

omega - 6 fatty acids in atopic dermatitis: a possible treatment?

Ana Paula B. M. Castro¹, Mário Cezar Pires², Célia M. S. Gomes³, Antonio Carlos Pastorino⁴, Cristina M. A. Jacob⁵, Anete S. Grumach⁶

1 – Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médica Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança – HCFMU-SP; 2 – Médico Dermatologista, Doutor em Clínica Médica – Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Municipal; 3 – Farmacêutica e Bioquímica do Laboratório do Instituto da Criança – HCFMUSP; 4 – Mestre em Pediatria, Médico Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança HCFMUSP; 5 – Mestre e Doutora em Pediatria, Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança – HCFMUSP; 6 – Mestre e Doutora em Pediatria e Médica Pesquisadora do Laboratório de Investição Médica (LIM/56) da FMUSP. Médica Imunologista da Faculdade de Medicina do ABC.

Resumo

Objetivos: Avaliar os níveis plasmáticos basais de ácido gama-linolênico (ômega-6) em crianças com dermatite atópica (DA) e detectar as alterações clínico-laboratoriais destes pacientes após a administração via oral deste ácido.

Método e material: Os níveis basais de ácido lino-leico, gama-linolênico e araquidônico foram avaliados pela técnica de cromatografia gasosa em 22 crianças com dermatite atópica (8M:14F) entre três e 15 anos de idade (média:7,4; mediana:7,5) e os valores com-parados a um grupo controle (n+10). Do grupo de 22 crianças, três foram excluídas e as 19 restantes divididas e em dois grupos: 13 receberam ácido gama-lino-lênico (220 mg óleo de borage), por via oral, durante doze semanas, as outras seis receberam placebo nas mesmas condições, sendo comparadas as alterações clínico-laboratoriais.

Resultados: Os níveis basais de ácidos graxos avaliados nas crianças com DA não mostraram diferenças significativas quando comparados a um grupo contro-le. A administração de ácido gama-linolênico mostrou melhora significativa da asteatose, sem alteração dos demais parâmetros clínicos. Não foi detectada alteração plasmática dos níveis de ácidos graxos após a administração do óleo de borage. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos colaterais relacionados à terapêutica.

Conclusões: A utilização de ácido gama-linolênico no tratamento da DA pode levar à melhora da xerose cutânea, sem incorrer em efeitos colaterais. A monitorização dos níveis plasmáticos de ácido gama-linolênico não apresentou variações significativas após esta terapêutica.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(1):16-25 dermatite atópica, ácidos graxos, ácido linoleico, ácido linolênico.

Abstract

Objectives: The authors evaluated plasma gamma-linolenic acid levels (omega-6) in children with atopic dermatitis and observed the clinical and laboratorial variations after the administration of this acid.

Method and material: Plasma linoleic, gamma-linolenic and arachidonic acid levels were evaluated with gas chromatography in 22 children with atopic dermatitis (8M:14F), between 3 and 15 years of age (average:7.4, median 7.5) and the results were compared to a control group (n=10). In the group of 22 children, 3 were excluded and 19 ones divided in two groups: 13 of these children received gamma-linolenic acid (220 mg borage oil), orally, during 12 weeks and six received placebo and clinical and laboratory variations were compared.

Results: Fatty acid plasma levels didn't show significant variation when compared to a control group. The intake of gamma-linolenic acid shows a significant improvement of asteatosis, without additional clinical variation. Alterations of plasmatic levels of gamma-linolenic acid were not detected after borage oil administration. No patients presented side effects related to therapy.

Conclusion: The use of gamma-linolenic acid for atopic dermatitis' treatment could lead to an improvement of cutaneous xerosis, without side effects. Monitoring of plasma levels of gamma-linolenic acid didn't show significant variation after therapy.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(1):16-25 atopic dermatitis, fatty acids, linoleic acid, linolenic acid.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é a doença dermatológica crônica mais prevalente na população pediátrica, acometendo cerca de 10% de crianças¹. Muitos estudos têm sido desenvolvidos para a elucidação das alterações que ocorrem na DA, parte deles envolvem o estudo dos ácidos graxos essenciais (AGE)²⁻⁷. O estudo da composição dos ácidos graxos (AG) na pele dos pacientes com DA abre perspectivas quanto à sua suplementação neste grupo de indivíduos, visando sua melhora clínica.

Descritos inicialmente por George e Mildred Burr em 1929, os ácidos graxos essenciais (AGE): linoleico, o α -linolênico e o ácido araquidônico devem ser ingeridos para que sejam incorporados ao organismo². Na pele, são importantes na manutenção da integridade da epiderme e no transporte de água distribuindo-se em membranas bilamelares. A redução das concentrações de colesterol, ceramidas ou AGE, facilitam a perda da continuidade cutânea⁸.

