

**CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE BACHARELADO EM FISIOTERAPIA**

MATHEUS PAES RIBEIRO NONATO

**ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DOS ÁCIDOS GRAXOS POLI
INSATURADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**JUAZEIRO DO NORTE – CE
2018**

MATHEUS PAES RIBEIRO NONATO

**ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DOS ÁCIDOS GRAXOS POLI
INSATURADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em
Fisioterapia do Centro Dr. Universitário Leão
Sampaio da Disciplina de Trabalho de Conclusão de
Curso II

Orientadora: Lindaiane Bezerra Rodrigues Dantas

JUAZEIRO DO NORTE – CE

2018

*“Aos meus pais, Daniel Nonato Filho e Janine Soares Paes,
que sonharam junto comigo a realização dessa grande
etapa na minha vida, grato por todo o esforço de vocês por mim,
e aos meus irmãos, que sempre me apoiaram em tudo que
eu fiz e comemoraram juntos cada vitória alcançada.”*

AGRADECIMENTOS

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.
Eclesiastes 3:1” Assim como está escrito no livro de Eclesiastes, posso vivenciar tais palavras com a convicção de que todas as coisas acontecem no momento certo, não há para que termos pressa se tudo que plantamos hoje, colheremos amanhã. Sou grato a Deus por tudo que vivenciei durante esse período de graduação, e por ter chegado até aqui, foram dias árduos, porém não há do que ter arrependimento do que foi feito, hoje a sensação é de dever cumprido e o maior e mais difícil sentimento de encarar é a saudade que fica de todos os momentos vivenciados durante essa fase inesquecível da minha vida. A minha orientadora que me deu um apoio excepcional em todos os períodos da minha graduação, pois independente da orientação do tcc, firmamos uma amizade muito boa e proveitosa nesses últimos 3 anos e meio, sou grato por você ter me ajudado em tudo que precisei e até nos momentos de grandes dificuldades, sempre pude contar com você, lhe desejo todo o sucesso do mundo na sua vida. A minha família pelo imenso apoio em todas as etapas da minha graduação, pelo orgulho dos meus pais e noiva em me verem amadurecer, crescer e subir cada degrau na minha vida acadêmica, vocês são a base que me mantiveram perseverante em meio a tantas dificuldades que enfrentei por esses 5 anos que se passarem, em especial quero agradecer ao meu irmão João Tiago, que juntos enfrentamos uma etapa muito difícil da sua vida, mas como Deus é justo e fiel, Ele me deu todo o conhecimento necessário para que eu pudesse tomar todas as atitudes necessárias durante o seu tratamento, sou grato por tudo, pois posso ver o quanto somos amados por Deus e por todos que nos ajudaram. Ao meu amigo Marcos Yuri, quem sempre esteve por trás de tudo, nos bastidores, o que me deu a ideia de pesquisar esse “tema estratosférico”, e acabou me convencendo a mergulhar a fundo nesse assunto, resultando como tema do meu tcc, obrigado amigo, te desejo muito sucesso na sua vida, que teus sonhos se realizem e que suas metas sejam todas alcançadas, você será um grande profissional. E a uma pessoa muito especial que eu nunca poderia deixar de agradecer, minha coordenadora Gardênia o meu muito obrigado, pessoa sempre disposta a ajudar em todas as horas e que sempre soluciona nossos problemas, te desejo tudo de bom na sua vida, um forte abraço e que Deus te abençoe. Aos meus colegas, agradeço imensamente a todos que me acompanharam durante nossos 5 anos de jornada, nunca esquecerei de vocês, todos são muito especiais para mim, sempre os levarei comigo no coração aonde eu estiver, desejo a cada um todo o sucesso merecido pelo esforço de cada um na faculdade, um abraço a todos.

*“Voltei-me, e vi debaixo do sol que não é dos
ligeiros a carreira, nem dos fortes a batalha,
nem tampouco dos sábios o pão,
nem tampouco dos prudentes as riquezas, nem tampouco dos
entendidos o favor, mas que o tempo e a
oportunidade ocorrem a todos.”*

Eclesiastes 9:11

RIBEIRO. M. P. N, ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DOS ÁCIDOS GRAXOS POLI INSATURADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA. Trabalho de conclusão de curso de graduação. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio, 2018 p. 67

