

Consumo de ácidos graxos n-3 e função renal: indicativos de efeitos protetores em situações patológicas

Consumption of n-3 fatty acids and renal function: indications of protective effects in pathological conditions

Isabela Coelho¹, Everson A. Nunes²

¹Nutricionista; Mestranda em Biologia Celular e Molecular, área de concentração Fisiologia – Laboratório de Fisiologia Renal – Universidade Federal do Paraná. ²Biólogo e Nutricionista; Mestre e Doutorando em Biologia Celular e Molecular, área de concentração em Fisiologia – Laboratório de Metabolismo Celular – UFPR; Membro do conselho científico da Sociedade Brasileira de Alimentos Funcionais – SBAF; Professor dos cursos de Pós-graduação em Nutrição e Educação Física – Universidade Gama Filho.

Resumo

Com o aumento do consumo de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) n-6 em detrimento dos n-3, há maior produção de metabólitos que apresentam potentes características pró-inflamatórias, trombóticas e agregadoras. Tais efeitos são distintos das ações dos derivados dos AGPI n-3. Atualmente, estudos em modelos animais e humanos portadores de doença investigam o uso dos AGPI n-3 como potenciais modulares da função renal, que pode estar frequentemente alterada em doenças com cunho inflamatório. Em animais, a suplementação com AGPI n-3 foi capaz de prevenir o desenvolvimento de doença renal em ratos diabéticos do tipo I, melhorar o quadro de caquexia e parâmetros renais em ratos portadores de tumor, melhorar o perfil lipídico em ratos hipertensos espontâneos e também em ratos diabéticos do tipo II. Já em humanos, mesmo que a suplementação com óleo de peixe não seja completamente encorajada, existem evidências de que pacientes em diálise apresentam melhora da dislipidemia que os acomete, o que pode potencialmente prevenir alterações cardiovasculares. Tendo em vista que pesquisas utilizando AGPI n-3 mostram modificações positivas, podendo levar a uma melhora no quadro de doenças renais já instaladas, estudos com esse foco devem ser encorajados a fim de esclarecer mecanismos de ação e revelar conclusões sobre suas aplicabilidades em diversas doenças. Nesta revisão, potenciais evidências e mecanismos envolvidos no uso do AGPI n-3 para modular a função renal modificada por doença são discutidos.

Palavras-chave: ácidos graxos n-3 – função renal – doença renal.

Abstract

Consumption of high n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ratio promotes elevated concentration of potential proinflammatory, thrombotic and aggregation mediators. These effects are distinct from the actions of n-3 metabolites. Recent studies, in animal and human carrying diseases, investigated the supplementation n-3 PUFA as modulators of renal function. Kidneys function can often be altered in inflammatory diseases. In animals, the supplementation with n-3 PUFA prevented development of renal disease in type II diabetic rats, improved cachectic state and renal parameters in tumor-bearing rats and positively modulated serum lipid profiles in spontaneous hypertensive and in type II diabetic rats. In humans, supplementation with fish oil is not completely encouraged for patients with renal diseases. However there are some evidences revealing that dialysis patients presented attenuation in dyslipidemia after n-3 consumption. This specific effect might potentially prevent cardiovascular changes, which are common in these patients. As some studies using n-3 reported positives changes or suggested improvement of kidney function during illness, research aiming to identify action mechanisms and applicability to several diseases states should be encouraged. In this review potential evidences and mechanisms regarding n-3 PUFA and disease-modified renal function modulation are discussed.

Keywords: Fatty acids n-3- Renal function- Kidney disease.

INTRODUÇÃO

O rim é classificado como órgão vital no organismo. Apresenta funções importantes no desenvolvimento e crescimento em indivíduos saudáveis e tem papéis significantes em diversas doenças. Resumidamente, sua função principal é a manutenção completa do volume dos fluidos corporais e no balanço ácido-básico de tais fluidos.¹

Recebido em 09 de dezembro de 2009; revisado em 26 de dezembro de 2010.