A metabolização dos ácidos graxos no organismo ocorre através de duas vias: a denominada ômega-6 (ω -6) derivada do ácido cis-linoleico e a ω -3 derivada do ácido α -linolênico. Neste processo o alongamento dos ácidos graxos ocorre mais rapidamente, enquanto que sua dessaturação caracteriza-se como a etapa limitante^{9,10}. Dentre as dessaturases, a enzima Δ -6 dessaturase é a mais importante em humanos e sua atividade encontra-se aumentada em dietas restritas em calorias ou hiperprotéicas e inibida na presença de gorduras saturadas, de álcool e no processo de envelhecimento¹¹.

A principal fonte de AGE são os vegetais, exceção feita ao ácido araquidônico, presente em gorduras animais e frutos do mar. O ácido linoleico é encontrado em óleo de girassol, milho, soja e primula e em pequenas quantidades nos óleos de oliva, amendoim e peixe. O ácido γ -linolênico está presente em sementes de plantas (primula e borage) e em pequenas quantidades no leite materno (<1%). O ácido dihomogamalinolênico é encontrado no leite materno e em vísceras como rins e fígado^{9,10}.

Desde a década de 40, Hansen, pediatra, observou a semelhança entre as características clínicas dos pacientes com DA quando comparados a pacientes com alterações primárias dos AGE, demonstrando diminuição dos níveis plasmáticos de ácidos graxos insaturados em crianças com DA¹². Posteriormente, a partir da década de 80, diversos autores apontaram a enzima Δ -6 dessaturase como responsável por estas alterações, levando a aumento das concentrações plasmáticas de ácido linoleico e diminuição do γ -linolênico¹³⁻¹⁵. Alterações nos ácidos graxos, também foram observadas na composição do leite das mães de crianças que desenvolveram precocemente as manifestações clínicas de DA¹⁶.

Correlacionando estas alterações ao processo inflamatório que ocorre na DA, Melnick *et al* observaram que a redução do ácido γ -linolênico pode diminuir a síntese de prostaglandinas (PG) com efeito antiinflamatório, principalmente a PG-E₁, obtendo, como consequência, o aumento da síntese de imunoglobulina E (IgE)¹⁷. Outros autores correlacionaram os níveis de IgE em cordão umbilical com as concentrações de ácido γ -linolênico, mostrando maior tendência à atopia em indivíduos com baixos níveis deste ácido.

Embora as evidências do defeito da Δ -6 dessaturase não tenham sido demonstradas por todos os autores, a ideia de suplementação de ácidos graxos por via oral, como tratamento da DA, começou a ser utilizada, com algum sucesso, já na década de 40¹². Na década de 80, a comercialização de novas fontes de ácido γ -linolênico, como o óleo de primula e borage e o desenvolvimento da técnica de separação de lipídeos através da cromatografia gasosa, estimularam novas pesquisas para avaliação do perfil dos AGE em várias doenças, incluindo a DA^{9,10}.

Considerando-se o papel dos ácidos graxos na fisiopatologia da DA, a perspectiva de sua suplementação nestes pacientes e a escassez de efeitos colaterais, o presente estudo propôs-se a determinar os níveis basais de ácidos graxos essenciais em pacientes com DA e avaliar a evolução clínico-laboratorial destes pacientes após a utilização de terapêutica com ácidos graxos essenciais.

Métodos

O estudo foi realizado na Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual, no período de agosto de 1995 a dezembro de 1997.

Para a avaliação dos níveis basais de ácidos graxos foram incluídos 22 pacientes entre três a 15 anos de idade com DA, segundo os critérios de Hanifin e Rajka¹⁹, que incluem distribuição característica das lesões, caráter crônico da doença, antecedentes pessoais e familiares de atopia. Os valores basais obtidos foram comparados aos de um grupo controle composto por doze crianças sem doenças alérgicas ou quaisquer outras enfermidades de caráter crônico, com idade entre três e 14 anos. Para a análise destes resultados foram considerados dois grupos:

- Grupo 1: 22 pacientes com DA (8M:14F; média = 7,4a, mediana = 7,5a)
- Grupo 2: 12 crianças sem doenças alérgicas (12M, média = 6,2a, mediana = 5,8a)

Em segunda etapa foram excluídos três pacientes com DA grave e os 19 pacientes restantes com DA leve ou moderada (critérios de Rajka e Lan-geland)²⁰, responderam a entrevista orientada por um protocolo clínico e epidemiológico, que incluiu aspectos da identificação do paciente, caracterização da doença, recordatório alimentar da última semana e antecedentes pessoais e familiares. Os pacientes foram submetidos à análise clínica inicial e durante a evolução do estudo, realizada sempre pelo mesmo examinador, com reavaliação a cada três semanas.