RESUMO

Introdução: Os ácidos graxos (AG), estão presentes em várias formas de vida, realizando funções importantes no metabolismo celular e nas estruturas das suas membranas. Os AG de cadeia longa são poli-insaturados, sendo assim a molécula do ômega-3. O ATP será sintetizado através dos AG que percorrem várias etapas. **Objetivos:** Investigar a atividade anti-inflamatória dos ácidos graxos poli-insaturados, identificando os principais ácidos graxos poli-insaturados utilizados para fins anti-inflamatórios, afim de caracterizar os estudos que apresentam os ácidos graxos poli-insaturados como agentes anti-inflamatórios, e compreender os mecanismos de ação dos ácidos graxos poli-insaturados como agentes anti-inflamatórios. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa exploratória, descritiva, de revisão bibliográfica sistemática seguindo o protocolo prisma. O estudo foi realizado nas bases de dados PubMed, e BVS. A pesquisa aborda a atividade anti-inflamatória da molécula ômega-3. Foram inclusos artigos na íntegra nas línguas inglesa e portuguesa de estudos intervencionais experimentais, caso controle, ensaios clínicos randomizados e não randomizados e excluídos artigos de revisões, estudos transversais e de coorte. **Resultados e discussão:** Com as pesquisas realizadas da molécula do ômega-3, observamos o papel fundamental na diminuição da produção do ácido hialurônico, pois uma vez a redução do mesmo, não teremos produção do ácido araquidônico, como também dos seus mediadores químicos, mostrando dessa forma que, o ácido graxo poli-insaturado ômega-3 possui um grande efeito anti-inflamatório. Após a filtragem dos estudos, incluíram-se 51 artigos na presente pesquisa. **Conclusão:** Compreende-se que a molécula do ômega-3 estudada em questão, possui efeitos benéficos no quadro clínico das doenças agudas e crônicas, atenuando os processos inflamatórios, promovendo melhora da qualidade de vida dos portadores das patologias investigadas.

Palavras chave: ácidos graxos, ômega-3, inflamação.

RIBEIRO. M. P. N, ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF INSATURATED POLI FATTY ACIDS: SYSTEMATIC REVIEW. Graduation course work. University Center Dr. Leão Sampaio, 2018 p. 67

ABSTRACT

Introduction: Fatty acids (AG) are present in many forms of life, performing important functions in cell metabolism and in the structures of their membranes. The long chain AGs are polyunsaturated, thus being the omega-3 molecule. The ATP will be synthesized through GAs that go through several steps. **Objectives:** To investigate the anti-inflammatory activity of polyunsaturated fatty acids, identifying the main polyunsaturated fatty acids used for anti-inflammatory purposes, in order to characterize studies that present polyunsaturated fatty acids as anti-inflammatory agents, and to understand the mechanisms of action of polyunsaturated fatty acids as anti-inflammatory agents. **Methodology:** This is an exploratory, descriptive, systematic review of literature following the prism protocol. The study was conducted in the PubMed, and VHL databases. The research addresses the anti-inflammatory activity of the omega-3 molecule. Full articles were included in the English and Portuguese languages of experimental interventional studies, case control, randomized and non-randomized clinical trials, and excluded articles from reviews, cross-sectional studies and cohort studies. **Results and discussion:** With the research carried out on the omega-3 molecule, we observed the fundamental role in the reduction of the production of hyaluronic acid, since once the reduction of the same, we will not have arachidonic acid production, as well as its chemical mediators, showing so that the poly-unsaturated fatty acid omega-3 has a great anti-inflammatory effect. After filtering the studies, 51 articles were included in the present study. **Conclusion:** It is understood that the molecule of the omega-3 studied in question, has beneficial effects in the clinical picture of acute and chronic diseases, attenuating the inflammatory processes, promoting improvement of the quality of life of patients with the pathologies investigated.

Key words: fatty acids, omega-3, inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Síntese de prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX). Fonte: Ômega-3, o que existe de concreto (artigo).....	15
Figura 2: Processo inflamatório articular que ocorre na patologia da artrite reumatóide. Fonte: https://guest30e4af/artrite-reumatide	17
Figura 3: Placas de ateroma que ocorrem no endotélio arterial. Fonte: https://www.biomedicinapadrao.com.br/2009/09/como-se-forma-placa-de-ateroma.html	18
Figura 4: Formação de novos ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega-3 e ômega-6 Fonte: Ômega-3, o que existe de concreto (artigo).....	21
Figura 5: Propriedades inflamatórias derivadas dos eicosanoides. Fonte: Ômega-3: o que existe de concreto (artigo).....	23
Figura 6: A síntese de leucotrienos que são formados a partir da via das lipoxigenases derivados do ácido araquistônico. Fonte: Ômega-3, o que existe de concreto (artigo).....	27
Figura 7. Fluxograma das etapas da seleção dos estudos que foram inclusos na pesquisa. Fonte: Autoria própria. Nonato, 2018.....	29
Figura 8. Os itens principais que constituem uma revisão sistemática. Fonte: Galvão <i>et al.</i> , 2015.....	30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Descrição dos métodos com o uso do ômega 3 nas reações de hipersensibilidade. Fonte: Autoria própria. Nonato, 2018.....	33
TABELA 2: Descrição dos métodos com o uso do ômega 3 nas respostas autoimunes. Fonte: Autoria própria. Nonato, 2018.....	39
TABELA 3: Resultados dos efeitos do ômega 3 nas reações de hipersensibilidade. Fonte: Autoria própria. Nonato, 2018.....	44
TABELA 4: Resultados dos efeitos do ômega 3 nas respostas autoimunes. Fonte: Autoria própria. Nonato, 2018.....	51
TABELA 5: Desfecho dos estudos selecionados em todas as doenças encontradas. Fonte: Autoria própria. Nonato, 2018.....	56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA: Ácido araquidônico