Correspondência / Correspondence: Isabela Coelho. Laboratório de Fisiologia Renal – Departamento de Fisiologia – Setor de Ciências Biológicas. Centro Politécnico. Jardim das Américas. 81530-990 Curitiba – PR – Brasil. Tel.: 55 41 3361-1708. E-mail: coelho@ufpr.br; i.coelho@hotmail.com

A unidade básica do rim é o néfron, sistema de células unidas formando túbulos, que são capazes de reabsorver, secretar e excretar substâncias não utilizadas ou em excesso no organismo. Em cada néfron há uma estrutura de filtração do sangue, o glomérulo, onde redes de células filtram pequenas partículas oriundas do sangue para a luz tubular e, a partir daí, é determinado se essas substâncias devem ou não ser excretadas ou reabsorvidas². Essas funções fisiológicas renais são parcialmente dependentes da via enzimática da ciclooxigenase (COX) e de seus produtos, como, por exemplo, eicosanoides, que ativam a regulação do tônus

vascular e a homeostase de sal e água pela modulação da hemodinâmica glomerular e pelo ajuste na função do néfron distal.³

Como os eicosanoides são produtos derivados do metabolismo de ácidos graxos, vários estudos recentes apontam para a possível aplicação de abordagens dietéticas na prevenção e tratamento de doenças com cunho inflamatório. Nesta revisão, serão discutidos trabalhos científicos, buscados na base de dados PubMed, que direcionam seu foco para a participação dos ácidos graxos e seus derivados metabólicos na modificação da função renal comumente ligada a doenças.

ÁCIDOS GRAXOS, VIAS INFLAMATÓRIAS E FUNÇÃO RENAL

O ácido graxo α -linolênico (ALA; 18:3 n-3) é precursor dos ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA; 20:5 n-3), docosapentaenoico (DPA; 22:5 n-3) e do docosahexaenoico (DHA; 22:6 n-3), enquanto o ácido linoleico (AL; 18:2 n-6) é precursor do ácido aracdônico (AA; 20:4 n-6). Todos esses ácidos graxos citados são denominados ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), pela presença de mais de uma insaturação na estrutura, mas somente o ALA e o AL são considerados ácidos graxos essenciais (AGE) para a dieta humana, pois não podem ser sintetizados e interconvertidos pelo organismo^{4,5,6,7,8}. Os peixes oleosos são ricos em AGPI ω 3 (n-3 ou ω -3), e essa nomenclatura dos ácidos carboxílicos é devida à localização da dupla ligação a partir da extremidade metila ou ω da molécula. Os principais AGPI n-3 são o ácido graxo α -linolênico, eicosapentaenoico, docosapentaenoico e o docosahexaenoico.⁸

A via da ciclooxigenase é o principal sistema de metabolização do AA nos rins. Seus produtos modulam a ação de outros autacoides e hormônios e, particularmente, ações dessas substâncias no tônus vascular, na função glomerular e mesangial e no manejo tubular de água e eletrólitos. Entretanto, esses produtos estão relacionados com mudanças observadas na função renal em várias enfermidades, tais como dano glomerular, várias formas de insuficiência renal aguda e (ou) crônica, nefrotoxicidade por ciclosporina, síndrome hepatorenal, nefropatia diabética, nefropatia por IgA e hipertensão essencial.^{3,9,10}

O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) é associado com os produtos do metabolismo do ácido aracdônico, como, por exemplo, eicosanoides, que têm importante papel na regulação na hemodinâmica renal e filtração glomerular. Prostaglandina E_2 , sintetizada pelas estruturas vasculares e renais, aumenta o fluxo renal e a taxa de filtração glomerular, além de promover a inflamação, como já citado.¹¹