Para a avaliação clínica, adotou-se a metodologia utilizada por Berth-Jones²¹, que subdividiu a superfície corpórea dos pacientes em oito regiões: face, pescoço, abdome, costas, mãos e pulsos, fossa antecubital, fossa poplíteica e pés. Cada uma destas regiões recebeu uma pontuação para os seguintes quesitos: eritema, asteatose (pele xerótica), escoriações, e liquenificação. A graduação adotada foi: zero – ausência de lesão; cinco – lesão leve; dez – moderada e 15 – lesão grave e foi aplicada a cada consulta. Outros critérios também foram avaliados: impressão do paciente, necessidade de medicação adjuvante (corticosteróides tópicos e anti-histamínicos) e efeitos adversos.

Os pacientes foram orientados a suspender qualquer medicação destinada ao tratamento da DA, excetuando-se os hidratantes tópicos. Caso houvesse necessidade da introdução de medicamentos seria respeitada a seguinte ordem: em primeiro lugar, anti-histamínicos e posteriormente, corticosteróides tópicos de baixa potência. Nos casos moderados, em que a remoção completa deste tratamento seria impossível, foi registrada a diminuição ou aumento de medicação, segundo evolução clínica.

A distribuição dos pacientes respeitou os seguintes parâmetros: sete pacientes receberam ácido gama-linolênico em estudo aberto, os doze pacientes restantes participaram de estudo duplo-cego placebo controlado onde seis receberam placebo e seis receberam ácido gama-linolênico. A medicação ou o placebo foram administrados aos pacientes durante doze semanas. Para que o pareamento entre estes pacientes fosse possível, todos os pacientes foram submetidos à avaliação estatística (teste t Student) com relação à idade, sexo e gravidade do quadro, mostrando-se semelhantes. Para a análise destes resultados os pacientes constituíram dois grupos:

- Grupo A: Pacientes com DA que receberam óleo de borage (13 pacientes)
- Grupo B: Pacientes com DA que receberam placebo (seis pacientes)

A fonte de ácido gama-linolênico utilizada foi o óleo de borage, extraído das sementes do *Borago officinalis*, contendo aproximadamente 24% de ácido gama-linolênico e 35% de ácido linoleico. Os pacientes receberam duas cápsulas diárias contendo 500mg de óleo de borage (220mg de ácido gama-linolênico). Uma amostra destas cápsulas foi avaliada através de cromatografia gasosa no Instituto Adolfo Lutz, para confirmação do conteúdo esperado. A concentração de ácido gama-linolênico obtida foi de 22%.

Como placebo foi utilizada solução composta exclusivamente de ácidos graxos de cadeia média e foram encapsulados em material gelatinoso isento de gordura, à semelhança das cápsulas que continham o óleo de borage. Foi enviado um modelo das cápsulas a serem obtidas, tornando o invólucro do placebo, idêntico ao medicamento. O controle da ingestão do óleo de borage e do placebo foi feito pela contagem de cápsulas restantes trazidas pelos pacientes ao longo dos retornos.

Os ácidos graxos foram avaliados por cromatografia gasosa em plasma, segundo técnica modificada de Lepage²². Através desta técnica, os lípidos da amostra são esterificados e metilados por reações bioquímicas e posteriormente inseridos no cromatógrafo, juntamente com padrões conhecidos destes mesmos ácidos. Neste estudo foram avaliados os seguintes

padrões: ácido láurico C12:0, ácido mirístico C14:0, ácido palmítico C16:0, ácido palmitoleico C16:1, ácido esteárico C18:0, ácido oléico C18:1, ácido linoleico C18:2, ácido alfa-linolênico C18:3 (n-3), ácido gama-li-nolênico C18:3 (n-6), ácido araquídico C20:0, ácido araquidônico C20:4.

Foram avaliados os níveis séricos de colesterol e triglicérides antes e após o tratamento com ácidos graxos essenciais, por método enzimático e leitura em absorbância²³.

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP e do Instituto da Criança. Todos os responsáveis pelos pacientes apresentaram consentimento escrito e informado à sua participação, após esclarecimento sobre a finalidade do projeto.

Para análise dos dados clínicos e laboratoriais foram aplicados: o teste t de *Student*, para utilização no pareamento de todos os pacientes com dermatite atópica e na comparação dos grupos 1 e 2. O teste de Wilcoxon foi aplicado na análise evolutiva dos sinais e sintomas clínicos apresentados pelos pacientes que receberam óleo de borage ou placebo (grupo A e B).

