
Aplicações Biológicas do Ácido Gama-Linolênico

Marcela Santos Ferreira, Keli Daiane Camargo Rocha, Carlos Eduardo Rocha Garcia

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c16>

Resumo

Evidências científicas têm demonstrado a efetividade das substâncias bioativas na promoção da saúde. Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL) apresentam singular importância ao organismo humano por constituírem membranas celulares, serem precursores de eicosanoides, atuarem no desenvolvimento cerebral e cognitivo, além de apresentarem efeitos positivos relacionados a doenças cardiovasculares, diabetes, cânceres e doenças hepáticas não alcoólicas. Os ômega 3 e 6 são ácidos graxos representantes dos AGPICL que diferem em suas estruturas, sobretudo quanto a posição da última insaturação, e nos compostos resultantes de sua metabolização. O ácido gama-linolênico (GLA), trata-se de um ácido carboxílico de 18 carbonos, contendo 3 duplas ligações, sendo a última delas situada no 6° carbono terminal (ômega-6). Este capítulo tem como objetivo elucidar as características químicas, ações biológicas e possíveis aplicações farmacológicas do GLA. Mamíferos não sintetizam o GLA, por isso, a obtenção ocorre por meio da dieta ou suplementação utilizando-se principalmente fontes vegetais. A partir dos óleos de sementes de borragem (*Borago officinalis* L.), primula (*Oenothera biennis* L.) e groselha negra (*Ribes nigrum* L.) é possível a obtenção do GLA. No organismo, o GLA passa por transformações enzimáticas e metabólicas produzindo, principalmente, prostaglandinas e leucotrienos anti-inflamatórios, além de tromboxanos anti-agregantes plaquetários. Os eicosanoides produzidos justificam os possíveis benefícios de GLA frente a doenças anti-inflamatórias, como artrite reumatoide, síndrome pré-menstrual e dermatite atópica.

Palavras-chave: ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL), borragem (*Borago officinalis* L.), primula (*Oenothera biennis* L.), groselha negra (*Ribes nigrum* L.), anti-inflamatório.

1. Introdução

Evidências científicas demonstram a importância e efeitos dos compostos naturais sobre a saúde (GONZÁLEZ, 2020). Na última década, o consumo de fitoterápicos e alimentos dietéticos apresentou uma crescente evolução. A comercialização de suplementos dietéticos nos Estados Unidos alcançou 31 bilhões de dólares em 2018, reforçando a importância do conhecimento das características e do uso racional dos suplementos alimentares (NAKHAL *et al.*, 2020).

As alegações de saúde que acompanham os suplementos alimentares incluem a melhora do desempenho físico e psíquico, promoção da saúde, prevenção de deficiências nutricionais, auxílio das funções imunológicas e diminuição do estresse (NAKHAL *et al.*, 2020). Segundo o Food and Drug Administration (FDA), um suplemento alimentar contém um ingrediente dietético com o objetivo de adicionar valor nutricional à dieta, podendo ser vitaminas, minerais, componentes botânicos, aminoácidos, substância que complementa a dieta, concentrado, metabólito, constituinte ou extrato, combinados ou isolados (FDA, 2020).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) considera como suplemento alimentar produtos para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos, isolados ou combinados, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 243, publicada em 26 de julho de 2018 (BRASIL, 2018a).

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL, ou LC-PUFAs como são conhecidos em inglês) são lipídios que podem atuar na promoção de saúde e, assim, serem utilizados como suplemento alimentar (BRASIL, 2018b; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). Os AGPICL são essenciais para o funcionamento do organismo, compondo um grupo de nutrientes crítico para o desenvolvimento cerebral e cognitivo, além de influenciar doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes e doenças hepáticas não alcoólicas (DAS, 2006; LEE *et al.*, 2016). AGPICL com mais de 20 carbonos são precursores de eicoanoides, moléculas responsáveis pela regulação das respostas imunológicas e inflamatórias do organismo humano (LEE *et al.*, 2016).

As duas principais categorias de AGPICL são os grupos ω -3 e ω -6, os quais são obtidos pelos humanos por meio da dieta (GRANDINI *et al.*, 2020). Estes ácidos graxos (AG) e seus metabólitos influenciam a composição da membrana celular e regulam a sinalização celular (LEE *et al.*, 2016).

O ácido γ -linolênico (GLA), pertencente à classe de ω -6, é sintetizado em vegetais e apresenta possível ação anti-inflamatória (BARHAM *et al.*, 2000; INNES; CALDER, 2018). Este capítulo tem como objetivo elucidar as características químicas, ações biológicas e possíveis aplicações farmacológicas do GLA.

