida por apenas uma enzima, a 15-LOX, sendo esta posteriormente induzida ou amplificada durante a resolução da inflamação pela 5-LOX dos PMNs, não se classificando a PD1 como resolvina, uma vez que é produzida por uma interação da 15-LOX com a 5-LOX (Serhan et al., 2011).

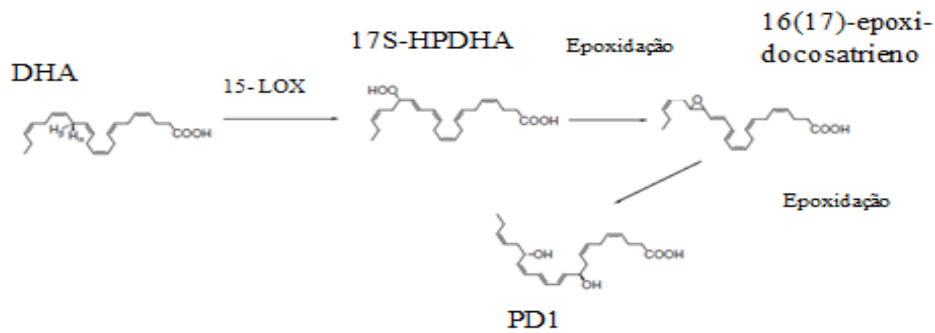


Figura 13. Biossíntese da PD1. Conversão do DHA pela 15-LOX em 17S-HPDHA. Este pode ser de seguida transformado em PD1 por reações de epoxidação. Adaptado de Kohli e Levy, 2009.

A MaR1 (ácido 7S,14S-dihidroxicosa-(4Z,8,10,12,16Z,19Z)-hexanóico) é formada através da ação da 12-LOX, que oxigena o DHA e forma um composto intermediário, o ácido hidroperoxidocosa-14S-(4Z,7Z,10Z,12E,16Z,19Z)-hexaenóico, que sofre reações enzimáticas de epoxidação e de oxidação (Serhan, 2009) (Figura 14).

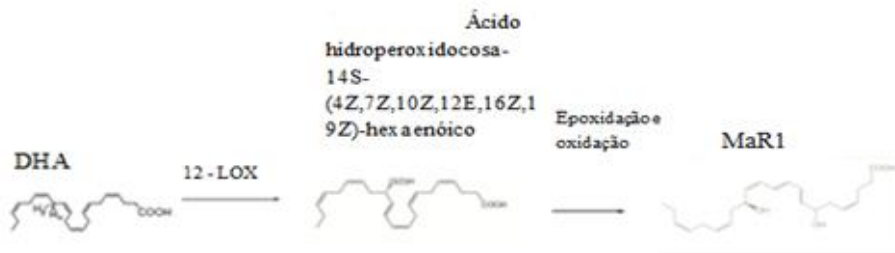


Figura 14. Biossíntese da MaR1. Conversão do DHA pela 12-LOX e após reações de epoxidação e oxidação. formação da MaR1. Adantado de Bannenberg. 2010.

iii.iii.iii. *As resolvinas, protetina e maresina como reguladoras do sistema imune*

As resolvinas foram primeiramente descritas para indicar a formação de moléculas mediadoras com capacidade anti-inflamatória e com propriedades imunomodulatórias, incluindo a redução de migração de leucócitos e citocinas pró-inflamatórias, levando à diminuição da resposta inflamatória *in vivo* (Bannenberg, 2010).

A classe das resolvinas da série E foi a primeira a ser identificada. Diversos estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, demonstraram um importante papel da RvE1, uma vez que esta bloqueia a migração transendotelial de PMNs, diminuindo, desta forma, a sua acumulação nos tecidos e facilitando a sua remoção. Aumenta também a atividade fagocítica dos macrófagos, o que ajuda na limpeza tecidual, entre outros (Campbell et al., 2007; Seki et al., 2009). Aumenta a transmigração e a quimiotaxia de neutrófilos e inibe a produção e síntese de diversas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-12 em células dendríticas (Arita et al., 2005; Haworth et al., 2008), uma vez que estas inibem a indução de TNF- α pelo NF κ B. Regula também a expressão de um recetor de quimiocinas, o CCR5, nos linfócitos T, inibindo a produção de citocinas, como a TNF- α , IL-1 β e IFN- γ (Ariel et al., 2006). As ações da RvE1 ocorrem devido à ativação de recetores específicos acoplados à proteína G, como o recetor ChemR23, que está presente em células dendríticas, neutrófilos, linfócitos e monócitos (Arita et al., 2005). Deste modo, o ChemR23, vai atenuar as ações do TNF- α induzidas pelo NF κ B como resposta à RvE1 (Arita et al., 2005). Esta atua também como antagonista do LTB₄, ligando-se ao recetor de leucotrieno B4 do tipo 1 (BLT₁), nos neutrófilos. Desta forma, a RvE1 compete com o LTB₄ pela ligação ao recetor BLT₁, nos PMNs, para produzir os seus efeitos anti-inflamatórios e de pró-resolução, ao atenuar as ações pró-inflamatórias do LTB₄, como o influxo de cálcio e a ativação do NF κ B (Arita et al., 2007). Logo, a RvE1 atua via dois recetores distintos, pelo menos, exercendo efeitos antagonistas em relação ao sinal dado pela ligação LTB₄-BLT₁, que leva a ativação dos PMNs e como agonista do ChemR23, diminuindo a produção de citocinas pelas células dendríticas e aumentando a remoção de PMNs (Serhan, et al., 2002).

Estudos referentes à RvE2, o segundo membro da família das resolvinas derivadas do EPA, demonstraram que tem uma ação homóloga à da RvE1 (Tjonahen et al., 2006), ao apresentar inibição potente da migração de PMNs, bem como efeitos anti-inflamatórios marcantes em animais com peritonite induzida por zimosano, um preparado feito a partir da parede celular da levedura que consiste em complexos proteína-hidratos de carbono, e que é utilizado para induzir a inflamação estéril experimental (Tjonahen et al., 2006; Ogawa et al., 2009). O seu recetor da RvE2 ainda não foi molecularmente caracterizado (Tjonahen et al., 2006).

As resolvinas resultantes do DHA, a RvD1 e a RvD2, estas possuem um leque alargado de ações, como uma potente ação anti-inflamatória e imuno reguladora. A RvD1 e a AT-RvD1 apresentam ações anti-inflamatórias e de pró-resolução num variado tipo de células e modelos de inflamação, ao inibir o tráfego de leucócitos induzido por TNF- α no modelo de peritonite induzida por zimosano (Hong et al., 2003), ao inibir da produção de IL-1 β em células gliais humanas, quando estimuladas com TNF- α (Hong et al., 2003), ao inibir da infiltração de PMNs, com ação um pouco menos eficaz que a RvE1 (Serhan et al., 2002; Sun et al., 2007) e indução do NF κ B (Marcheselli et al., 2003). A RvD2 apresenta funções semelhantes às da RvD1. A RvD2 regula a libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-10, uma citocina essencial na resposta inflamatória excessiva. O aumento, *in vivo*, da remoção de bactérias mostra que esta resolvina promove a defesa do hospedeiro, o que permite a sobrevivência de animais que de outra forma não resistiriam à excessiva resposta inflamatória durante a sépsis (Serhan, 2009; Bannenberg, 2010). Os recetores específicos para as resolvinas RvDs e AT-RvDs ainda não foram identificados (Bannenberg, 2010).

A PD1 reduz, *in vivo*, a infiltração de PMNs na peritonite em murinos, mesmo quando é administrada após o início da inflamação, atuando conjuntamente com a RvE1 de modo a parar a infiltração por estas células, sendo, portanto, uma molécula com uma potente ação anti-inflamatória específica para os PMNs (Hong et al., 2003; Serhan et al., 2002). As suas ações incluem também a diminuição da expressão de citocinas, como o TNF- α e o INF- γ , ao atuar nas células gliais, e a indução da apoptose de células T (Mukherjee, et al., 2004).

A MaR1 é efetiva em reduzir a migração de PMNs para a cavidade peritoneal, após indução de peritonite por zimosano, em aumentar a fagocitose de neutrófilos (Serhan, 2009), em ajudar na reparação e na regeneração tecidual após uma lesão, bem como no encurtamento no intervalo de tempo requerido para a regeneração tecidual (Serhan et al., 2002).

Na Tabela 2 encontra-se um resumo das características das resolvinas, da protetina e da maresina.