Metabólitos da lipoxigenase (LOX), outra enzima envolvida no metabolismo de ácidos graxos, apresentam importante papel no desenvolvimento da

glomerulonefrite e outras desordens inflamatórias renais. Em condições normais, o tromboxano A_2 , metabólito da COX, é produzido em pequenas quantidades no rim, tendo como principal local de síntese as células mesangiais e os podócitos nos glomérulos¹¹. Outras classes da LOX estão envolvidas na produção de metabólitos presentes em células do sistema imunitário e em alguns tecidos, provocando inflamação e dano celular. As enzimas 12- e 15-LOX catalisam a síntese de ácidos 12 e 15-hidroxicicosatetraenoico (HETE), respectivamente, nos glomérulos, células mesangiais, túbulos corticais e vasos renais, onde afetam a hemodinâmica renal e a taxa de filtração glomerular. 12- e 15-HETE são relacionados com a resposta inflamatória e, especificamente, o 12-HETE inibe a redução do fluxo sanguíneo renal estimulada pela angiotensina II¹¹. Uma dieta rica em óleo de peixe (OP) com alto teor de ácidos graxos n-3, como EPA e DHA, apresenta significantes propriedades imunomoduladoras¹². Entre os mecanismos responsáveis por essas propriedades estão a diminuição da produção eicosanoides pró-inflamatórios derivados dos ácidos graxos n-6, como o AA, e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias¹³. Os ácidos graxos n-3 competem com os ácidos graxos n-6 na incorporação de membranas celulares e pelas vias de metabólicas da COX e da 5-LOX. Assim, a produção de eicosanoides pró-inflamatórios, como prostaglandina (PG) E_2 ¹⁴, leucotrienos (LT) B_4 e tromboxano (TX) B_2 , é significativamente diminuída, com consequente produção das classes 3 de PG e TX e da classe 5 dos LT, provenientes dos ácidos graxos n-3.^{15,16,17}

Assim, a utilização de dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados n-3, oriundos dos peixes oleosos ou das cápsulas de OP, determina uma competição desses substratos com as vias metabólicas do ácido aracdônico, resultando na formação de produtos finais biologicamente menos potentes. Consequentemente, a suplementação com AGPIs tem sido utilizada para alterar a evolução das doenças renais nas quais os derivados do AA estão envolvidos. Na maioria dessas doenças, a evolução foi significativamente reduzida pela utilização de um suplemento dietético rico em OP.^{10,18,19}

CONSUMO DE ÓLEO DE PEIXE E FUNÇÃO RENAL

Estudos em animais

Em ratos espontaneamente hipertensos, a suplementação com OP na dose de 1,5g/kg peso corporal (p.c.) por dia, durante 13 semanas, diminuiu a pressão arterial e a área de injúria renal, além de reduzir as concentrações de colesterol e triacilgliceróis desses indivíduos. A melhora no padrão lipídico por meio dessa suplementação é um dos fatores protetores cardíacos e renais encontrados em pacientes hipertensos.^{3,20}

Utilizando ratos Zucker, modelo de diabetes tipo 2, Kasiske e colaboradores²¹ constataram que a

incidência de nefropatias diabéticas ocorridas poderia ser devida a baixas concentrações de ácidos graxos poliinsaturados no tecido renal. Entretanto, com o consumo de ração modificada pela adição de óleo de peixe, onde as concentrações de EPA e DHA foram 2,5g e 2,1g/100g de ração, durante 24 semanas, esses animais apresentaram redução da albuminúria, da expansão mesangial e da glomeruloesclerose, quando comparados ao grupo com dieta com adição de óleo de girassol. Além disso, o grupo n-3 apresentou diminuição dos triacilgliceróis e colesterol séricos e aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL). Sendo assim, a relação da hiperlipidemia e anormalidades teciduais foram encontradas, e a suplementação com n-3 foi capaz de amenizar ou melhorar o quadro progressivo de injúria renal.