2. Características dos ácidos graxos

Os AGs dispõem de uma longa cadeia de hidrocarboneto contendo um grupo metil e um ácido carboxílico, presentes em extremidades opostas. Os compostos encontrados na natureza apresentam, principalmente, de 4 a 24 átomos de carbono na cadeia principal. Em sua maioria, os lipídios insaturados são líquidos em temperatura ambiente e possuem reduzido ponto de fusão. Na natureza, a maioria dos óleos e gorduras vegetais contêm as duplas ligações em posição *cis* (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014).

A terminologia dos AGs é descrita de três maneiras: pelo nome comum, por meio da nomenclatura IUPAC (União Internacional da Química Pura e Aplicada) ou utilizando o sistema ômega (ω). Este último método classifica os AGs de acordo com a posição da primeira insaturação a partir da extremidade metil da molécula, visto que o metabolismo insere átomos de carbono a partir da extremidade ácida, ou seja, a nomenclatura ω é realizada de forma oposta ao sistema IUPAC, o qual nomeia os AGs a partir da cadeia carboxílica (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014).

A designação dos AGs também pode ser uma expressão numérica, onde o primeiro número representa a quantidade de carbonos na cadeia principal e, separado por dois pontos, o segundo numeral representa a quantidade de duplas ligações. Por sua vez, na nomenclatura comum, as insaturações presentes nas cadeias carbônicas determinam as nomenclaturas. O ácido oleico (18:1), ácido linoleico (18:2) e ácido linolênico (18:3) são exemplos de nomes comuns, classificados por meio da quantidade de duplas

ligações (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). A Tabela 1 apresenta exemplos de nomes dos AGs conforme os diferentes sistemas de nomenclatura.

Os AGs monoinsaturados apresentam somente uma insaturação em sua cadeia carbônica. O óleo de oliva é reconhecido pela presença de elevada concentração de ácido oleico, principal representante da classe monoinsaturados e pertencente ao grupo ω -9 (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). AGs que apresentam duas ou mais insaturações são classificados como poli-insaturados. Estruturas com 18 carbonos são classificadas como cadeia longa. Assim, os ω -3 e 6 são classificados como AGPICL (DAS, 2006).

Tabela 1. Terminologias e classificação dos principais ácidos graxos.

Representação numérica	Nome químico	Nome comum	ω
(18:1)	Ácido 9-octadacenoico	Ácido oleico	ω -9
(18:2)	Ácido 9,12-octadecadienoico	Ácido linoleico	ω -6
(18:3)	Ácido 9,12,15-octadecatrienoico	Ácido linolênico	ω -3

O ácido α -linolênico (ALA) pertence ao grupo ω -3, com duplas ligações nos carbonos 3, 6 e 9. A partir deste composto o organismo humano pode produzir o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA), metabolitos com importantes funções cognitivas e anti-inflamatórias (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). O óleo de peixe é o principal representante de ω -3, sobretudo os animais capturados em águas frias e marinhos (ABEDI; SAHARI, 2014). ALA também é encontrado na composição de óleos vegetais, como de linhaça (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018).

A família ω -6 compreende os ácidos linoleico (LA), GLA e seus metabolitos: ácido dihomo- γ -linolênico (DGLA) e ácido araquidônico (AA) (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). A Tabela 2 demonstra as nomenclaturas dos demais componentes da família ω -6. O LA é o principal AGPICL da dieta ocidental podendo ser encontrado principalmente em nozes,

sementes e óleos vegetais, como a soja, o óleo básico da alimentação ocidental. Alimentos derivados dos óleos vegetais, como margarinas, apresentam níveis significativos de LA. Após a ingestão, o LA é metabolizado em GLA pelo organismo dos mamíferos (INNES; CALDER, 2018).

Tabela 2. Nomenclatura de GLA e seus metabólitos.

Representação numérica	Nome químico	Nome comum
(18:3)	Ácido 6,9,12-octadecadienoico	Ácido γ -linolênico
(20:3)	Ácido 8,11,14-eicosatetraenoico	Ácido dihomo- γ -linolênico
(20:4)	Ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico	Ácido araquidônico

Plantas e bactérias possuem enzimas que produzem o LA, situadas nos cloroplastos e no retículo endoplasmático. Porém, os mamíferos não possuem enzimas capazes de sintetizar o ácido e requerem o suprimento deste AG essencial por meio da dieta. Assim, a partir do LA disponibilizado pela alimentação, as enzimas dessaturases presentes nos hepatócitos humanos introduzem duplas ligações na estrutura desse AG gerando metabólitos ativos (NELSON; COX, 2014).

3. Características químicas do GLA

A primeira identificação do GLA resultou da extração e caracterização do óleo da semente de uma flor conhecida popularmente como primula da noite. Este AG recém descoberto apresentava características físicas diferentes das formas comuns de ALA (isômeros α e β) previamente encontradas no óleo de linhaça. O novo produto foi denominado γ -isômero e, posteriormente, conhecido como ácido gama-linolênico, nomenclatura comum e atual, designada após a estrutura química ser caracterizada (HUANG; ZIBOH, 2001).