3.4. Influência dos ácidos gordos ómega-3 na produção de proteínas inflamatórias

Adicionalmente aos efeitos sobre a inflamação mediados por mudanças no padrão dos eicosanóides e por formação de mediadores lipídicos, os ómega-3 também alteram a produção de proteínas inflamatórias, como as quimiocinas, as citocinas, os fatores de crescimento e as proteases da matriz. Estes efeitos podem ser mediados pela alteração da ativação de fatores-chave envolvidos na regulação da expressão génica inflamatória, como o NFkB e os PPARs (Calder, 2002; Calder, 2006).

Os AG Ω -3, nomeadamente o EPA, vão inibir a endotoxina lipopolissacarídea (LPS), o que leva a uma diminuição da fosforilação da subunidade inibitória do NFkB, o I κ B e,

Tabela 2. Tabela resumo das características das resolvinas RvE1, RvE2, RvD1 e RvD2 da protetina e da maresina. Adaptado de Kohli e Levy, 2009.

AG precursor	Mediador	Células alvo	Ação	Recetor
		PMNs	Diminui a migração transendotelial e transepitelial; LTB ₄ ao se ligar ao BLT ₁ dependente de uma sinalização pró-inflamatória, pela ativação do NFκB e reduz a infiltração	BLT ₁
EPA	Resolvina E1	Plaquetas	Interrompe a agregação plaquetária	
		Células T	Regula a expressão do CCR5	ChemR23
		Células dendríticas	Inibe a produção de IL-12	ChemR23
		Macrófagos	Estimula a fagocitose	
EPA	Resolvina E2	PMNs	Reduz a infiltração	
DHA	Resolvina D1	PMNs	Reduz a infiltração	
		Células gliais	Inibe a expressão de IL-1β	
DHA	Resolvina D2	Batérias	Aumento da remoção de bactérias	
	Protetina D1	PMNs	Reduz a infiltração	
DHA		Células gliais	Inibe a produção de citocinas	
		Células T	Promove a apoptose	
DHA	Maresina 1	PMNs	Reduz a infiltração	
		Neutrófilos	Estimula a fagocitose	

consequentemente, a uma diminuição da ação do NFkB (Perkins, 2007). A inibição da LPS leva, então, a uma diminuição da produção de proteínas inflamatórias, inibindo a síntese de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 num variado grupo de células incluindo as células endoteliais, monócitos, macrófagos e células dendríticas (Lo et al., 2000).

Os PPARs inibem a ação do NFkB, que é ativado quando há inflamação. Os ligandos para os PPARs são PUFAs, especialmente os AG Ω -3 e os seus derivados eicosanóicos (Kota et al., 2005). Kong e seus colaboradores (2010) mostraram que o DHA induz o PPAR- γ nas células dendríticas, o que se traduz na redução da produção de TNF- α e IL-6, mesmo após a estimulação pela endotoxina LPS (Kong et al., 2010).

IV. PATOLOGIAS INFLAMATÓRIAS E INFLUÊNCIA DOS ÓMEGA-3

O aumento da razão ómega-6/ómega-3 nas dietas ocidentais contribuiu para o aumento da incidência de doenças inflamatórias, caracterizadas pela produção excessiva ou inapropriada de mediadores inflamatórios, que incluem os eicosanóides e citocinas, e o reconhecimento do potencial anti-inflamatório dos AG Ω -3 aumentou o interesse sobre o seu papel na prevenção e o seu uso na terapêutica de doenças inflamatórias agudas ou crónicas (Simopoulos, 2002).

A seguinte lista indica um conjunto de doenças/condições inflamatórias para as quais os AG Ω -3 demonstraram possuir efeitos benéficos (Calder, 2010; Seki, 2010):

- Alergias
- Angiogénese ocular e degeneração macular
- Artrite reumatoide
- Asma
- Cancro
- Doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn e Colite ulcerativa)
- Diabetes tipo I
- Doença periodontal
- Doença pulmonar obstrutiva crónica
- Doença neurodegenerativa relacionada com a idade
- Esclerose múltipla
- Doenças cardiovasculares
- Fibrose cística
- Lesão renal aguda isquémica
- Lúpus
- Peritonite
- Pneumonia
- Psoríase
- Obesidade
- Sépsis

Em seguida, encontram-se explicados efeitos dos AG Ω -3 e dos seus mediadores em algumas das doenças apresentadas.

4.1. Angiogénese ocular e degeneração macular

Apesar de a neovascularização ser um processo biológico essencial, existem muitos casos em que o crescimento de novos vasos pode dar origem a consequências patogénicas. A neovascularização no olho é um sintoma importante de várias doenças oculares, entre as quais: retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada com a idade e doença da córnea (Uller et al., 2006). Um modelo popular para estudar a angiogénese anormal na retina é o modelo de retinopatia induzida por oxigénio em ratos (Ariel et al., 2006). Estudos efetuados, em que os olhos dos ratos foram expostos a hiperoxia neonatal, resultaram na obliteração dos capilares e consequentemente em isquemia da retina e doença vascular proliferativa (Ariel et al., 2006). A colocação das estruturas intracorneanas na córnea do rato provoca a inflamação da córnea e conduz à sua neovascularização. A injeção de 100 ng de RvE1 inibiu a migração de PMNs na córnea inflamada e diminuiu os níveis de IL-1 β e TNF- α , que são conhecidos por aumentar a expressão de fatores angiogénicos (Nimmo e Vink, 2009). O RvE1 também reduziu a expressão do RNAmensageiro de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF-A, VEGF-C) e do recetor do fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR-2), os quais desempenham um papel crucial no desenvolvimento vascular, podendo causar a inflamação córnea, tendo como resultado uma diminuição significativa da neovascularização na córnea inflamada (Nimmo e Vink, 2009).

A degeneração macular é uma situação grave que afeta pessoas com mais de 65 anos de idade, podendo levar à cegueira. Esta doença não tem cura e o tratamento não restabelece a visão, apenas previne a progressão da doença (Hodge et al., 2006). A ingestão de elevadas quantidades de peixe pode reduzir o risco da degeneração macular

e o consumo de AG Ω -3 protege do risco de desenvolver esta patologia ou melhora a acuidade visual (Cho et al., 2001). Além disso, o DHA aumenta a sobrevivência dos foto recetores na degeneração da retina e é importante para o funcionamento normal da mesma (Mukherjee et al., 2004).

4.2. Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória sistémica de etiologia autoimune e caracteriza-se, basicamente, por uma inflamação crónica da membrana sinovial, que é uma fina camada de tecido conjuntivo que tem por função básica o revestimento de estruturas como tendões e articulações. Nesta doença, a produção de citocinas pro-inflamatórias tem um papel fundamental na perpetuação da inflamação crónica, apresentando o tecido sinovial dos pacientes elevadas concentrações de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 (Calder, 2006).

Num estudo em que 66 pacientes com artrite reumatoide e a tomar 75 mg de diclofenac (anti-inflamatório não esteroide) 2 vezes por dia foram suplementados com óleo de peixe, evidenciou-se uma redução do número de articulações moles e da duração da rigidez matinal. Após 18 semanas, foi substituído o diclofenac por placebo, mas manteve-se a suplementação com óleo de peixe. Verificou-se que os níveis diminuídos de articulações moles se mantiveram, observando-se também uma redução significativa da IL-1 (Kremer et al., 1995). Concluiu-se que a suplementação com o óleo de peixe em pacientes com artrite reumatoide leva a uma melhoria dos parâmetros clínicos desta doença, sendo possível cessar a medicação sem o agravamento da mesma (Kremer et al., 1995).

Goldberg e colaboradores (2007) resumiram os resultados de 17 estudos randomizados envolvendo 823 pacientes, que mostraram um significativo benefício na dor, na rigidez matinal, no número de articulações moles e na substituição da toma de anti-inflamatórios não esteroides, quando suplementaram a dieta com AG Ω -3 (Goldberg et al., 2007).

4.3. Asma

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, caracterizada pela infiltração de eosinófilos, linfócitos T, mastócitos e macrófagos que produzem mediadores inflamatórios que incluem as citocinas, mediadores lipídicos e eicosanóides produzidos por meio do metabolismo do AA, principalmente o LTB₄ (Wallace, 2002; Sewell et al., 2009).

Em estudos realizados por Mickleborough e colaboradores (2006), 16 jovens portadores de asma severa, apresentando broncoconstrição induzida por exercício, foram submetidos a dois tipos de tratamentos dietéticos, uma dieta suplementada com EPA e DHA ou uma dieta placebo, verificando-se uma redução na gravidade da asma nos jovens com uma alimentação suplementada com AG Ω -3. Isto ocorreu porque as concentrações de eicosanóides pro-inflamatórios, como a PGD₂ e o LTB₄, de citocinas, como a IL-1 β e de TNF- α foram reduzidas (Mickleborough et al, 2006).