Fernandez e colaboradores²² demonstraram que a suplementação com óleo de peixe, na dose de 1g/kg p.c. por dia, em ratas fêmeas durante a gravidez e lactação, e a continuidade com seus filhotes durante 70 dias a partir do desmame, foi capaz de diminuir o grau de caquexia e a taxa de crescimento tumoral em ratos portadores de tumor, alterar a resposta imunitária, e melhorar a função renal e o balanço hidro-eletrolítico em animais caquéticos. Entretanto, os mecanismos responsáveis pelas alterações na função renal observados nos animais suplementados não têm sido muito estudados até o presente momento.

Em modelos de diabetes experimental em ratos, os ácidos graxos essenciais apresentam propriedades de proteção contra nefropatia e neuropatia, duas desordens comuns em indivíduos diabéticos. Os mecanismos não estão bem elucidados, mas esses ácidos graxos têm efeitos sobre regulação de proteínas de função quinase e precursores de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos.²³

Estudos em humanos

O efeito da suplementação com AGPIs n-3 em humanos normais tem sido muito menos estudada. Dusing e colaboradores²⁴ investigaram o efeito das prostaglandinas na função renal e no metabolismo renal, através da suplementação durante seis semanas com 6g/dia de AGPIs n-3, em 10 voluntários saudáveis. Esses indivíduos apresentaram incremento significativo no fluxo plasmático renal e diminuição na resistência vascular renal. Essas mudanças determinaram incremento significativo na filtração glomerular, que passou de 97±3 mL/min antes da suplementação para 107±3 mL/min após a suplementação, e uma redução na fração de filtração.

Em pacientes em diálise, a utilização do óleo de peixe como suplemento alimentar é restrita. Essa restrição se deve às discussões sobre os efeitos sanguíneos e teciduais que os n-3, particularmente o EPA e DHA, apresentam sobre esses indivíduos. Além disso, a uremia, apresentada pela maioria desses pacientes, leva

a alterações de palatabilidade, podendo tornar os alimentos ricos em n-3, como os peixes, não tolerados. Adicionalmente, o processo de hemodiálise gera aumento dos mecanismos oxidativos, o que pode elevar a peroxidação do ômega 3, que ocorre pela desagregação da estrutura do ácido graxo e perda da função biológica. Associadas a esses fatores, as recomendações dietéticas oficiais para esses pacientes não encorajam o consumo de peixes e, como a restrição de potássio pode ser necessária nesses casos, a relação n-6/n-3 fica ainda maior.²⁵

Assim, estudos sobre a ação do ômega 3 nos pacientes em hemodiálise são escassos, e os encontrados, na sua maioria, são com a utilização da suplementação do óleo de peixe na tentativa de reversão da dislipidemia que frequentemente acomete esses pacientes, quadro relacionado com doenças cardiovasculares, maior causa de morbimortalidade em casos de falência renal crônica.^{25,26}

O desequilíbrio no metabolismo de lipoproteínas plasmáticas gera mudanças significativas, como altas concentrações de triacilgliceróis, lipoproteína de baixa densidade e muito baixa densidade (LDL e VLDL, respectivamente) e baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL). Reduções nas concentrações da apoproteína A I e II (Apo(a)) apresentam papéis na diminuição de HDL, pois são componentes obrigatórios da partícula de HDL. No caso de pacientes com doença renal crônica, a expressão gênica dessas apoproteínas aparece diminuída em locais de produção de HDL no fígado.^{25,27,28,29}

Como foi citado anteriormente, os ácidos graxos da família ômega 3 são altamente suscetíveis à oxidação, por apresentarem múltiplas duplas ligações estruturais. Pelo fato de o estado da doença renal em estágio avançado levar ao aumento da peroxidação lipídica, que está relacionado à aterosclerose, existe a possibilidade de a suplementação com ômega 3 nos pacientes em diálise poder apresentar efeitos cardiovasculares adversos. Entretanto, estudos em dialisados, que têm mensurado a suscetibilidade das partículas de LDL para a oxidação, não sustentam essa hipótese.²⁵