O GLA apresenta em sua estrutura 18 carbonos e insaturações nas posições 6, 9 e 12, como demonstrado na Figura 1, diferindo do ω -6 LA devido

à dupla adicional. O consumo de GLA ocorre mediante suplementação com óleos extraídos de sementes de flores, como borragem e prímula, e de frutos, como a groselha negra (DAS, 2013; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

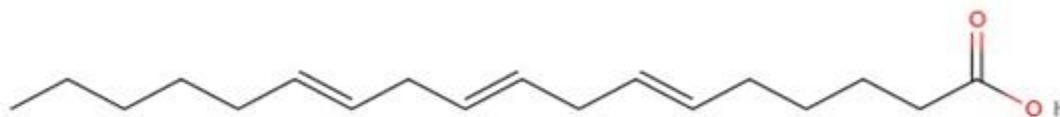


Figura 1. Estrutura química do GLA.

4. Fontes de obtenção do GLA

A família Boriginaceae é reconhecida pela elevada concentração de GLA no óleo de suas sementes (ASADI-SAMANI; BAHMANI; RAFIEIAN-KOPAEI, 2014). O gênero *Borago* spp. inclui numerosas espécies utilizadas em produtos destinados à saúde (RAMEZANI *et al.*, 2020). A borragem (*Borago officinalis* L.) é uma erva perene, cujas flores apresentam coloração azulada, sendo reconhecida pelo uso medicinal e culinário. A concentração de GLA presente na fração lipídica da semente alcança entre 20 e 30% (ASADI-SAMANI; BAHMANI; RAFIEIAN-KOPAEI, 2014). Os usos etnobotânicos do vegetal na América do Sul associam-se à inibição da tosse, minimização dos efeitos da síndrome pré-menstrual, melhora nos sintomas da gripe e diminuição das dores de cabeça (RAMEZANI *et al.*, 2020).

Oenothera spp. compreende um gênero composto de 145 espécies tropicais, presentes inclusive na América do Sul. Em 1919, foi reportada a presença de um novo composto nos óleos das sementes deste gênero, com insaturações presentes nos carbonos 6, 9 e 12 (GUNSTONE, 1992). A *Oenothera biennis* L., popularmente conhecida como prímula, apresenta-se como flores amarelas que florescem durante a noite (MAHBOUBI, 2019). A espécie dispõe de quantidades significativas de AGPICL, dentre eles, o GLA em concentração de 8 a 10% (TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018). Essa foi a primeira fonte comercial de GLA utilizada para suplementação (GUNSTONE, 1992). A avaliação do óleo de prímula na

promoção da saúde da mulher é alvo de numerosos estudos nos últimos anos (MAHBOUBI, 2019).

A groselha negra (*Ribes nigrum* L.) é uma pequena fruta de aspecto escuro, encontrada no norte da Ásia e Europa. A espécie apresenta concentrações próximas a 20% de GLA na fração lipídica da semente (LYASHENKO *et al.*, 2019). No início dos anos 1900, o cultivo desta fruta foi banido nos Estados Unidos da América sob alegação de se comportar como um vetor fúngico, capaz de danificar a industrialização da madeira. Em 2003, após reavaliação, cada estado passou a regulamentar a legalidade do cultivo (GOLAPAN *et al.*, 2014). O uso e a comercialização da groselha negra ocorrem em alta escala na China e seu cultivo também é expansivo na Europa (ZHAO *et al.*, 2010; LINNAMAA *et al.*, 2013). Pesquisas demonstram que suplementação utilizando discretas doses de groselha negra promove aumento de compostos anti-inflamatórios em humanos (LINNAMAA *et al.*, 2013). Além do GLA, há uma quantidade significativa de antocianinas na groselha negra, utilizadas no tratamento de desordens cardiovasculares (SLIMESTAD; SOLHEIM, 2002).

A Instrução Normativa (IN) 28 de julho de 2018, publicada pela ANVISA, estabelece a lista de constituintes, limites de uso e a rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Apesar desta normativa não apresentar as concentrações limites para os óleos fontes de GLA, delimita as concentrações de ω -6 a serem utilizadas em suplementos alimentares (BRASIL, 2018b). Os óleos de prímula e borragem são regulamentados e aprovados como espécies vegetais pela ANVISA, mediante IN 87, publicada em 15 de março de 2021. O óleo de groselha negra não tem aprovação como suplemento alimentar até o presente momento (BRASIL, 2021; BRASIL, 2018b).

Cannabis sativa, *Humulus lupulus*, *Daucus carota* e *Symphytum officinale* são outros exemplos de vegetais com quantidades significantes de GLA, porém, não são exploradas comercialmente para essa finalidade. As condições de cultivo dos vegetais influenciam diretamente a concentração e composição de AGs (GUNSTONE, 1992).