Num outro estudo, uma inflamação alérgica das vias respiratórias foi induzida em ratos, pela administração de uma injeção intraperitoneal de ovalbumina seguida pela sua administração no meio ambiente, de forma repetida, com um aerossol (Eikelenboom et al., 2006). Sem tratamento, o deslocamento de leucócitos nas vias aéreas foi resolvido espontaneamente, no espaço de 1 semana, após a indução da inflamação, mas a administração intravenosa de RvE1 (100 ng durante 3 dias) encurtou a resolução e melhorou o muco das vias aéreas (Wills-Karp, 2007). Neste estudo, o tratamento com RvE1 provocou também uma diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-23, IL-6 e IL-17, e redução da produção de LTB₄ (Wills-Karp, 2007).

Estudada como medida para prevenção da asma, a suplementação com AG Ω -3 em mulheres durante a gestação diminuiu a produção de citocinas específicas para alérgenos, assim como a gravidade da dermatite atópica nos seus filhos, o que leva a crer que uma suplementação ou um aumento no consumo de alimentos ricos em AG Ω -3 pode diminuir a incidência de doenças alérgicas, como a asma (Dunstan et al., 2003).

4.4. Cancro

O aumento do consumo de AG está associado ao desenvolvimento de tipos específicos de cancro, como o da mama, o do cólon e o da próstata, entre outros, sendo a exceção os AG Ω -3, ao mostrarem efeitos de proteção num variado número de estudos experimentais, por possuírem efeitos anti-proliferativos no cancro ao inibirem o crescimento das células de carcinogénicas (Xia et al., 2006; Calviello, 2007). Um estudo efetuado por um grupo de pesquisa da Suíça mostrou uma elevada presença de AG Ω -6 e dos seus precursores em tecidos malignos, uma vez que aumentam o crescimento de células tumorais (Berquin et al., 2007).

Brown e colaboradores (2006), reportaram que o AA influencia o risco de aparecimento de metástases no cancro da próstata e que esse risco pode ser alterado ao diminuir a razão ómega-6/ómega-3 através de uma maior ingestão de AG Ω -3. Estes últimos AG reduzem o crescimento do tumor da próstata e diminuem a progressão histopatológica ao induzirem a apoptose das células tumorais, pela ativação do PPAR- γ , aumentando assim a sobrevivência dos pacientes (Brown et al., 2006). O DHA inibe a ação da AKT (proteína cinase B), uma proteína que está ativa em variados tumores sólidos e neoplasias malignas (Gu et al., 2013).

Assim como o cancro da próstata, também o risco do cancro do cólon e o aparecimento de metástases a partir deste são reduzidos pelo aumento da ingestão de AG Ω -3. No cancro da mama, existe uma relação dependente da dose entre a ingestão de AG Ω -3 e a diminuição do risco de contrair esta doença. Assim, um aumento na dieta de 0,1 g/dia de ómega-3 diminui o risco deste cancro em 5% (Zheng et al., 2013).

4.5. Doença inflamatória intestinal

Doenças intestinais, como a Doença de Crohn e a Colite ulcerosa crónica recorrente, são distúrbios inflamatórios. São caracterizados por uma resposta anormal da mucosa

intestinal aos antigénios bacterianos usualmente inofensivos, resultando numa produção excessiva de citocinas e numa inflamação persistente que conduz a danos na mucosa. Patologicamente, a doença inflamatória do intestino é caracterizada por inflamação do cólon e está relacionada com a perda da função de barreira, leucocitose e expressão de genes pró-inflamatórios (Maderna et al., 2000; Kieran et al., 2003). Foi verificado que a incidência de doença de Crohn estava fortemente correlacionada com a ingestão de AG Ω -6 bem como com a razão ómega-6/ómega-3 (Shoda et al., 1996).

No estudo efetuado por Hansson e colegas (1986) a doença intestinal inflamatória foi induzida pelo ácido 2,4,6-trinitrobenzenossulfónico, sendo caracterizada pela infiltração maciça de PMNs e macrófagos, produzindo níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias nas fases iniciais, seguindo-se a infiltração por linfócitos T auxiliares (TCD_4^+) (Hansson et al., 1986). Com a administração, em ratos, de RvE1, há uma diminuição do número de PMNs nas mucosas e uma redução da expressão de $TNF-\alpha$ e IL-12. Para além disso, a administração intraperitoneal de RvE1 (1 mg por rato) nos dias que precediam a indução da colite aumentava as taxas de sobrevivência (Arita et al., 2005).

Pacientes com colite ulcerosa têm concentrações elevadas de LTB_4 e de $IL-1\beta$, o que estimula a formação do fator de ativação plaquetária, a proliferação de linfócitos e a expressão de molécula de adesão intercelular (ICAM-1) nas células endoteliais (Simopoulos, 2002). Num estudo, no qual se utilizou um suplemento de 4,5 g de EPA por dia, durante um ano, em pacientes com colite ulcerosa, foi verificado um aumento significativo do conteúdo em EPA na mucosa retal, estando esta alteração associada a uma supressão na síntese de LTB_4 e a um aumento da síntese de LTB_5 , com consequentes melhorias na resolução da inflamação (Hawthorne et al., 1992).

4.6. Obesidade e diabetes tipo I

A obesidade é caracterizada pela ativação de processos inflamatórios em locais metabolicamente ativos, tais como o tecido adiposo, fígado e células do sistema

imunitário. Consequentemente ocorre um aumento significativo nos níveis dos marcadores pró-inflamatórios e uma modificação da sinalização da insulina circulante, uma vez que as pessoas com excesso de peso sofrem de um fraco controlo da concentração de glucose no sangue e colesterol elevado, resultando no desenvolvimento de resistência à insulina (Tsukamoto et al., 2009). O EPA e o DHA ajudam na perda de peso e regulam a expressão génica do tecido adiposo de forma similar à restrição calórica, levando à perda de massa gorda (Simopoulos, 2010).

Ratos com mutações que levam à inativação no gene da leptina são hiperfágicos, obesos e hiperglicémicos, tendo sido usados como um modelo para diabetes e obesidade (Medzhitov, 2008). A administração intraperitoneal de RvE1 nestes ratos induziu efeitos significativos, ao induzir a produção de adiponectina, que aumenta a sensibilidade à insulina ao inibir a produção e ação do TNF- α , ao aumentar a produção de GLUT-4 (gene envolvido no transporte de glucose), de IRS-1 (gene envolvido na sinalização dos recetores de insulina) e a expressão de PPAR- γ no tecido adiposo (Rainsford, 2007).

4.7. Doença periodontal

A doença periodontal é uma doença inflamatória das gengivas, mediada por PMNs e caracterizada pela lesão de tecidos, seguindo-se o desenvolvimento de uma lesão crónica. A periodontite foi induzida em coelhos, através da aplicação tópica de *Porphyromonas gingivalis* nos dentes laqueados. A aplicação tópica de RvE1 (4 mg por dente, três vezes por semana) inibiu mais de 95% a perda de osso, o que resultou na completa regeneração dos tecidos danificados e na normalização de marcadores sistémicos da inflamação, como a proteína C-reativa e a IL-1 β (Hansson et al., 2006) e melhorou os parâmetros clínicos da doença periodontal, incluindo a mobilidade do dente (Van Dyke e Serhan, 2003).

4.8. Doenças cardiovasculares

Estudos efetuados nos esquimós da Gronelândia, que têm uma dieta rica em EPA e DHA, revelaram que o risco de contrair doenças cardiovasculares era superior nas populações caucasianas (Simopoulos, 1999). Desde esta observação nos esquimós, muitos estudos de suplementação com AG Ω -3 na dieta foram conduzidos, tendo demonstrado uma associação entre este tipo de dieta a diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares, com um decréscimo da mortalidade (Simopoulos, 1999). Um estudo efetuado com 11324 pacientes sobreviventes a um enfarte do miocárdio, que durante 42 meses tomaram diariamente cápsulas com 850 mg de EPA e DHA, verificou uma redução de 15% na morte por enfarte cardíaco ou por acidente cardiovascular nestes pacientes. A mortalidade global diminuiu em 21% e a morte súbita originada por doenças cardíacas diminuiu em 45% (GISSI investigators, 1999).