Para a análise dos níveis plasmáticos dos ácidos graxos dos grupos A e B de pacientes, no início e no término do estudo, foi utilizada a análise de medidas repetidas (ANOVA), testando-se as seguintes hipóteses:

- H_{01} : os perfis e médias são paralelos, ou seja, as concentrações plasmáticas dos ácidos graxos apresentam o mesmo comportamento no momento pré e no momento pós, nos grupos A e B.
- H_{02} : os dois perfis de média são coincidentes, ou seja, as concentrações plasmáticas dos ácidos graxos são estatisticamente iguais, tanto no momento pré como no momento pós, nos grupos A e B.
- H_{03} : não existe efeito do fator condição, ou seja, não houve alterações nas concentrações plasmáticas ao longo do estudo, nos grupos A e B.

O nível de significância adotado em todas as análises foi de 0,05²⁴.

Os dados foram processados no programa SPSS for Windows Release 6.0 – SPSSInc 1989-1993.

Resultados

Os níveis basais dos ácidos linoleico, gama-li-nolênico e araquidônico dos dois grupos (grupo 1 e grupo 2) não mostraram variações significativas ($p > 0.05$) tabela 1.

A administração do óleo de borage e do placebo transcorreu sem intercorrências, exceto por um paciente do grupo placebo que abandonou o estudo referindo piora da pele. Não houve problemas quanto a aceitação e ingestão das cápsulas e não foram descritos sintomas gastrointestinais. Nenhum dos pacientes apresentou alterações nos níveis de colesterol total e frações, após a administração do óleo de borage ou do placebo.

A impressão dos pacientes em relação às manifestações clínicas revelou melhora em 8/13 pacientes do grupo A (tratamento), sem relato de piora. No grupo B (placebo) dois pacientes referiram piora e um deles abandonou o estudo. Três pacientes referiram melhora e um negou qualquer alteração.

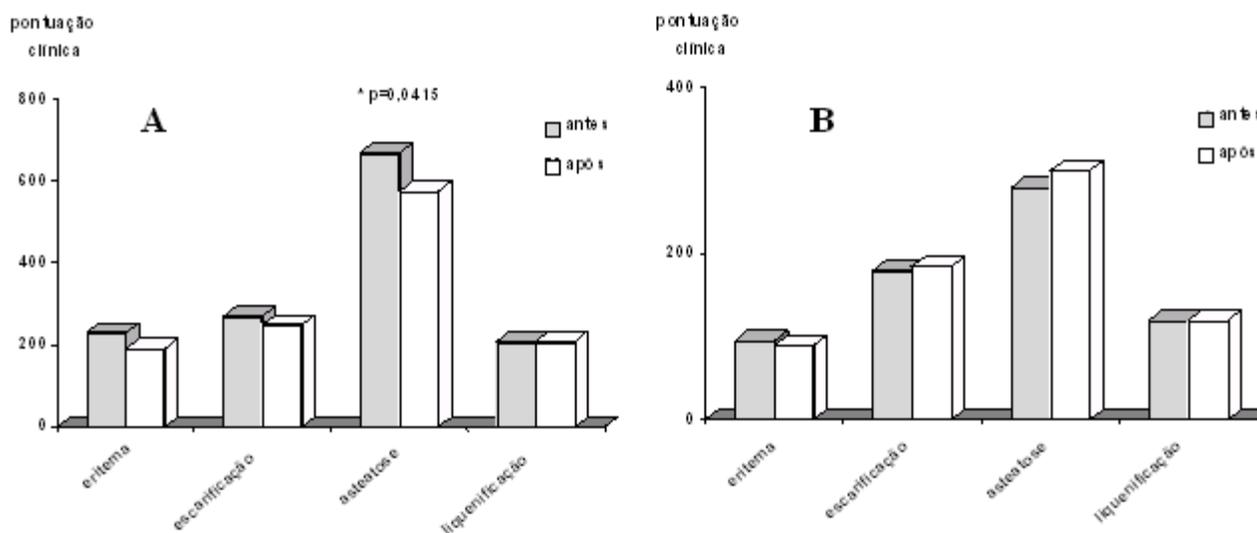
Tabela 1 – Comparação das médias dos níveis plasmáticos de ácidos graxos essenciais e seus metabólitos (%) entre os pacientes com dermatite atópica (grupo 1) e o grupo controle (grupo 2).

| Ácidos | grupo 1 | grupo 2 | Teste t de student (p) |
|--------------|---------|---------|------------------------|
| Linoleico | 29,74 | 27,95 | 0,46 |
| g-linolênico | 0,29 | 0,315 | 0,87 |
| Araquidônico | 3,46 | 4,945 | 0,087 |

A impressão clínica, referida pelo médico observador, foi de melhora em seis pacientes do grupo A e dois do grupo B, embora não tenha havido variação na escala de gravidade segundo os critérios de Rajka e Langeland²⁰. A medicação ad-juvante pôde ser reduzida em seis pacientes do grupo A e em três pacientes do grupo B. Não houve redução da área acometida em nenhum dos dois grupos.