Além das oleaginosas, outras fontes podem ser utilizadas para obtenção ou produção comercial de GLA. Microrganismos de diferentes gêneros produzem esse AGPCL, como o fungo *Mortierella* sp, presente no solo

(GUNSTONE, 1992). O óleo extraído do micro-organismo *Mucor circinelloides* apresenta aproximadamente 25% de GLA (IIJIMA *et al.*, 2000). Espécies de algas marinhas também apresentam quantidade relevante de GLA, como a *Spirulina maxima* (GUNSTONE, 1992). O leite materno, por sua vez, também contém quantidades significativas de GLA, variando entre 0,1 e 3% do total de lipídios (DAS, 2006).

5. Ação fisiológica do GLA

O LA pode ser convertido em GLA no organismo humano, mediante ação da enzima Δ -6-dessaturase (D6D). A diminuição da ação desta enzima é um marcador de envelhecimento celular. Diabetes, consumo de álcool e exposição à radiação são fatores que aceleram o envelhecimento celular. A deficiência da conversão de LA em GLA resulta em estímulo a processos inflamatórios (HORROBIN, 1981; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018). A partir do consumo de óleos de primula, borragem ou groselha negra a primeira etapa de conversão, dependente da D6D, não é necessária, em razão do GLA ser provido diretamente por essas fontes (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

Após o GLA ser absorvido da dieta ou formado por meio do metabolismo mediado pela enzima D6D, há inserção de carbonos em sua cadeia principal, etapa catabolizada pela enzima elongase-5, gerando o ácido dihomo- γ -linolênico (DGLA) (INNES; CALDER, 2018). A conversão de GLA em DGLA ocorre rapidamente e resulta em baixos níveis de GLA circulantes no organismo humano (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). O DGLA é metabolizado nas vias cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX), resultando em eicosanoides anti-inflamatórios, antiproliferativos e antiagregantes, como prostaglandinas de classe E1, leucotrienos e tromboxanos (PONTES-ARRUDA; ARAGÃO; ALBUQUERQUE, 2006; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018).

De efeito oposto e competitivo, o DGLA pode sintetizar o ácido araquidônico (AA) como consequência da ação da enzima Δ -5-dessaturase, adicionando insaturações à cadeia carbônica. O AA é substrato das vias COX e LOX, como o DGLA, porém, produz eicosanoides pró-inflamatórios e agregantes plaquetários. A conversão de GLA em AA parece ocorrer em menor

escala se comparado à conversão em DGLA e estudos demonstram que o efeito anti-inflamatório prevalece com a ingestão de óleos fontes de GLA (INNES; CALDER, 2018; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). A Figura 2 demonstra a cascata de metabolização dos ω -6.

A dieta rica em produtos como carnes e ovos, aumenta os níveis plasmáticos de AA e, por consequência, exacerba a inflamação e desequilibra a razão AA/DGLA (VANCE, 1998). A relação AA/DGLA é um fator crítico para os processos inflamatórios que ocorrem no plasma, tecidos e células (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

6. Aplicações farmacológicas do GLA

Os sintomas comuns associados a processos inflamatórios são vermelhidão, edema, dor, calor e perda de funções. O estudo da função anti-inflamatória do GLA teve início nos anos 1980. Vegetais com quantidades significativas de GLA passaram a ser avaliados como eficazes para tratamento de doenças como artrite reumatoide e dermatites atópicas (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

O aumento da produção de DGLA e, conseqüentemente, de prostaglandinas de classe E1, afeta a quimiotaxia dos leucócitos, reduz a aderência dessas células aos vasos sanguíneos e inibe a ativação plaquetária (BELCH; HILL, 2000; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). Outro fator importante da suplementação de GLA inclui a diminuição da metabolização de AA em leucotrienos pró-inflamatórios (BELCH; HILL, 2000).

6.1. Síndrome pré-menstrual

A síndrome pré-menstrual é uma condição que afeta 85% das mulheres e está associada a sintomas emocionais e comportamentais durante a menstruação, incluindo ansiedade, depressão, fadiga, cefaleia, mastalgia e irritabilidade (WANG; CHEN; LIU, 2008). Além dos sintomas físicos, a síndrome pré-menstrual pode ocasionar impacto econômico (WATANABE *et al.*, 2005). Acredita-se que a deficiência dos AGs essenciais causa a diminuição dos níveis de prostaglandinas de classe E1 e aumenta a sensibilidade à prolactina (WANG; CHEN; LIU, 2008).