Harris e Von Shacky (2004) propuseram um novo fator de proteção para avaliar a doença coronária: o índice de ómega-3, como soma do teor de EPA e DHA na membrana dos eritrócitos. Estes autores demonstraram que o índice de ómega-3 era um marcador da ingestão de EPA e DHA, num estudo com 5 meses de duração e suplementação crescente de EPA e DHA até 2 g/dia em adultos saudáveis. Apuraram ainda um efeito dose-resposta na incorporação de até 1 g/dia e obtiveram uma correlação positiva com o total de ómega-3 no sangue total. Da análise desta relação entre o índice ómega-3 e o risco da morte por doença coronária, estes autores concluíram que este risco diminuía em 90% quando o índice ómega-3 aumentava de 4% para valores superiores a 8% (Harris e Von Shacky, 2004).

Verificou-se também que a suplementação com ómega-3 em doentes que sofreram enfarte do miocárdio estava correlacionada com a diminuição do risco de mortalidade associado a arritmias cardíacas (Wang et al., 2006). A ingestão de doses diárias de AG Ω -3 encontra-se ainda associada a benefícios nos processos ateroscleróticos e diminuição da agregação plaquetária, uma vez que o EPA e o DHA são rapidamente incorporados nas plaquetas. Assim, quando estimuladas, as plaquetas produzem

menores quantidades de TX₂ e maiores de TX₃, ocorrendo uma menor agregação plaquetária (Thies et al., 2003; Harris e Schacky, 2004).

4.9. Peritonite

A peritonite é uma inflamação do peritoneu, a membrana serosa que reveste parte da cavidade abdominal e vísceras. A administração intraperitoneal de zimosano A, um componente da parede celular, conduz à ativação de leucócitos e a respostas inflamatórias (Matthay et al., 2002; Lawrence e Gilroy, 2007). A administração intravenosa em ratos de 100 ng de RvE1, RvD1, AT-RvD1 e RvD2 reduziu a infiltração de PMNs no peritoneu, tendo a RvD2 uma ação mais potente (Haslett, 1992). A RvE1, quando administrada (300 ng por rato), no início ou no auge da inflamação, promove a redução de peritonite aguda, aumentando a remoção de leucócitos (Bannenberg et al., 2007).

4.10. Pneumonia

Uma administração de ácido clorídrico do conteúdo gástrico e *Escherichia coli* para as vias aéreas contribuiu para uma intensa inflamação do parênquima e lesão pulmonar por PMNs (Calder, 2006; Krishnamoorthy e Honn, 2008; Sugita, 2009). Isto pode predispor o hospedeiro a pneumonia bacteriana devido à interrupção temporária dos mecanismos de defesa (Weiss, 1989; Ward, 1991; Dallegri e Ottonello, 1997; Goldmann et al., 2009). A administração intravenosa de RvE1 (100 ng) antes da lesão do pulmão pelo ácido clorídrico diminuiu drasticamente a acumulação de PMNs e levou a uma depuração aumentada de *Escherichia coli* (Pullar et al., 2000). A RvE1 diminuiu a pneumonia induzida pela ativação do NFκB em 40% e regulou a produção de citocinas e quimiocinas, incluindo a IL-1β, a IL-6 e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) no pulmão. Além disso, o tratamento com RvE1 melhora significativamente a sobrevivência do sujeito, mesmo quando dada após o início da pneumonia (Pullar et al., 2000).

4.11. Sépsis

A sépsis é definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistémica na presença de uma infeção e é uma das principais causas de morte em unidades de cuidados intensivos (Kato, 1992). A hipótese dominante é que a sépsis e o choque séptico são causados por uma defesa excessiva, levando a uma resposta inflamatória caracterizada por um aumento maciço de espécies reativas de oxigénio, óxido nítrico e citocinas inflamatórias. Em ratos com sépsis microbiana iniciada por perfuração do ceco, a administração intravenosa de 100 ng de RvD2 diminuiu acentuadamente a quantidade de bactérias vivas, tanto no sangue, como no peritoneu, levando a uma significativa redução no número de leucócitos que migravam para o peritoneu (Kolaczowska, 2009). Este tratamento aumentou dramaticamente a taxa de sobrevivência dos ratos, protegendo-os contra a hipotermia, reduzindo drasticamente os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-1 β , IL-23 e TNF- α , e causando a diminuição de mediadores pró-inflamatórios, incluindo PGE₂ e LTB₄, no peritoneu (Hiroyuki et al, 2010).

V. OS ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3 NA DIETA HUMANA

Aproximadamente 1-5% do ALA presente na dieta é convertido em EPA e apenas 0,1% em DHA em homens jovens (Burdge et al., 2002). Nas mulheres, a percentagem é maior, devido à influência do estrogénio sobre a atividade das enzimas dessaturases, mas sofre uma redução de cerca de 50% na presença de uma dieta rica em AG Ω -6 (Gerster, 1998). A atividade das enzimas Δ^5 e Δ^6 dessaturases, é diminuída por fatores como o tabagismo, o consumo de álcool, a diabetes tipo I, na qual a baixa quantidade de insulina inibe estas enzimas pela modulação do seu RNA mensageiro, o stress, porque leva à libertação de hormonas como as catecolaminas e os glucocorticoides, que inibem fortemente a Δ^6 dessaturase, uma ingestão elevada de gorduras *trans* e o envelhecimento (Brenner, 2003). Estas enzimas estão ativas em recém-nascidos e mesmo bebés prematuros são capazes de produzir AA e DHA (Carnielli et al., 1996). Contudo, o leite humano apresenta os níveis mais elevados de AA e DHA nas primeiras semanas após o parto, diminuindo a uma taxa que depende da presença desses AG na dieta materna (Jensen, 1999). Essa condição sugere que a quantidade de AA e DHA produzida pelo recém-nascido ainda é insuficiente, sendo necessária a sua ingestão (Jensen, 1999).

As manifestações de deficiência em AG Ω -3 incluem pele seca e com escamas, imunodeficiência, perda inapropriada de água pela pele, desidratação, dermatite do couro cabeludo, alopecia e despigmentação do cabelo (Das, 2008) e com o envelhecimento, há um aumento do stress oxidativo, que leva à redução dos níveis de DHA e de AA no cérebro (Simonian, 1996).

5.1. Presença dos ácidos gordos ómega-3 nos alimentos

A ideia de que a presença de AG Ω -3 na dieta apresenta efeitos benéficos ao organismo já é conhecida desde há muito tempo e, além disso, há mais de 100 anos, várias pessoas atribuíam diversos benefícios a partir do uso de óleo de fígado de bacalhau, rico em ómega-3, demonstrando que a sabedoria popular naquela época já reconhecia os benefícios do consumo de óleos derivados de peixe (Salem et al., 1996).

Os AG Ω -3 estão presentes tanto em espécies vegetais como animais utilizados na alimentação humana. Nas hortaliças, o ALA é encontrado em maior quantidade em espécies com folhas de coloração verde-escura, por ser um importante componente da fração dos lípidos polares contida nos cloroplastos (Simopoulos, 2002). Também está presente em alguns cereais e leguminosas, sendo a sua concentração muito dependente da espécie e de fatores sazonais (Kris-Etherton et al., 2000).

A Tabela 3 apresenta as concentrações de ALA em alimentos de origem vegetal. Embora as hortaliças apresentem pequenas quantidades de ALA, devido ao seu baixo conteúdo lipídico, o consumo de vegetais, como o agrião, a couve, a alface, o espinafre e brócolos, pode contribuir para elevar a sua ingestão, principalmente em dietas vegetarianas.

Tabela 3. Concentração (mg/g) de ALA em diferentes alimentos de origem vegetal. Adaptado de Pereira, 2001.

Hortaliças	Ácido alfa-linolénico	Cereais e leguminosas	Ácido alfa-linolénico
Agrião	1,8	Arroz	0,1
Alface	0,9	Aveia	1,1
Brócolos	1,1	Ervilha	0,3
Beldroega	4,1	Feijão	1,1
Couve	1,8	Lentilha	0,4
Couve-flor	1,7	Milho	1,8
Espinafre	1,3	Soja	6,0
Hortelã	2,0		
Frutas	Ácido alfa-linolénico	Óleos	Ácido alfa-linolénico
Abacate	1,3	Linhaça	533,0
Banana	0,3	Milho	11,6
Manga	0,1	Azeite	7,6
Morango	1,8	Soja	68,0

Entre os cereais e as leguminosas, a aveia, o arroz, o feijão, a ervilha e a soja constituem importantes fontes desse AG. Nos óleos vegetais, a maior concentração do ALA existe no óleo de linhaça, sendo que a soja também apresenta concentrações significativas.