Analisando-se de maneira mais objetiva as alterações ocorridas nos dois grupos, pela metodologia proposta por Berth Jones²¹, a área total de pele acometida pelos pacientes foi avaliada segundo a gravidade e atribuída uma pontuação. Observou-se variação significativa no sinal clínico de asteatose, no grupo de pacientes que recebeu óleo de borage (A). O eritema, as escarificações e a liquenificação não se alteraram com a aplicação do óleo ou do placebo, como pode-se observar na figura 1.

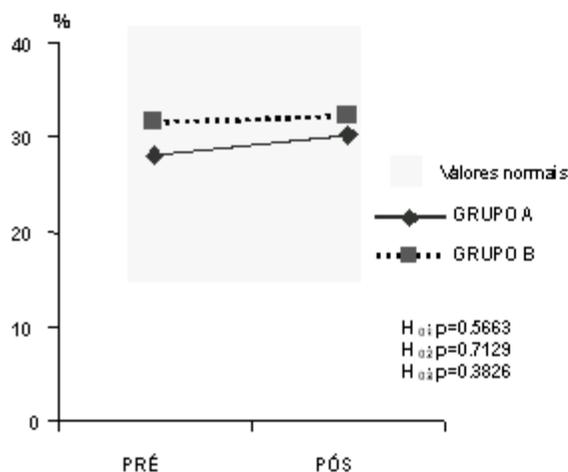
Figura 1 – Alterações clínicas constatadas nos pacientes portadores de dermatite atópica que receberam óleo de borage (A) ou placebo (B), segundo escore clínico de “Berth-Jones” modificado.



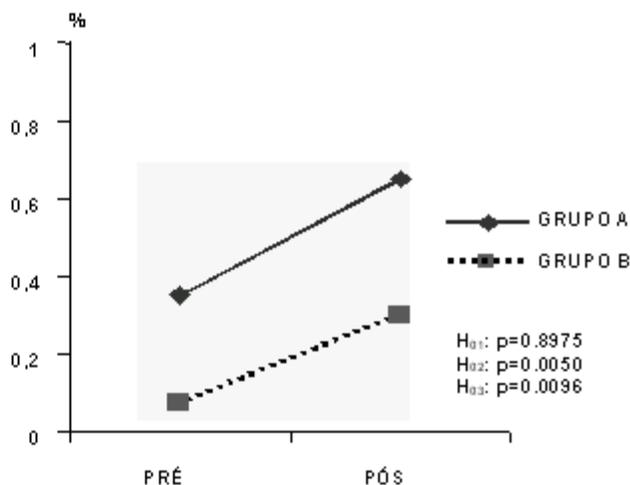
Os níveis plasmáticos dos ácidos linoleico, ga-ma-linolênico e araquidônico não apresentaram variações significativas no grupo que recebeu óleo de borage em relação ao grupo placebo e quando houve alterações, estas ocorreram em am-bos os grupos (H₀₂) (figura 2).

Figura 2 – Variações dos níveis séricos dos ácidos linoleico, gamalinolênico e araquidônico nos grupos A e B, no início e ao final de doze semanas.

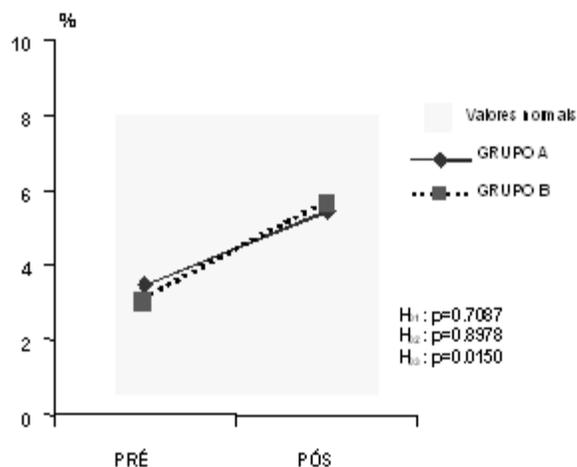
ÁCIDO LINOLEICO



ÁCIDO GAMALINOLÊNICO



ÁCIDO ARAQUIDÔNICO



Discussão

Embora a relação entre DA e AGE não esteja totalmente elucidada, inúmeros autores, espelha-dos nos estudos iniciais de Hansen *et al*¹², propu-seram sua suplementação, especialmente o ácido gama-linolênico, nos pacientes com eczema atópico^{13,26,29}. Esta busca por novas terapêuticas ad-vem da insatisfação com o arsenal medicamento-so atual, principalmente na faixa etária pediátrica e nos pacientes com DA leve e moderada³³. A possibilidade de um trata-mento isento de efeitos colaterais, embasado em alterações fisiopatológi-cas estimulou muitos autores a novas pesquisas, incluindo o presente relato^{4,18,25-30}.