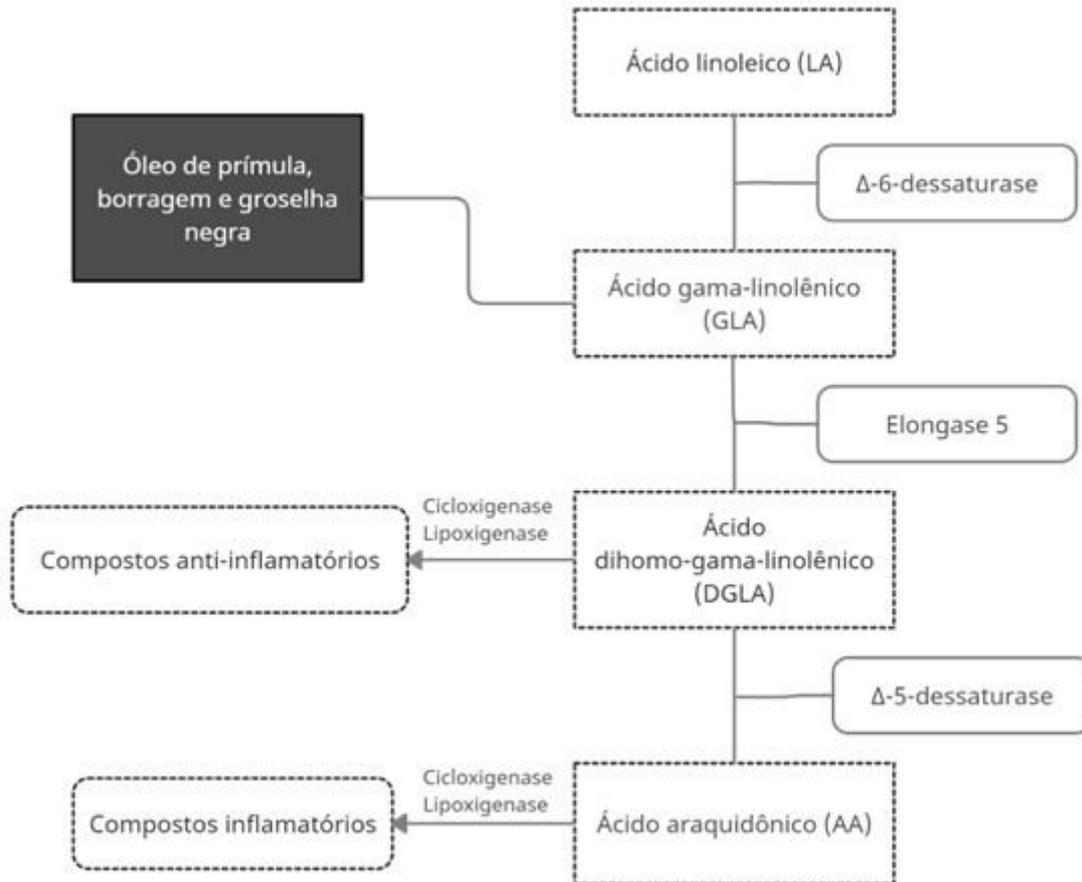


Figura 2. Metabolismo do GLA.

A suplementação com fontes de GLA pode ser ferramenta para amenizar a síndrome pré-menstrual, sendo o óleo de prímula um dos tratamentos mais populares (MAHBOUBI, 2019; WATANABE *et al.*, 2005). Em 1994, foi publicada a primeira meta-análise que comprova a eficácia do uso de óleo de prímula na melhora dos sintomas, porém os estudos incluídos mostraram limitações de execução ou reduzido número de pacientes (MAHBOUBI, 2019).

O efeito do GLA no manejo da síndrome pré-menstrual ainda não foi totalmente esclarecido. Mulheres sintomáticas mostraram menores níveis plasmáticos de GLA e DGLA previamente à suplementação. Após a ingestão de cápsulas 180mg de GLA, provindo de óleo de prímula, durante a fase lútea, foram aumentados os níveis de metabólitos anti-inflamatórios, resultando em melhora clínica (WATANABE *et al.*, 2005).

A mastalgia acomete mulheres por meio do surgimento de dores de mama durante a segunda metade do ciclo menstrual e redução da dor no início da menstruação (SAIED; KAMEL; DESSOUKI, 2007). O gerenciamento da mastalgia está relacionado a intervenções medicamentosas e, em casos extremos, cirúrgicas (BLOMMERS *et al.*, 2002; KATARIA *et al.*, 2014). Estudo confirma que pacientes acompanhadas de mastalgia possuíam níveis reduzidos de prostaglandina E1 e aumentados de prolactina, justificando as tentativas de inserção de AGPICL para melhora clínica (ROCHA FILHO *et al.*, 2011).

No Reino Unido, em 2002, cápsulas de óleo de prímula passaram a ser comercializadas para amenizar dores de mama, porém a licença de comercialização foi revogada devido à revisão de sua eficácia (GOYAL; MANSEL, 2005). Apesar do benefício da suplementação na mastalgia ainda não ser evidente, pesquisadores relatam o benefício do uso do óleo de prímula no gerenciamento de dor na mama, em prioridade quanto às drogas sintéticas (BLOMMERS *et al.*, 2002; MAHBOUBI, 2019).