Os AG Ω -3 também estão presentes em alimentos de origem animal, como peixes e aves, sendo as suas quantidades muito dependentes da dieta a que esses animais foram submetidos, sendo muito variável de acordo com as espécies de peixes, o conteúdo total de gordura do peixe e a localização geográfica das águas que habitam (Simopoulos, 2002; Simopoulos, 2004), da sua dieta, de variações sazonais (Rose e Connolly, 1999) e de fatores ambientais, como a salinidade, temperatura e profundidade a que cada animal vive, estando as maiores quantidades de EPA e DHA presentes nos animais de água mais fria (Larsson et al., 2004). A Tabela 4 relaciona as quantidades de ALA, EPA e DHA em diversos alimentos de origem animal.

Tabela 4. Concentração (mg/g) de ALA, EPA e DHA em alimentos de origem animal. Adaptado de Broughton et al., 1997.

Alimento	ALA	EPA	DHA
Carne bovina	0,4	-	-
Carne de frango	2,5	1,6	0,2
Carpa	3,5	2,0	3,1
Salmão	3,8	3,4	4,1
Sardinha	5,0	-	4,7
Truta	2,4	2,4	2,6
Leite de vaca	0,8	-	-
Leite de cabra	0,4	-	-
Ovos de galinha	0,5	5,0	-

Quando existe uma ingestão regular destes alimentos, o EPA e o DHA mantêm-se no organismo entre um a dois dias, estando as suas concentrações aumentadas moderadamente nos fosfolípidos, sendo perdidos, na sua maioria, ao fim de uma semana quando este tipo de alimentação é interrompido. Portanto, é necessário um consumo diário de AG Ω -3, em quantidade suficiente, para evitar que haja a sua depleção nos tecidos (Rose e Connolly, 1999).

Perdas substanciais de AG Ω -3 nos alimentos ocorrem durante o processamento da comida e na hidrogenação dos óleos. A exposição a altas temperaturas e o processo de hidrogenação levam à sua conversão em ácidos gordos *trans*, que são perigosos para o organismo. Com o progresso da industrialização e o aumento da ingestão de comidas processadas, a quantidade de AG Ω -3 na dieta humana tem vindo a diminuir (Das, 2008).

5.2. Recomendações relativas à ingestão de ácidos gordos ómega-3 na dieta

Como visto anteriormente, o aumento do consumo de AG Ω -3 na dieta está relacionado com um efeito protetor em diversas condições inflamatórias e autoimunes, sendo de grande importância na nutrição humana. Além disso, é necessário ter em atenção a razão entre a ingestão diária de AG ómega-6 e ómega-3, uma vez que os AG das famílias ómega-6 e ómega-3 competem pelas enzimas envolvidas nas reações de dessaturação e alongação das cadeias de ambos (Figuras 4 e 5) (Emken et al., 1994). Normalmente, as enzimas Δ^5 e Δ^6 dessaturase e elongase exibem maior afinidade para metabolizar os AG Ω -3 que os AG Ω -6, desde que estes existam numa proporção fisiológica de 1:1 a 1:4 (Simopoulos, 2003; Das, 2006). Consequentemente, não é recomendada uma razão entre AG Ω -3 e AG Ω -6 superior a 1:1, por inibir a transformação do LA nos seus derivados (Masters, 1996). Por outro lado, é necessário serem ingeridas quantidades relativas suficientes de AG Ω -3, de modo a que os eicosanóides e outros derivados anti-inflamatórios desta família de PUFA's contrabalancem devidamente os produzidos a partir dos AG Ω -6, pró-inflamatórios (Masters, 1996). Isto pode ser conseguido quer pelo aumento de ALA, quer através da diminuição de LA na dieta, pois ambos levam a um aumento do metabolismo do ALA

nos seus derivados. Deste modo, o aumento da ingestão de ALA até 4,5 g/dia resulta num aumento significativo de EPA nos fosfolípidos do plasma (Mantzioris, 1994, Finnegan et al., 2003; Wallace et al., 2003) e numa substituição parcial dos AG Ω -6 constituintes da membrana plasmática. Por seu lado, uma diminuição de LA na dieta até uma razão de LA/ALA de 4:1 também resulta num aumento de EPA nos fosfolípidos do plasma, assim como numa diminuição de 40% na razão do AA/EPA, quando comparado com uma dieta contendo uma razão de LA/ALA de 10:1 (Liou et al., 2007).

A primeira evidência científica do benefício da ingestão de AG Ω -3 resultou da análise efetuada a populações de esquimós da Gronelândia durante os anos 70 (Simopoulos, 1999). Observou-se que estes consumiam uma dieta muito rica em animais marinhos e que a incidência de doenças cardiovasculares e cancro era baixa em relação a outro tipo de dietas. O tipo de alimentação consumida pelos esquimós continha grandes quantidades de EPA e DHA. Populações com alto consumo de peixes, como os esquimós, japoneses, coreanos, taiwaneses, etc. não só possuem uma taxa muito baixa de ataques cardíacos, mas também de outras doenças, como hipertensão, artrite reumatoide, violência e depressão, etc. (Simopoulos, 1999). A partir deste estudo, foram elaboradas mais análises, em que se avaliou a influência da suplementação com AG Ω -3 na dieta de pacientes com diferentes patologias (Calder, 2006), tendo os achados clínicos mostrado os benefícios da sua suplementação. Logo, os AG Ω -3 são essenciais para a manutenção da saúde e uma deficiência na dieta pode levar ao estado de doença (Wijendran e Hayes, 2004).

Estima-se que a razão ómega-6/ómega-3 na dieta das pessoas que viveram no período que antecedeu à industrialização estava em torno de 1:1 a 2:1, devido ao consumo abundante de vegetais e de alimentos de origem marinha, ricos em AG Ω -3. Com a industrialização, houve um aumento progressivo dessa razão, devido, principalmente, à produção de óleos refinados com alto teor de LA e à diminuição da ingestão de frutas e verduras, resultando em dietas com quantidades inadequadas de AG Ω -3 e com elevadas concentrações de LA, que é convertido em AA, precursor de derivados pró-inflamatórios (Simopoulos, 2003; Kris-Etherton et al., 2004). Nas últimas décadas tem-se determinado, em diversos países, que a ingestão média de AG resulta em relações

ómega-6/ómega-3 que estão entre 10:1 a 20:1, ocorrendo registos de até 50:1 (Simopoulos, 2002; Simopoulos, 2004).

Nem todas as organizações de saúde e países recomendam a mesma razão Ω -6/ Ω -3 na dieta (Tabela 2), sendo que a Suécia (Nordic Council of Ministers, 1996) e a França (Chardigny et al., 2001) têm estabelecido recomendações de 5:1, enquanto o Japão aconselha uma relação de 2:1 a 4:1 (Kris-Etherton et al, 2000). Por outro lado, a *World Health Organization* (WHO) e a *Food and Agriculture Organization* (FAO) estabelecem como ideal uma razão de 5:1 a 10:1 (WHO, 1995), sendo a ingestão diária de AG Ω -3 entre 300 e 500 mg. A *International Society for the Study of Fatty acids and Lipids* recomenda 500 mg por dia e a *North Atlantic Treaty Organization* (NATO) recomenda 800 mg por dia (Bagga et al., 2002).

Tabela 5. Valores recomendados para a razão entre os ácidos gordos ómega-6 e ómega-3 na dieta. Adaptado de Martin et al., 2006.

País ou instituição	Ómega-6/ Ómega-3
Canadá	4:1 – 10:1
EUA	4:1
França	5:1
Japão	2:1 – 4:1
Suécia	5:1
WHO/FAO	5:1 – 10:1

Os valores presentes na Tabela 5 evidenciam a tendência de convergência da razão ómega-6/ómega-3 para o intervalo de 4:1 a 5:1. As razões de 2:1 a 3:1 têm sido recomendadas por possibilitar uma maior conversão do ALA em DHA, que assim alcança o seu valor máximo, o que tem particular importância para pessoas com hábitos alimentares que resultam numa baixa ingestão de EPA e DHA.