A avaliação dos níveis basais de ácidos graxos foi muito importante para que se tentasse estabe-lecer um perfil destes em crianças com eczema atópico, considerando-se que há poucos relatos em literatura que envolvam pacientes pediátricos. A ausência de variação significativa entre os gru-pos de crianças normais e os pacien-tes com DA pode estar relacionada às características deste grupo, composto por pacien-tes com DA leve ou moderada em sua maioria, podendo não apresen-tar alterações tão marcantes nos ácidos graxos. A grande variabilidade dos dados apresentados entre os pacien-tes com DA pode indicar a existência de subgrupos de pacien-tes com diferentes padrões de metaboliza-ção dos ácidos graxos.

É importante ressaltar que os resultados da aná-lise de ácidos graxos podem ser expressos em va-lores absolutos (mg/dl) ou

percentuais. Ambas as medidas foram consideradas, optando-se pela análise de valores percentuais, pois apresenta menor variabilidade e permite a comparação com outros relatos que tenham adotado o mesmo perfil de ácidos graxos. Ainda assim, estes valores percentuais apresentaram grande amplitude, sugerindo haver, mesmo entre crianças normais, uma variação nas concentrações plasmáticas de ácidos graxos.

A administração do ácido gamalinolênico foi feita através de cápsulas gelatinosas ingeridas intactas pelo paciente evitando-se as perdas, diferentemente da técnica adotada por Hederos e Berg, que preconizavam a ruptura das mesmas em determinados casos³¹. A escolha do óleo de borage, que apresenta elevadas concentrações de ácido gama-linolênico, permitiu ingestão de menor número de cápsulas, o que facilitou a adesão ao tratamento, pois apenas um paciente abandonou o estudo. A dose foi calculada a partir dos diversos relatos em literatura que apresentam grande variabilidade quanto a quantidades e ao tempo de tratamento^{4,7,18,25-32}.

A avaliação da eficácia do tratamento instituído representa um grande desafio para todos que tratam de pacientes com DA. Aspectos gerais dos pacientes, como impressão clínica, redução da necessidade de medicamentos, alteração dos critérios de gravidade e impressão do médico, mostraram-se imprecisos para uma correta percepção do sucesso terapêutico^{21,26}.

Bamford *et al* foram os primeiros autores a utilizar escores clínicos para a avaliação de seus pacientes²⁷. Schalin-Karrila *et al*⁴, em 1987, e posteriormente Berth Jones e Graham-Brown²¹, realizaram a análise clínica dos pacientes através de escores, que dividem o corpo do paciente em determinadas áreas e nestas áreas, os autores atribuíram uma pontuação a cada tipo de lesão encontrada. Ainda que os escores representem uma evolução nos métodos de avaliação clínica, estes necessitam maior aprimoramento. Segundo Bamford *et al*, os critérios devem ser elaborados de tal forma que possam ser aplicados por diversos observadores, sem perder seu poder de avaliação estatística²⁷.

No presente estudo, a realização da análise do escore clínico mostrou melhora significativa na esteatose, à semelhança dos achados de Schalin-Karrila *et al* utilizando óleo de prímula em adultos com DA moderada e grave⁴. Os pacientes avaliados por Bjorneboe *et al*, também evoluíram com melhora após a administração do óleo de peixe²⁸. Hens *et al* avaliaram 160 pacientes com DA em um estudo multicêntrico, administrando óleo de borage ou placebo e os resultados foram muito semelhantes ao presente relato não se observando variação plasmática dos níveis de ácidos gamalinolênico ou dihomogamalinolênico, mas ressaltando que um subgrupo de pacientes com DA apresentou benefícios com o tratamento com óleo de borage.

A despeito dos diferentes métodos empregados nos diversos ensaios clínicos, esta variabilidade observada nos resultados é intrigante. Ao se avaliar os dados obtidos pelos autores, pode-se observar que mesmo nos trabalhos onde houve melhora clínica, incluindo-se o presente estudo, a análise mostra também melhora do grupo placebo, que pode ser tão significativa quanto no grupo tratado^{31,32}. Uma nova abordagem terapêutica, sempre estimula pais e pacientes, o que foi comprovado no presente estudo quando todos os envolvidos se mostraram estimulados e solícitos à realização do estudo. Em segundo lugar, a realização de retornos frequentes, com monitorização mais rigorosa da doença faz com que os pacientes sintam-se impelidos à maior adesão ao tratamento. Hederos e Berg atribuíram a melhora clínica em pacientes com DA, ao seguimento próximo do paciente e ao reforço das orientações gerais³¹.