Estudo randomizado de Ando, Sanaka e Nihei³⁰ controlou o efeito da suplementação de EPA por 12 semanas na dose de 1,8g/dia sobre as partículas de LDL oxidadas. Confirmou-se que as concentrações plasmáticas de ácidos graxos e a concentração de LDL oxidada foram significativamente menores (38%) nos indivíduos tratados por 12 semanas, quando comparados ao grupo placebo. Os autores sugerem que o EPA pode ter atuado protegendo o LDL contra a peroxidação ou promovendo a habilidade de eliminar espécies oxidativas.

Hiponutrição proteico-calórica é frequentemente encontrada em pacientes com hemodiálise regular, gerando aumento significativo nos casos de

morbimortalidade. A má nutrição é multicausal, devida principalmente ao estado urêmico, a fatores hormonais, a doenças recorrentes e aos sintomas gerados pelo tratamento, como as alterações no paladar. Dietas ricas em peixes são providas de baixa quantidade de gordura saturada e componente proteico completo. Apresentam ainda porcentagem de proteína maior por calorias totais no dia, quando comparada a dietas isentas de peixes. Devido à presença de pouco tecido conectivo, há casos em que pacientes em diálise com aversão a alimentos proteicos têm maior palatabilidade ao consumo de peixes do que carnes.^{31,32}

Khajehdehi²⁷ e Svensson e colaboradores²⁹ evidenciaram que a suplementação com óleo de peixe em diferentes concentrações, 1,5 e 2,4g/dia, ou o aumento da frequência de ingestão de peixes, para 3 a 5 porções por semana durante 3 meses, reverteu parcialmente o quadro de dislipidemia, pela diminuição sérica de triacilgliceróis e aumento de HDL, em pacientes tratados com hemodiálise cronicamente, além de aumentar as concentrações de AGPI n-3, como o EPA e DHA plasmáticos.

Achados de Wolk e colaboradores³³ evidenciaram que o consumo de peixes oleosos 1 vez por semana ou mais por mulheres adultas diminui 44% a incidência de carcinoma renal e 74% em mulheres com contínuo consumo por 10 anos. A hipótese de ação é de que os AGPI n-3, presentes nesses peixes, principalmente o EPA e o DHA, apresentem efeitos na resposta imunitária sobre as células cancerosas e modulação da inflamação, proliferação celular, angiogênese e apoptose. Além disso, pelo aumento da incidência de carcinoma renal ter associação com baixas concentrações de vitamina D, e os peixes oleosos serem ricos nessa vitamina, a ação dos AGPI, somada com a não-carência de vitaminas, pode talvez diminuir a incidência da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação dos ácidos graxos n-3 (providos do consumo da própria carne ou cápsulas com óleo de peixe) no tratamento e prevenção de doenças renais vem sendo investigada, pois esse grupo de doenças tem sua origem relacionada ao aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios como os autocóides PG₂, TX₂ e LT₄. Esses produtos são conhecidos derivados do metabolismo de ácidos graxos n-6. Tendo em vista que os ácidos graxos n-3 competem com os n-6 pelas mesmas vias metabólicas, gerando, porém, mediadores com menor poder inflamatório, o aumento da ingestão de n-3 pode trazer potenciais efeitos positivos para a população em risco.

Estudos em animais diabéticos, hipertensos ou portadores de tumor, indicaram que a suplementação com óleo de peixe em diferentes concentrações promoveu melhoria de parâmetros relacionados ao quadro dessas doenças. Melhora do perfil lipídico e diminuição da pressão arterial de ratos espontaneamente hipertensos foram efeitos observados.