A Ingestão Dietética de Referência, ao invés da razão entre ómega-6 e ómega-3, estabelece o nível de ingestão para os AG de forma individual. A ingestão diária recomendada para os LA e ALA varia conforme idade, género e estados fisiológicos,

como gestação e lactação. Segundo esta, a partir dos 9 anos a ingestão de LA deve ser de 12 a 14 g/dia para o sexo masculino, enquanto que para o género feminino deve corresponder a 10 a 12 g/dia. Quanto à ingestão de ALA são recomendados 1,2 a 1,6 g/dia para homens e 1 a 1,1 g/dia para mulheres (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2005)

Apesar dos evidentes benefícios associados ao consumo de AG Ω -3, pormenorizadamente referidos, é necessário, porém, ter em conta que uma dose excessiva da sua ingestão (doses superiores a 3 g/dia) parece ser responsável por distúrbios gastrointestinais e, por sua vez, doses extremamente elevadas (maiores que 7 g/dia) podem resultar em hemorragias internas (Hooper et al., 2006). Assim, alguns estudos apontam para a necessidade de, associadas à ingestão de produtos alimentares com elevado teor em AG Ω -3, devam ser, simultaneamente, ingeridas doses de alfa-tocoferol (vitamina E) compatíveis (0,4 mg a 0,6 mg diárias), uma vez que estes AG têm um elevado grau de insaturação, o que os torna suscetíveis de sofrer peroxidação lipídica, levando conseqüentemente à libertação de radicais para o organismo (Hooper et al., 2006).

VI. CONCLUSÃO

A inflamação é uma causa comum para muitas condições e doenças. Os AG Ω -3 podem influenciar a inflamação a partir de vários mecanismos, como:

- produzindo mediadores eicosanóicos pelo EPA, com baixa ação inflamatória ou mesmo com ação anti-inflamatória e ao competir com a produção de mediadores eicosanóicos do AA, uma vez que estes possuem ações pró-inflamatórias,
- aumentando a produção de mediadores do EPA e DHA, formando-se as resolvinas, protetina e maresina com ação anti-inflamatória,
- diminuindo a produção de citocinas e outras proteínas pró-inflamatórias.

Deste modo, uma dieta rica em AG Ω -3 mostra ter um efeito positivo no controlo da inflamação, uma vez que leva ao decréscimo dos valores de AG Ω -6 e seus derivados e ao aumento da produção de EPA e DHA e, conseqüentemente, dos mediadores destes. Por outro lado, é necessário que a razão ómega-6/ómega-3 na dieta seja equilibrada, para não inibir em demasia a formação dos derivados dos AG Ω -6.

Os resultados dos estudos que têm vindo a ser efetuados demonstram o quanto são importantes os AG Ω -3 e o quanto ainda tão pouco se sabe sobre estes ácidos e as suas ações, daí que este tema, além de inovador, apresente todo um leque de informações das quais não há muito pouco conhecimento.

VII. BIBLIOGRAFIA

Ariel, A., et al. (2006). Apoptotic neutrophils and T cells sequester chemokines during immune response resolution through modulation of CCR5 expression. *Nature Immunology*, vol.7, pp.1209–1216.

Arita, M., et al. (2005). Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 201, n. 5, pp. 713-722.

Arita, M., et al. (2007). Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *Journal of Immunology*, vol. 178, pp. 3912-3917.

Arterburn, L., Bailey, H.E. e Oken, H. (2006). Distribution, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83(Suppl.), pp. 1467S-1476S.

Bagga, D., et al. (2002). Long-chain ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutrition and Cancer*, vol. 42 (2), pp. 180-185.

Bagga, D., et al. (2003). Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, pp. 1751– 1756.

Bannenberg, G. (2010). Therapeutic applicability of anti-Inflammatory and proresolving polyunsaturated fatty acid-derived Lipid Mediators. *The Scientific World Journal*, vol. 10, pp. 676-712.

Bannenberg, G., Arita, M. e Serhan, C.N. (2007). Endogenous receptor agonists: resolving inflammation. *The Scientific World Journal*, vol.7, pp. 1440–1462.

Barcelò-Coblijn, et al. (2005). Dietary α -linolenic acid increases brain but not heart and liver docosahexaenoic acid levels. *Lipids*, vol. 40(8), pp. 787-798.

Bazan, N.G., Molina, M.F. e Gordon, W.C. (2011). Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other degenerative diseases. *Annual Review of Nutrition*, vol.31, pp. 321-351.

Berczi, I., Quintanar-Stephano, A. e Kovacs, K. (2009). Neuroimmune regulation in immunocompetence, acute illness, and healing. *Annals of New York Academy of Sciences*, vol. 1153, pp. 220–239.

Berquin, I., et al., (2007) Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, pp. 1866–1875.

Brash, A.R. (1999). Lipoxygenases: occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, pp. 23679- 23682.

Brenner, R.R. (2003). Hormonal modulation of delta 6 and delta 5 dessaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids*, vol. 68(2), pp. 151-62.

Broughton, K.S., et al. (1997). Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 65(4), pp. 1011-7.

Brown, M. D., et al., (2006). Promotion of prostatic metastatic migration towards human bone marrow stoma by omega 6 and its inhibition by omega 3 PUFAs, *British Journal of Cancer*, vol. 94, pp. 842–853.

Burdge, G.C., Jones, A.E. e Wootton, S.A. (2002). Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *British Journal of Nutrition*, vol. 88(4), pp. 355-63.

Calder P. (2007). Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes. Essential Fatty Acids*, vol. 77(5-6), pp. 327-35.

Calder, P. C. (2010). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, vol. 2(3), pp. 355-374.

Calder, P. C. (2011). Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, pp. 550-558.

Calder, P.C. (2002). Dietary modification of inflammation with lipids. *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 61, pp. 345–358.

Calder, P.C. (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol.83, pp.1505S–1519S.

Calder, P.C., et al. (2009). Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *British Journal of Nutrition*, vol. 101, pp. S1–S45.

Calder, P.C., Yaqoob, P. e Newsholme, E.A. (1994). Triacylglycerol metabolism by lymphocytes and the effect of triacylglycerols on lymphocyte proliferation. *Biochemistry Journal*, vol. 298, pp. 605-611.

Calviello, G., et al. (2007). “Docosahexaenoic acid induces proteasome-dependent degradation of β -catenin, down-regulation of survivin and apoptosis in human colorectal cancer cells not expressing COX-2,” *Carcinogenesis*, vol. 28, no. 6, pp. 1202–1209.

Campbell, E.L., et al. (2007). Resolvin E1 promotes mucosal surface clearance of neutrophils: a new paradigm for inflammatory resolution. *FASEB Journal*, vol. 21, pp. 3162-3170.

Carnielli, V.P., et al. (1996). The very low birthweight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatric Research*, vol. 40(1), pp. 169-74.

Caughey, G.E., et al. (1996). The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 63, pp. 116-122.

Chardigny, J.M., Bretilon, L. e Sébédio, J.L. (2001). New insights in health effects of trans alpha-linolenic acid isomers in humans. *European Journal of Lipid Science and Technology*, vol. 103, pp. 478-482.

Chen, Y., et al. (1996). Docosahexaenoic acid modulates the interactions of the interphotoreceptor retinoid-binding protein with 11-cis-tetinal. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271(34), pp. 20507-20515.

Cho, E., et al. (2001). Prospective Study of Dietary Fat and the Risk of Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 73 (2), pp. 209-218.

Connor, K.M., et al. (2007). Increased dietary intake of omega-3- polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nature Medicine*, vol. 13, pp. 868–873.

Cortes-burgos, L.A., et al. (2009). CJ-13610, an orally active inhibitor of 5-lipoxygenase is efficacious in preclinical models of pain. *European Journal of Pharmacology*, vol. 617, pp. 59–67.

Dallegrì, F. e Ottonello, L. (1997). Tissue injury in neutrophilic inflammation. *Inflammation Research*, vol.46, pp. 382–391.

Das, U.N. (2006). Biological significance of essential fatty acids. *Journal of the Association of Physicians India*, vol. 54, pp. 309-319.

Das, U.N. (2008). Lipids in health and disease. *BioMed Central*, vol.7, pp.37.

Den Ruijter, H.M., et al. (2008). Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure. *Circulation*, vol. 117, pp. 536-44.

Devlin, T. (2006). *Textbook of Biochemistry, with clinical correlations*. Sexta edição. Canada. Wiley-Liss, pp. 730-740.

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2005). Dietary reference intakes (DRIs): Recommended dietary allowances and adequate intakes, total water and macronutrients [Em linha]. Disponível em <http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/New%20Material/3_RDA%20AI%20AMDR%20Values_Total%20Water%20and%20Macronutr.pdf> [Consultado em 30/10/2013].

Duffield, J.S., et al. (2006). Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *Journal of Immunology*, vol.177, pp. 5902–5911.