A ausência de efeitos colaterais na administração de AGE foi outro ponto observado no presente estudo, pela monitorização clínica e análise dos níveis de colesterol, que não se alteram. Nenhum dos relatos de literatura descreveu efeitos colaterais graves decorrentes da administração de AGE, apenas relatando o aparecimento de náuseas²⁹. Bjorneboe *et al* avaliaram os efeitos colaterais da administração de ácidos graxos essenciais a pacientes adultos com DA e após a realização de uma série de exames laboratoriais, não observaram a existência de efeitos adversos com seu uso²⁸.

A análise dos níveis plasmáticos de ácidos graxos pode ser utilizada para auxiliar na interpretação dos achados clínicos^{4,14,31,32,34}. No presente estudo, a avaliação dos ácidos linolênico, gama-linolênico e ácido araquidônico no plasma, não apresentou variações significativas, quando comparados ao grupo placebo. Sua análise, em separado, não permitiu a monitorização dos pacientes após a administração de óleo de borage. Mesmo tendo recebido grandes quantidades de ácido gama-linolênico, os valores plasmáticos não se alteraram significativamente, como o que ocorreu em outros relatos^{14,31,32}.

Embora tenha havido uma uniformização na dieta dos participantes, sendo esta pobre em ácido gama-linolênico, a participação dos ácidos graxos ingeridos pode ter influenciado a análise dos dados. Segundo Horrobin, hábitos alimentares também podem influenciar a absorção e posterior composição dos ácidos graxos⁹. Dietas isentas de proteína animal que apresentam menor quantidade de ácido araquidônico, podem levar a um desvio de metabolização de ácidos graxos, aumen-

tando a formação de ácido dihomogamalinolênico levando ao maior número de síntese de prostaglandina E1. Apesar de relativamente impor-tante, em nenhum dos estudos relatados a questão dietética foi abordada como um fator de influên-cia na análise dos resultados, embora Jensen *et al*, em 1992, ressaltassem que dietas ricas em peixe pudessem levar à melhora clínica de crianças com DA³⁰. Novos estudos devem ser conduzidos para que se discuta qual a real interferência da dieta na absorção destes ácidos e de que maneira este pa-râmetro deve ser monitorizado em um ensaio clínico.

No presente estudo pôde-se observar melhora da pele xerótica nos pacientes que receberam óleo de borage, sem alterações dos níveis plasmáticos de ácidos graxos. Provavelmente, a presença de múltiplos fatores interferindo tanto na análise dos níveis de AGE, como na evolução da DA dificul-tem estas conclusões. Vale ressaltar que estes re-sultados são iniciais e estudos que envolvam maior número de casos serão necessários. Sua contribuição reside no fato de representar um en-saio preliminar no reconhecimento da relação en-tre DA e AGE.

O envolvimento dos ácidos graxos na fisiopato-logia das doenças alérgicas é um caminho a ser melhor explorado ampliando o conhecimento no desenvolvimento de alergia e acenando com no-vas perspectivas terapêuticas.

Referências bibliográficas

1. Leung D, Diaz LA, De Leo V, Soter NA. Allergic and immunologic skin disorders. JAMA. 1997; 278:1914-1923.
2. Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Kyte V, Jenkis K. Reduced levels of prostaglandin precu-rsor in the blood of atopic patients: defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. Prostagl Leuk Med. 1982;9:615-628.
3. Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. Essential fatty acids in the plasma of patients with atopic eczema. Br J Dermatol. 1984; 110:643-648.
4. Schalin-Karrila M, Mattila L, Jansen CT, Uotila P. Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospho-lipid fatty acids and circulating body prostaglan-dins. Br J Dermatol. 1987;117:11-19.
5. Niessen HP, Werrmann W, Kroll U, Kreysel HW. Influence of polyunsaturated fatty acids on the plasma phospholipids of atopic patients. Fat. Sc. Technol. 1988;90:268-271.
6. Burton JL. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. Lancet. 19891 (8628);27-31.
7. Schafer L, Kragballe K. Supplementation with evening primrose oil in atopic dermatitis effect on fatty acids in neutrophils and epidermis. Lipdis. 1991;26:557-560.
8. Machado L. Avaliação laboratorial nas alergias mediadas por IgE. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS. Alergia e imunologia em pediatria. São Paulo, Sarvier. 1992; p229-232.
9. Horrobin DF. Essential Fatty Acids: a Review. In: Horrobin DF: Clinical Uses of Essential Fatty Acids. 1982 Eden Press, p3-36.
10. Gunstone FD. Gamma-linolenic acid-occurrence and physical and chemical properties. Prog Lipids Res. 1992;31:141-161.
11. Weitz PW. Essential fatty acids and epidermal integrity. Arch Dermatol. 1987;123:1381-1384.
12. Hansen AE, Knott EM, Wiese HF, Shaperman E, McQuarrie. Eczema and Essential Fatty Acids. Am J Dis Child. 1947;73:1-17.
13. Horrobin DF. Fatty acid metabolism in delta health and disease: the role of dessaturase. Am J Clin Nutr. 1993;57:732-736.
14. Lindskov L, Holmer G. Polyunsaturated fatty acids in plasma, red blood cells and mononuclear cell phospholipids of patients with atopic dermati-tis. Allergy. 1992;47:517-521.
15. Leonhardt A, Krauss M, Gieler U, Schweer H, Happle R. In vivo formation of Prostaglandin E₁ and prostaglandin E₂ in atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1997;136:337-340.
16. Businco L, Loppi M, Morse NL, Nisini R, Wright S. Breast milk from mothers of children with new-ly developed atopic eczema has low levels of long chain polyunsaturated fatty acids. J Allergy Clin Immunol. 1993;91:1134-1139.
17. Melnik BC, Plewig G, Tshung T. Disturbances of essential fatty acids and prostaglandin E mediated immunoregulation in atopy. Prostaglandins, Leu-kotr Essent Fatty Acids (Scotland). 1991;42:125-130.
18. Strannegard IL, Svennerholm L, Strannegard O. Essential fatty acids in serum lecithin of children with atopic dermatitis and in umbilical cord serum in infants with high or low IgE levels. Int Arch Al-lergy Appl Immunol. 1987;82:422-423.
19. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of ato-pic dermatitis. Acta Dermat Venereal. 1980;92:44-47.
20. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venereol (Sto-ckh). 1989;144:13-14.
21. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Placebo- -controled trial of essential fatty acid supplemen-tation in atopic dermatitis. Lancet. 1993;341:1557-1560.

22. Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of lipids in one step reaction. *J Lipid Res.* 1986;27: 114-120.
23. Allains CC, Poon LS, Chan CS. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974;20:470-475.
24. Timm NH. *Multivariate Analysis with applications in education and psychology*, Brooks/Cole publishing Company, Monterrey, CA. 1975.
25. Lovell CR, Burton JL, Horrobin DF. Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. [Letter]. *Lancet.* 1981;1:8214-8278.
26. Wright S, Burton JL. Oral evening primrose seed oil improves atopic eczema. *Lancet.* 1982;2:1120-1122.
27. Bamford JTM, Gibson RW, Renier CM. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and linolenic acid). *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:959-965.
28. Bjorneboe A, Soyland E, Bjorneboe GA, Rajka G, Drevon CA. Effect of n-3 fatty acid supplement to patients with atopic dermatitis. *J Intern Med.* 1989;225:233-236.
29. Morse PS, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JCM, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Hold PJ, Jansen CT, Mattila L, Meigel W, Dettke TH, Wexler D, Guenther L, Bordon A, Patrizi A. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acids changes and clinical response. *Br J Dermatol.* 1989;121:75-90.
30. Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keefe CJ, Henderson RA, Bush VI, Siucaldeira ML. Possible alleviation of atopic eczema in a breast feed infant by maternal supplementation with a fish oil concentrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:474-475 (letter).
31. Hederos CA, Berg A. Epogam evening primrose oil in the treatment of atopic dermatitis and asthma. *Arch Dis Child.* 1996;75:494-497.
32. Borrek S, Hiedebrandt A, Foster J. Gamma linolenic acid rich borage seed oil capsules in children with atopic dermatitis. A placebo controlled double blind study. *Klin Paediatr.* 1997;209:11-104.
33. Einchenfield LF. Practical Insights on Managing Atopic Dermatitis. *Skin & Aging.* 1998;6:30-34,36.
34. Sakai K, Okuyama H, Shimazaki H, Katagiri M, Torii S, Matsushita T, Baba S. Fatty acid composition of plasma lipids in atopic dermatitis, asthma patients. *Aerugi.* 1994;43:37-43.
35. Schafer L, Kragballe K, Jepsen LV, Iversen L. Reduced neutrophil LTB4 release in atopic dermatitis patients despite normal fatty acid composition. *N J Invest Dermatol.* 1991;96:16-19.

Agradecimentos

Agradecemos ao Prof. Dr. João Ferreira de Mello, Diretor do Serviço de Alergia e Imunologia do HSPE-SP/IAMSPE e ao Dr. Wilson Tartuce Aun, Chefe da Seção de Imunologia do mesmo Serviço pelo apoio incondicional e cessão dos pacientes. Agradecemos a estatística Julia Keiko pelas análises realizadas. Agradecemos à Nutrícia pela doação do placebo, à RP Scherer do Brasil[®] pelo processo de produção das cápsulas gelatinosas contendo placebo e à Manifarma Farmácia de Manipulação pela doação do óleo de borragem.

Endereço para correspondência

Ana Paula B. Moschione Castro
R. Pedro Pomponazzi, 890/21 – Chácara Klabin
04115-050 - São Paulo - SP
Tel: 0XX-11-5579.9618 / 3872.1508
Fax: 0XX-11-864.2246

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000