Em animais portadores de tumor, a suplementação proveu melhorias na função renal e no balanço hidroeletrólítico. O uso do óleo de canola adicionado à ração de animais diabéticos tipo I, preveniu o desenvolvimento de doença renal característica dos grupos de controle. E, utilizando-se animais diabéticos do tipo II como modelo experimental, o OP aumentou a concentração de HDL e preveniu a progressão da injúria renal relacionada a início de nefropatia.

Nos estudos com humanos, a suplementação de OP é restrita a reduzidos achados. Como recomendação dietética em pacientes com doença renal crônica, possui vários fatores a serem considerados, pois o consumo de peixes e a suplementação de OP geralmente não são encorajados. Entretanto, comparados a outros alimentos proteicos, os peixes, além de serem ricos em n-3, apresentam conteúdo proteico mais rico, fator que suporta o uso em alguns casos de má nutrição. Em pacientes em diálise, a suplementação com OP apresenta efeitos principalmente sobre a dislipidemia que acomete esses indivíduos. Dentre esses efeitos estão a diminuição de triacilgliceróis e colesterol total séricos, o aumento do HDL e a redução do LDL, VLDL e apoproteína A I e II. Esses eventos podem estar relacionados à melhoria ou até, à prevenção de doenças cardiovasculares.

Sendo assim, a indicação do consumo de peixes ou a suplementação com OP, a fim de suprir concentrações adequadas de n-3 em indivíduos com doenças renais, é estimulada com ressalvas, devido à falta de estudos nesse tipo de amostra e provavelmente pela ausência da total descrição dos mecanismos de ação após ingestão. Contudo, a ação estabelecida sobre a dislipidemia em pacientes renais crônicos, observada por alguns autores, justifica a investigação dos potenciais efeitos dos ácidos graxos n-3 sobre a prevenção e (ou) tratamento em alterações renais relacionadas a várias doenças.

REFERÊNCIAS

- 1 PRIYAMVADA, S. et al. Studies on the protective effect of dietary fish oil on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.78, p.369-381, 2008.
- 2 BERNE, R.M.; LEVY, M.N.; KOEPPEN, B.M. **Fisiologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 3 AGUILA, M.B. et al. Different edible oil beneficial effects (canola oil, fish oil, palm oil, olive oil, and soybean oil) on spontaneously hypertensive rat glomerular enlargement and glomeruli number. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.**, New York, v.76, p.74-85, 2005.
- 4 CALDER, P.C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity: pouring oil on troubled waters or another fishy tale. **Nutr. Res. Rev.**, Cambridge, UK, v.21, p.309-341, 2001.
- 5 TAPIERO, H. et al. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and eicosanoids in human health and pathologies. **Biomed. Pharmacother.**, Paris, v.56, p.215-222, 2002.
- 6 RUXTON, C.H.S. et al. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. **J. Hum. Nutr. Dietet.**, Oxford, v.17, p.449-459, 2004.