Dunstan, J.A., et al. (2003). Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 112, pp. 1178-1184

Eikelenboom, P., et al. (2006). The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, vol.113, pp. 1685–1695.

Emken, E.A., Adolf, R.O. e Gulley, R.M. (1994). Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochimica e Biophysica Acta*, vol, 1213(3), pp. 277-288.

Fabry, Z., et al. (2008). Sensing the microenvironment of the central nervous system: immune cells in the central nervous system and their pharmacological manipulation. *Current Opinion of Pharmacology*, vol. 8, pp. 496–507.

Finnegan, Y.E., et al. (2003). Plant and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 77, pp. 783–795.

Gerster, H. (1998). Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *International Journal Vitamin Nutrition Research*, vol. 68, pp. 159–173.

GISSI investigators (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, vol. 354, pp. 447–455.

Goldberg, R.J. e Katz, J. (2007). A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*, vol. 129, pp. 210–23.

Goldmann, B.U., et al. (2009). Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction. *Biology and Medicine*, vol. 47, pp. 79–83.

Gronert, K. (2008). Lipid autacoids in inflammation and injury responses: a matter of privilege. *Molecular Interventions*, vol. 8, pp. 28–35.

Gronert, K., et al. (2005). A role for the mouse 12/15-lipoxygenase pathway in promoting epithelial wound healing and host defense. *Journal of Biology and Chemistry*, vol. 280, pp. 15267–15278.

Gu, Z., et al., (2013). Polyunsaturated fatty acids affect the localization and signaling of PIP3/AKT in prostate cancer cells. *Carcinogenesis*, vol. 34(9), pp. 1968-75.

Hansson, A., et al. (1986). Activation of protein kinase C by lipoxin A and other eicosanoids. Intracellular action of oxygenation products of arachidonic acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 134, pp. 1215–1222.

Hansson, G., Robertson, A.K.L., e Soderberg-Naucler, C. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*, vol.1, pp.297–329.

Hao, S. e Baltimore, D. (2009). The stability of mRNA influences the temporal order of the induction of genes encoding inflammatory molecules. *Nature Immunology*, vol.10,pp. 281–288.

Hardman, J.G. e Limbird, L.E. (1996). As bases farmacológicas da terapêutica. Nona edição. GoodMan e Gilman, pp. 438-449.

Harris, W. e Schacky, C. (2004). The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease?. *Preventive Medicine*, vol. 39, pp. 212– 220.

Haslett, C. (1992). Resolution of acute inflammation and the role of apoptosis in the tissue fate of granulocytes. *Clinical Science*, vol. 83, pp. 639–648.

Haworth, O., et al. (2008). Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A(4) to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Natural Immunology*, vol. 9, pp. 873–879.

Hawthorne, A., et al. (1992). Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut*, vol. 33, pp. 922-28.

Hiroyuki, S., et al. (2010). Resolvins as regulators of the immune system. *The Scientific World Journal*, vol.10, pp. 818–831.

Hodge, W.G., et al. (2006). Efficacy of omega-3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration: a systematic review. *Ophthalmology*, vol. 113(7), pp. 1165-1172.

Hong, S., et al. (2003). Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, pp. 14677-14687.

Hooper, L., et al. (2006). Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *British Medical Journal*, vol. 332, pp. 752-755.

Jeffery, N.M., et al. (1996). Characterisation of lipoprotein composition in rats fed different dietary lipids and the effect of lipoproteins upon lymphocyte proliferation. *Journal of Nutrition Biochemistry*, vol.7, pp. 282-292.

Jensen, R.G. (1999). Lipids in human milk. *Lipids*, vol. 34(12), pp. 1243-71.

Jump, D.B. (2001). The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, pp. 8755-8758.

Katoh, T., et al. (1992). Renal hemodynamic actions of lipoxins in rats: a comparative physiological study. *American Journal of Physiology*, vol. 263, pp. F436–442.

Kelley, D.S. (2001). Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition*, vol. 17, pp. 669-673.

Kieran, N.E., et al. (2003). Modification of the transcriptomic response to renal ischemia/reperfusion injury by lipoxin analog. *Kidney International*, vol. 64, pp. 480–492.

Kohli, P. e Levy, B.D. (2009). Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *British Journal of Pharmacology*, vol. 158, pp. 960-971.

Kolaczowska, E. (2002). Shedding light on vascular permeability during peritonitis: role of mast cell histamine versus macrophage cysteinyl leukotrienes. *Inflammation Research*, vol. 51, pp. 519–521.

Kolaczowska, E., et al. (2009). Inflammatory macrophages, and not only neutrophils, die by apoptosis during acute peritonitis. *Immunobiology*, vol. 215(6), pp. 492-504.

Kota, B.P., Huang, T.H. e Roufogalis, B.D. (2005). An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacological Research*, vol. 51, pp. 85–94.

Kremer, J., et al. (1995). Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheumoid*, vol. 38 (8), pp. 1107-14.

Kris-Etherton, P., Hecker, M. e Binkoski, K.D. (2004). Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutrition Review*, vol.62, pp. 414–426.

Kris-Etherton, P.M., et al. (2000). Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 71(1 Suppl), pp. 179S-188.

Krishnamoorthy, S. e Honn, K.V. (2008). Eicosanoids in tumor progression and metastasis. *Subcellular Biochemistry*, vol.49, pp.145–168.

Kumar, A., et al. (2004). Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *Journal of Molecular Medicine*, vol. 82, pp. 434-448.

Larsson, S.C., et al. (2004). Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 79, pp. 935–945.

Lawrence, T. e Gilroy, D.W. (2007). Chronic inflammation: a failure of resolution? *International Journal of Experimental Pathology*, vol. 88, pp. 85–94.

Lee, J.Y., et al. (2001). Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *Journal Biological Chemistry*, vol. 276, pp. 16683–16689.

Levy, B.D., et al. (2007). Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyper-responsiveness. *Journal of Immunology*, vol. 178, pp. 496–502.

Lewis, R. A., Austen, K.F. e Soberman, R.J. (1990). Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *The New England Journal of Medicine*, vol. 323, pp. 646-655.

Liou, Y.A., et al. (2007). Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. *Journal of Nutrition*, vol. 137, pp. 945–952.

Lo, C.J., et al. (2000). Fish oil modulates macrophage P44/P42 mitogen-activated protein kinase activity induced by lipopolysaccharide. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 24, pp. 159-163.

Maderna, P., et al. (2000). Influence of lipoxin A(4) and other lipoxygenase-derived eicosanoids on tissue factor expression. *American Journal of Physiology- Cell Physiology*, vol. 279, pp. C945–953.

Mahoney, E.,M., Khoo, J.,C. e Steinberg, D. (1982). Lipoprotein lipase secretion by human monocytes and rabbit alveolar macrophages in culture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 79, pp. 1639-1642.

Mantzioris, E., et al. (1994). Dietary substitution with an alpha-linolenic acid rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 59, pp. 1304–1309.

Marcheselli, V.L., et al. (2003). Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and proinflammatory gene expression. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, pp. 43807- 43817.

Martin, C. A., et al. (2006). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: importance and occurrence in foods. *Revista de Nutrição*, vol. 19(6), pp. 761-770.

Masters, C. (1996). n-3 Fatty acids and the peroxisome. *Molecular Cell Biochemistry*, vol. 165(2), pp. 83-93.

Matthay, M.A., Uchida, T. e Fang, X. (2002). Clinical acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, vol.4, pp. 139–149.

Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, vol. 454, pp. 428–435.

Meydani, S.N., et al. (1991). Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *Journal of Nutrition*, vol. 121, pp. 547-555.

Miles, E.A. e Calder, P.C. (1998). Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proceeds of the Nutrition Society*, vol. 57, pp. 277-292.

Mickleborough, T.D., et al. (2006). Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest Journal*, vol. 129, pp. 39-49.

Mourek, J. e Mourek, J. Jr. (2011). Developmentally dependent and different roles of fatty acids omega-6 and omega-3. *Prague Medical Report*, vol. 112(2), pp. 81-92.

Mukherjee, P. K., et al. (2004). Neuroprotectin D1: A docosaehaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Science*, vol. 101(22), pp. 8491–8496.

Nagakura, T., et al. (2000). Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *European Respiratory Journal*, vol.16, pp. 861–865.

Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, vol. 420, pp. 846–852.

Nelson, L. e Cox, M. (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry*; W. H. Freeman and Company (4^a edição), pp. 343-363; 631-637.

Nimmo, A.J. e Vink, R. (2009). Recent patents in CNS drug discovery: the management of inflammation in the central nervous system. *CNS Drug Discovery*, vol.4, pp. 86–95.