6.2. Artrite reumatoide

A artrite reumatoide refere-se a uma condição autoimune onde há concentração celular de macrófagos e células T no líquido sinovial. Esta proliferação resulta em inflamação das articulações, podendo causar destruição da camada cartilaginosa e óssea (DAWCZYNSKI *et al.*, 2011). O tratamento convencional da artrite reumatoide é realizado com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, os quais podem causar efeitos adversos importantes, como úlceras, hemorragias no trato gastrointestinal, problemas renais e aumento da pressão arterial (KUMAR *et al.*, 2008).

Produtos que não promovam estas complicações são estudados e óleos de sementes de vegetais são uma opção segura. Óleos de prímula, borragem, groselha negra e de peixe são investigados como suplementos para uso em artrite reumatoide. O óleo de borragem se mostrou eficaz no controle das dores em pacientes acometidos por inflamações, incluindo a artrite reumatoide, sendo capaz de reduzir as doses dos medicamentos convencionais (KUMAR *et al.*, 2008).

Estudos ainda avaliaram o sinergismo entre os óleos de peixe e prímula. Como desfecho, houve aumento de precursores anti-inflamatórios plasmáticos, fator correlacionado a melhora clínica (VASELINOVIC *et al.*, 2017). AGPICL combinados à minerais e vitaminas não mostraram efeito positivo em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide (REMANS *et al.*, 2004).

6.3. Dermatite atópica

Atopia é um termo médico usado para identificar doenças de hipersensibilidade como asma, rinite alérgica, alergias, enxaqueca e eczema (MANKU *et al.*, 1982). A dermatite atópica, sinônimo de eczema atópico, é uma doença crônica e complexa que resulta na inflamação da pele (FOSTER *et al.*, 2010; LEHMANN *et al.*, 1995). Nos países desenvolvidos, a incidência da doença em crianças está em ascensão. As causas relacionadas ao desenvolvimento da patologia são multifatoriais e envolvem uma complexa relação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos (FOSTER *et al.*, 2010).

O metabolismo anormal de ω -6 é considerado um dos possíveis mecanismos responsáveis pela evolução de dermatite atópica. Os indivíduos apresentam baixos níveis plasmáticos de ω -6, assim como nas membranas eritrocitárias e células do sistema imune. Níveis aumentados de LA são observados no leite materno de mães de crianças que desenvolvem a condição e também em fosfolípidios plasmáticos de crianças e adultos com dermatite atópica. As observações indicam possível redução da ação da enzima D6D, resultando em diminuição da formação de GLA e seus metabólitos (FOSTER *et al.*, 2010; LEHMANN *et al.*, 1995; SIMON *et al.*, 2014; THIJIS *et al.*, 2000).

O equilíbrio da razão entre AA/DGLA parece ser um fator determinante para a progressão da doença. O AA é componente essencial das membranas da pele, porém em níveis exacerbados resulta em inflamação e piora dos sintomas da patologia. A suplementação com fontes de GLA aumenta a produção de DGLA, amenizando a inflamação sem comprometer o funcionamento normal das células da pele (FOSTER *et al.*, 2010).

O leite materno é uma alternativa para a proteção de crianças com alto risco de apresentar a dermatite atópica. Suplementar as mães e adicionar GLA às fórmulas infantis pode ser uma alternativa viável para o gerenciamento da

doença (THIJS *et al.*, 2000; WOLTIL *et al.*, 1999). A ingestão de suplementos pode modular as características da pele, como observado em mulheres que receberam doses de óleo de borragem (SPIRT *et al.*, 2009). O aumento dos níveis de metabólitos do GLA pode ocorrer com a administração de cápsulas de óleo de prímula, influenciando a atividade da doença (SIMON *et al.*, 2014). Estudos sugerem que grandes efeitos clínicos com a suplementação de óleo de borragem são improváveis, porém pode ser uma alternativa para pacientes com sintomas menos graves (FOSTER *et al.*, 2010).

O GLA também é estudado em doenças atípicas como a asma (ARM *et al.*, 2013). A suplementação com óleo de sementes de vegetais com elevadas concentrações de LA e GLA apresentam possível potencial terapêutico, quando prescrito de maneira personalizada, em estudos com quantidade moderada de pacientes (ARM *et al.*, 2013; KAZANI *et al.*, 2014).

A suplementação alimentar com produtos vegetais, como óleos de prímula, borragem e groselha negra podem ser alternativa segura para manejo de síndromes e doenças inflamatórias. O DGLA plasmático é fator importante de estudo para determinar os aspectos fisiológicos e a regulação da inflamação por meio da suplementação de GLA. Estudos clínicos com quantidades adequadas de indivíduos são necessários para conclusão da atividade deste AGPICL.

7. Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

8. Referências

ABEDI, E.; SAHARI, M. A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. **Food Science & Nutrition**, v. 5, n. 2, p. 443–463, 2014.

ARM, J. P. *et al.* Impact of botanical oils on polyunsaturated fatty acid metabolism and leukotriene generation in mild asthmatics. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, n. 1, p. 1–11, 2013.

ASADI-SAMANI, M.; BAHMANI, M.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: A review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 1, p. S22–S28, 2014.

BARHAM, J. B. *et al.* Addition of eicosapentaenoic acid to γ -linolenic acid-supplemented diets prevents serum arachidonic acid accumulation in humans. **Journal of Nutrition**, v. 130, n. 8, p. 1925–1931, 2000.

BELCH, J. J. F.; HILL, A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 35, p. 352–356, 2000.

BLOMMERS, J. *et al.* Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: A randomized, double-blind, controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 6, n. 28, p. 1389–1394, 2002.

BRASIL, A. Instrução normativa - IN N° 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, n. 2, 2018b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia//asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380639/do1-2018-07-27-instrucao-normativa-in-n-28-de-26-de-julho-de-2018-34380550>. Acesso em: 20 jul. 2021.

BRASIL, A. Instrução Normativa - IN N° 87, DE 15 de março DE 2021. Estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição de ácidos graxos e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2021, p. 6, 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-87-de-15-de-marco-de-2021-309008143>>. Acesso: 20 jul. 2021

BRASIL, A. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, n. 2, 2018a. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-

resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917#wrapper>. Acesso em: 20 jul. 2021.

DAS, U. Essential Fatty Acids - A Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 7, n. 6, p. 467–482, 2006.

DAS, U. n-3 fatty acids, gamma-linolenic acid, and antioxidants in sepsis. **Critical Care**, v. 17, n. 312, p. 1–8, 2013.

DAWCZYNSKI, C. *et al.* Incorporation of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis - a randomized controlled human intervention trial Incorporation of. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 130, p. 2–12, 2011.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Dietary Supplement Products and Ingredients**, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/dietary-supplement-products-ingredients>. Acesso em: 13 jul. 2021.

FOSTER, R. H. *et al.* Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. **Nutrition**, v. 26, n. 7, p. 708–718, 2010.

GOLAPAN, A. *et al.* Food & Function The health benefits of blackcurrants. **Food & Function**, v. 3, n. 1, p. 795–809, 2014.

GONZÁLEZ, S. Dietary bioactive compounds and human health and disease. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 10–12, 2020.

GOYAL, A.; MANSEL, R. E. A Randomized Multicenter Study of Gamolenic Acid (Efamast) with and without Antioxidant Vitamins and Minerals in the Management of Mastalgia. **The Breast Journal**, v. 11, n. 1, p. 41–47, 2005.

GRANDINI, N. A. *et al.* A ação de suplementos de óleo de peixe no reparo tecidual de camundongos lesionados. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 26130–26143, 2020.

GUNSTONE, F. D. Gammar linolenic acid-occurrence and physical and chemical properties. **Progress in Lipid Research**, v. 31, n. 2, p. 145–161, 1992.

HORROBIN, D. F. Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. **Medical Hypotheses**, v. 7, n. 9, p. 1211–1220, 1981.

HUANG, Y.-S.; ZIBOH, V. A. **Gamma-Linolenic Acid: Recent Advances in Biotechnology and Clinical Applications**. 1. ed. Champaign, Illinois: AOCS, 2001.

IJIMA, S. *et al.* Oral supplementation with γ -linolenic acid extracted from *Mucor circinelloides* improves the deformability of red blood cells in hemodialysis patients. **Nephron**, v. 86, n. 2, p. 122–128, 2000.

INNES, J. K.; CALDER, P. C. Omega-6 fatty acids and inflammation. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 132, n. 21, p. 41–48, 2018.

KATARIA, K. *et al.* A Systematic Review of Current Understanding and Management of Mastalgia. **Indian Journal of Surgery**, v. 76, n. 3, p. 217–222, 2014.

KAZANI, S. *et al.* LTC₄ synthase polymorphism modifies efficacy of botanical seed oil combination in asthma. **Springer Plus**, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2014.

KUMAR, P. *et al.* The effects of borage oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirements in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–9, 2008.

LEE, J. M. *et al.* Fatty acid desaturases, polyunsaturated fatty acid regulation, and biotechnological advances. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2016.

LEHMANN, B. *et al.* Effects of dietary γ linolenic acid-enriched evening primrose seed oil on the 5-lipoxygenase pathway of neutrophil leukocytes in patients with atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 6, n. 4, p. 211–218, 1995.

LINNAMAA, P. *et al.* Black currant seed oil supplementation of mothers enhances IFN- γ and suppresses IL-4 production in breast milk. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 24, n. 6, p. 562–566, 2013.