- 7 DAS, U.N. Do polyunsaturated fatty acids behave like an endogenous "polypill"? **Med. Hypotheses**, Edinburgh, v.70, p.430-434, 2008.
- 8 SALA-VILA, A.; MILES, E.A.; CALDER, P.C. Fatty acid composition abnormalities in atopic disease: evidence explored and role in the disease process examined. **Clin. Exp. Allergy**, Oxford, v.38, p.1432-1450, 2008.
- 9 MATTIX, H.J.; BADR, K.F. Arachidonic acid metabolites and the kidney. In: BRENNER, B.M. (Ed.) **The kidney**. 6th.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p.774-779.
- 10 HAO, C.; BREYER, M.D. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. **Annu. Rev. Phys. Chem.**, Palo Alto, v.70, p.357-377, 2008.
- 11 DOLEGOWSKA, B. et al. Metabolism of eicosanoids and their action on renal function during ischaemia and reperfusion: the effect of alprostadil. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.75, p.403-411, 2006.
- 12 PIZATO, N. et al. Fish oil alters T-lymphocyte proliferation and macrophage responses in Walker 256 tumor-bearing rats. **Nutrition**, Tarrytown, v.22, n.4, p.425-432, 2006.
- 13 CALDER, P.C. Dietary arachidonic acid: harmful, harmless or helpful? **Br. J. Nutr.**, Wallingford, v.98, p.451-453, 2007.
- 14 MUND, R.C. Decreased tumor growth in Walker 256 tumor-bearing rats chronically supplemented with fish oil involves COX-2 and PGE2 reduction associated with apoptosis and increased peroxidation. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.76, n.2, p.113-120, 2007.
- 15 CALDER, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.75, p.197-202, 2006.
- 16 LOMBARDO, Y.B.; CHICCO, A.G. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans: a review. **J. Nutr. Biochem.**, New York, v.17, p.1-13, 2006.
- 17 BHATTACHARYA, A. et al. Different ratios of eicosapentaenoic and docosahexaenoic omega-3 fatty acids in commercial fish oils differentially alter pro-inflammatory cytokines in peritoneal macrophages from C57BL/6 female mice. **J. Nutr. Biochem.**, New York, v.18, p.23-30, 2007.
- 18 BROWN, S.A. et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. **J. Lab. Clin. Med.**, St. Louis, v.135, n.3, p.275-286,
- 19 DONADIO, J.V. N-3 fatty acids and their role in nephrologic practice. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, London, v.10, p.639-642, 2001.
- 20 DIAZ ENCARNACIÓN, M.M. et al. Signaling pathways modulated by ūsh oil in salt-sensitive hypertension. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v.294, p.1323-1335, 2008.
- 21 KASISKE, B.L. et al. Impact of dietary fatty acid supplementation on renal injury in obese Zucker rats. **Kidney Int.**, Malden, v.39, p.1125-1134, 1991.
- 22 FERNANDEZ, R. et al. Effect of chronic fish oil supplementation on renal function of normal and cachectic rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.37, p.1481-1489, 2004.
- 23 BRADDOCK, R. et al. gamma-Linoleic acid and ascorbic acid ameliorate the effects of experimental diabetes on electrolyte and bone homeostasis in pregnant rats. **J. Endocrinol.**, Bristol, UK, v.173, n.2, p.273-284, May 2002.
- 24 DUSING, R. et al. Effects of n-3 fatty acids on renal function and renal prostaglandin E metabolism. **Kidney Int.**, Malden, v.38, n.2, p.315-319, 1990.
- 25 FRIEDMAN, A.; MOE, S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, DC, v.1, n.2, p.182-192, Mar. 2006.
- 26 TAZIKI, O. et al. The effect of low dose omega-3 plasma lipids in hemodialysis patients. **Saudi J. Kidney Dis. Transpl.**, Riyadh, v.18, n.4, p.571-576, 2007.
- 27 KHAJEHDEHI, P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients. **J. Ren. Nutr.**, Philadelphia, v.10, p.191-195, 2000.
- 28 HARPER, C.R.; JACOBSON, T.A. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.51, n.25, p.2375-2384, 2008.
- 29 SVENSSON, M. et al. The effect of n-3 fatty acids on lipids and lipoproteins in patients treated with chronic haemodialysis: a randomized placebo-controlled intervention study. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v.23, p.2918-2924, 2008.
- 30 ANDO, M.; SANAKA, T.; NIHEI, H. Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, DC, v.10, p.2177-2184, 1999.
- 31 KUTNER, N.G. et al. Association of fish intake and survival in a cohort of incident dialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, Philadelphia, v.39, n.5, p.1018-1024, 2002.
- 32 LOU, L.M. et al. Nutrient intake and eating habits in hemodialysis patients: comparison with a model based on Mediterranean diet. **Nefrología**, Madrid, v.27, n.1, p.38-45, 2007. Em espanhol.
- 33 WOLK, A. et al. Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. **JAMA**, Chicago, v.296, n.11, p.1371-1376, 2006.