Nordic Council of Ministers. (1996). Nordic nutrition recommendations. *Scandinavian Journal of Nutrition*, vol. 40, pp. 161-165.

Novak, T.E., et al. (2003). NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *American Journal of Physiology*, vol.284, pp. L84–L89.

Ogawa, S., et al. (2009). Total synthesis and bioactivity of Resolvin E2. *Organic Letters*, vol. 16, pp. 3602-3605.

Oh, S.F., et al. (2011). Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 121 (2), pp. 565-581.

Pereira, C., Li, D. e Sinclair, A.J. (2001). The alpha-linolenic acid content of green vegetables commonly available in Australia. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, vol. 71(4), pp. 223-228.

Perkins, N.D. (2007). Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and I κ K function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol.8, pp. 49-62.

Plytycz, B. e Seljelid, R. (2003). From inflammation to sickness: historical perspective. *Archivum Immunologiae et Theapia Exerimentalis (Warsz)*, vol. 51, pp. 105–109.

Pullar, J.M., Vissers, M.C. e Winterbourn, C.C. (2000). Living with a killer: the effects of hypochlorous acid on mammalian cells. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, vol.50, pp. 259–266.

Qiu, F.H., et al. (2001). Aspirin-triggered lipoxin A4 and lipoxin A4 up-regulate transcriptional corepressor NAB1 in human neutrophils. *FASEB Journal*, vol. 15, pp. 2736–2738.

Qui, X., Hong, H.P. e Mackenzie, S.L. (2001). Identification of a Δ^4 fatty acid desaturase from *Thraustochytrium* sp. involved in biosynthesis of docosahexaenoic acid by heterologous expression in *Saccharomyces cerevisiae* and *Brassica juncea*. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276(34), pp. 38115-38120.

Rainsford, K.D. (2007). Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcellular Biochemistry*, vol. 42, pp. 3–27.

Robinson, J.G. e Stone, N.J. (2006). Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *American Journal of Cardiology*, vol. 98, pp:39–49.

Roche, H.M. (1999). Unsaturated fatty acids. *Proceedings of Nutrition Society*, vol. 58, pp. 397-401.

Rose, D.P. e Connolly, J.M. (1999). Omega fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacology Therapy*, vol. 83, pp. 217-244.

Salem, N.Jr., et al. (1996). Arachidonic and docosahexaenoic acids are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 93, pp. 49-54.

Sant'Ana, L., S. (2004). Mecanismos bioquímicos envolvidos na digestão, absorção e metabolismo dos ácidos graxos ômega. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, vol. 17(4), pp. 211-216.

Seki, H., et al. (2010). Resolvins as regulators of the immune system. *The Scientific World Journal*, vol. 10, pp. 818-831.

Seki, H., Tani, Y. e Arita, M. (2009). Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, vol. 89, pp.126-130.

Serhan, C.N., et al. (2007). Resolution of inflammation: state of art, definitions and terms. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, vol. 21, pp. 325-332.

Serhan, C.N., et al. (2000). Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory activities generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 192(8), pp. 1197-1294.

Serhan, C.N., et al. (2011). Novel proresolving aspirin-triggered DHA pathway. *Chemistry and Biology*, vol. 18(8), pp. 976-987.

Serhan, C.N., et al. (2002). Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 196, pp. 1025-1037.

Serhan, C.N. e Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Natural Immunology*, vol. 6, pp. 1191–1197.

Serhan, C.N., et al. (2009). Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 206, pp.15–23.

Sewell, G.W., Marks, D.J. e Segal, A.W. (2009). The immunopathogenesis of Crohn's disease: a three-stage model. *Current Opinion in Immunology*, vol. 21, pp. 506–513.

Shoda, R., et al (1996). Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *American Journal Clinical Nutrition*, vol. 63, pp. 741-745.

Simonian, N.A. e Coyle, J.T. (1996). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 36(1), pp. 83-106.

Simopoulos, A.P. (1999). Essential fatty acids in health and chronic disease. *American Journal Clinical Nutrition*, vol.70, pp: 560s-569s.

Simopoulos, A.P. (2002). Omega-3 fatty acids in wild plants, nuts and seeds. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, vol. 11(6), pp.S163-173.

Simopoulos, A.P. (2003). Importance of the ratio of omega-6/ omega-3 essential fatty acids: evolutionary aspects. *World Review of Nutrition and Dietetics*, vol. 92, pp.1–22.

Simopoulos, A.P. (2004). Omega-6/Omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food Reviews International*, vol. 20(1), pp. 77-90.

Simopoulos, A.P. (2010). Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease. *Experimental Biology and Medicine*, vol. 235, pp. 785-95.

Sperling, R.I., et al. (1993). Dietary ómega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 91, pp. 651-960.

Sprecher, H. (2000). Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1486, pp. 219-231.

Stephensen, C. (2004). Fish oil and inflammatory disease: is asthma the next target for the n-3 Fatty Acids Supplements? *Nutrition Reviews*, vol.62, pp. 486-89.

Sugita, S. (2009). Role of ocular pigment epithelial cells in immune privilege. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis (Warsz)*, vol. 57, pp. 263–268.

Sun, Y.,P., et al. (2007). Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer: stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 282, pp. 9323-9334.

Thies, F., et al. (2003). Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet*, vol. 361, pp. 477-485.

Tilley, S.L., Coffman, T.M. e Koller, B.H. (2001). Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *Journal of Clinical Investigation*, vol.108, pp.15-23.

Tjonahen, E., et al. (2006). Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolving E series biosynthesis. *Chemistry and Biology*, vol. 13, pp. 1193-1202.

Tsukamoto, T., Chanthaphavong, R.S. e Pape, H.C. (2009). Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury* vol.41(1), pp. 21–26.

Uller, L., Persson, C.G. e Erjefalt, J.S. (2006). Resolution of airway disease: removal of inflammatory cells through apoptosis, egression or both? *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 27, pp. 461–466.

Vaisman, N., et al. (2008). Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 87, pp.1170-1180.

Van den Berghe, et al. (2003). A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 544, pp. 181-196.

Van Dyke, T.E. e Serhan, C.N. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Dental Research*, vol. 82, pp. 82–90.

Vane, J.R., et al. (1998) .Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual Reviewof Pharmacology and Toxicology*, vol. 38, pp. 97-120.

Von Schacky, C., et al. (1993). N-3 fatty acids and cysteinyl-leukotriene formation in humans in vitro, ex vivo and in vivo. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, vol. 121, pp. 302–309.

Wall, R. et al. (2010). Fatty Acids from fish: The anti-inflammatory potential of long chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews*, vol. 68(5), pp. 280-289.

Wallace, F.A., Miles, E.A. e Calder, P.C. (2003). Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *British Journal Nutrition*, vol. 89, pp. 679–689.

Wallace, J.M. (2002). Nutritional and botanical modulation of the inflammatory cascade-eicosanoids, cyclooxygenases, and lipoxygenases-as an adjunct in cancer therapy. *Integrated Cancer Therapies*, vol.1, pp.7–37.

Wang, C., et al. (2006). n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol.84, pp. 5–17.

Ward, P.A. (1991). Mechanisms of endothelial cell killing by H₂O₂ or products of activated neutrophils. *American Journal of Medicine*, vol. 91, pp. 89S–94S.

Weiss, S.J. (1989). Tissue destruction by neutrophils. *The New England Journal of Medicine*, vol.320, pp. 365–376.

White, B. (2009). Dietary Fatty acids. *American Family Physician*, vol. 89(4), pp. 345-350,372.

Wijendran, V. e Hayes, K.C. (2004). Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annual Review of Nutrition*, vol. 24, pp. 597–615.

Wills-Karp, M. (2007). Complement activation pathways: a bridge between innate and adaptive immune responses in asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol.4, pp. 247–251.

World Health Organization. (1995). Joint Consultation: fats and oils in human nutrition. *Nutrition Review*, vol.53, pp. 202-205.

Xia, S., et al. (2006). Melanoma growth is reduced in fat-1 transgenic mice: impact of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Science*, vol. 103(33), pp. 12499–12504.

Yaqoob, P. (2009). The nutritional significance of lipid rafts. *Annual Review of Nutrition*, vol. 29, pp. 257-282.

Yehuda, S., et al. (2002). The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiology of Aging*, vol. 23(5), pp. 843-853.

Youdim, K.A., Martin, A. e Joseph, J.A. (2000). Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *International Journal Developmental Neuroscience*, vol. 18(4/5), pp. 383-399.

Zheng, J., et al. (2013). Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *British Journal of Medicine*, vol. 346.