LYASHENKO, S. *et al.* Ribes taxa: A promising source of γ -linolenic acid-rich functional oils. **Food Chemistry**, v. 301, n. 125309, p. 2–10, 2019.

MAHBOUBI, M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. **Journal of Menopausal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 74, 2019.

MANKU, M. S. *et al.* Reduced Level of Prostaglandins Precursors in the Blood of Atopic Patients: Defective Delta-6-Dessaturase Function as a Biochemical Basis of Atopy. **Prostaglandins Leukotrienes and Medicine**, v. 9, p. 615–628, 1982.

NAKHAL, S. A. *et al.* Assessment of pharmacy students' knowledge, attitude, and practice toward herbal dietary supplements. **Journal of American College Health**, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2020.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

PONTES-ARRUDA, A.; ARAGÃO, A. M. A.; ALBUQUERQUE, J. D. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 9, p. 2325–2333, 2006.

RAMEZANI, M. *et al.* A Review on the Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology of. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 26, n. 20, p. 110–128, 2020.

REMANNS, P. H. J. *et al.* Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: Clinical and biochemical effects. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 6, p. 839–845, 2004.

ROCHA FILHO, E. A. *et al.* Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: A randomized, double blind, placebo-controlled study. **Reproductive Health**, v. 8, n. 1, p. 2–9, 2011.

SAIED, G. M.; KAMEL, R. M.; DESSOUKI, N. Low intensity laser therapy is comparable to bromocriptine-evening primrose oil for the treatment of cyclical mastalgia in Egyptian females. **Tanzania health research bulletin**, v. 9, n. 3, p. 196–201, 2007.

SERGEANT, S.; RAHBAR, E.; CHILTON, F. H. Gamma-linolenic acid, Dihommo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. **European Journal of Pharmacology**, v. 785, n. 15, p. 77–86, 2016.

SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 9, n. 16,1–16,37, p. 345–381, 2018.

SIMON, D. *et al.* Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis. **Advances in Therapy**, v. 32, n. 2, p. 180–188, 2014.

SLIMESTAD, R.; SOLHEIM, H. Anthocyanins from Black Currants (*Ribes nigrum* L.). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 432, p. 3228–3231, 2002.

SPIRT, S. DE *et al.* Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women British Journal of Nutrition British Journal of Nutrition. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 1, p. 440–445, 2009.

THIJS, C. *et al.* Essential fatty acids in breast milk of atopic mothers: Comparison with non-atopic mothers, and effect of borage oil supplementation. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, n. 3, p. 234–238, 2000.

TIMOSZUK, M.; BIELAWSKA, K.; SKRZYDLEWSKA, E. Evening primrose (*Oenothera biennis*) biological activity dependent on chemical composition. **Antioxidants**, v. 7, n. 8, p. 1–11, 2018.

VACLAVIK, V. A.; CHRISTIAN, E. W. **Food Science Text Series Essentials of Food Science**. 4 ed. Estados Unidos da América: Springer, 2014.

VANCE, J. E. Eukaryotic lipid-biosynthetic enzymes: the same but not the same. **Elsevier Science**, v. 98, n. 1297–3, p. 423–428, 1998.

VASELINOVIC, M. *et al.* Clinical Benefits of n-3 PUFA and γ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Nutrients**, v. 9, n. 325, p. 1–11, 2017.

WANG, W.; CHEN, H.; LIU, J. Evening Primrose Oil or other essential fatty acids for the treatment of pre-menstrual syndrome (PMS). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, n. 2, p. 1–7 2008.

WATANABE, S. *et al.* Efficacy of γ -linolenic Acid for Treatment of Premenstrual Syndrome, as Assessed by a Prospective Daily Rating System. **Journal of Oleo Science**, v. 54, n. 4, p. 217–224, 2005.

WATSON, J. *et al.* Cytokine and prostaglandin production by monocytes of volunteers and rheumatoid arthritis patients treated with dietary supplements of blackcurrant seed oil. **Rheumatology**, v. 32, n. 12, p. 1055–1058, 1993.

WOLTIL, H. A. *et al.* Does supplementation of formula with evening primrose and fish oils augment long chain polyunsaturated fatty acid status of low birthweight infants to that of breast-fed counterparts? **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 60, n. 3, p. 199–208, 1999.

ZHAO, F. L. *et al.* Efficacy of blackcurrant oil soft capsule, a Chinese herbal drug, in hyperlipidemia treatment. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 2, p. 209–213, 2010.

Autores

Marcela Santos Ferreira, Keli Daiane Camargo Rocha, Carlos Eduardo Rocha Garcia

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Av. Prefeito Lothário Meissner, 632 - Jardim Botânico, Curitiba - PR, 80210-170, Curitiba, Brasil.

* Autor para correspondência: carlos.garcia@ufpr.br