AG: Ácidos Graxos

AGE: Ácidos graxos essenciais

AGPI: Ácidos graxos poli insaturados

AL: Ácido Linoleico

AR: Artrite reumatoide

COX: Ciclooxygenase

DHA: Decosahexanóico

EETs: Epóxieicosatrenoico

EPA: Eicosapentanóicos

ERNs: Espécies reativas de moléculas de nitrogênio

EROs: Espécies reativas de moléculas de oxigênio

HETE: Ácido hidroxieicosatetanoico

HPETE: Hidroperoxieicosateranoicos

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

LOX: Lipoxigenase

LT: Leucotrienos

LX: Lipoxinas

NO: Óxido Nítrico

PGE: Prostaglandinas

TX: Tromboxano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVOS GERAIS:.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 RESPOSTA INFLAMATÓRIA.....	14
3.2 DOENÇAS AUTO IMUNES	15
3.3 DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÔNICA	17
3.3.1 ATROSCLEROSE.....	17
3.4 AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS	18
3.5 ATUAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS	19
3.6 OS EICOSANOIDES	21
3.7 A VIA DAS CICLOOXYGENASES (COX)	23
3.8 A VIA DAS LIPOOXYGENASES (LOX).....	25
4. METODOLOGIA.....	28
4.1 TIPO DE ESTUDO	28
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ARTIGOS	28
4.3 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS.....	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6. CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS	59

1. INTRODUÇÃO

Os lipídeos, principalmente os ácidos graxos, estão presentes em várias formas de vida, realizando funções importantes no metabolismo celular e nas estruturas das suas membranas. Nos humanos, os componentes do ácido linoleico e alfa-linoleito, são necessários para o metabolismo normal das células, e da funcionalidade das suas membranas (SIMOPOULOS, 2006).

Os ácidos graxos (AG) serão classificados de acordo com o tamanho da cadeia de carbonos, seu grau de saturação e a posição onde estará presente pela primeira vez a dupla ligação de carbonos. A forma química para descrever o ácido, deve informar o número de carbonos, número de duplas ligações e o posicionamento da primeira dupla ligação em relação ao radical metil da extremidade distal da molécula (KITAJKA et al., 2004).

O ômega-3 é uma molécula de lipídeo poli-insaturado (AG), que promove ações anti-inflamatórias. O ATP será sintetizado através dos AG que percorrem várias etapas: o transporte das células de ácidos graxos, o seu acoplamento com algumas proteínas, a sua ativação com a acil-coenzima A na presença de acil-CoA sendo sintetizada e a sua passagem pela membrana interna da mitocôndria. Os ácidos graxos poli-insaturados necessitam da enzima carnitina para auxílio nessa passagem (CALDER e GRIMBLE, 2002).

As moléculas de ácidos graxos saturados, são as menores e que não possuem duplas ligações em sua estrutura, os monoinsaturados possuem apenas uma dupla ligação, e os poli-insaturados apresentam mais de uma dupla ligação na sua cadeia de carbonos. Significa que, quanto mais insaturado for o lipídeo, mais predisposto será para a peroxidação. Os AG saturados geralmente são sólidos (como a manteiga) em uma temperatura ambiente, e os poli-insaturados geralmente são líquidos, por exemplo o óleo de soja (MARTIN et al., 2006).

Os eicosanoides são substâncias lipídicas produtoras dos mediadores químicos, sendo em maior quantidade as prostaglandinas, e são encontrados em fontes orgânicas, na sua maior quantidade em óleo de peixes marinhos, como a cavala, sardinha, arenque e menhaden, porém também podem ser encontrados nos vegetais, como o girassol, linoleico do milho, soja, açafrão, semente de colza, borragem e semente de linhaça (ANDRADE e CARMO, 2006).

Os lipídeos, assim como o ômega-3 são geralmente adquiridos na dieta, mas se necessário poderão ser sintetizados através de reações enzimáticas do adicionamento de novas unidades de mais dois carbonos e da dessaturação, que é a criação de novas duplas ligações. Criar novas ligações duplas pode ser estimulado através da insulina, ou pode ser inibida pela glicose, adrenalina ou glucagon (CALDER, 2009).

O ômega-3 é uma molécula de ácido graxo poli-insaturado classificado por uma cadeia longa de 14 a 22 átomos de carbono, denomina-se dessa forma por ter mais de uma dupla ligação. O mesmo atua na membrana plasmática das células, atenuando a produção dos eicosanoides e por consequência, será reduzida a produção dos mediadores químicos derivados dos ácidos hialurônico e araquidônico (ANDRADE e CARMO, 2006).

Entretanto, comprehende-se que a molécula de ômega-3 promove uma redução do quadro clínico nas doenças inflamatórias de caráter auto imune e de hipersensibilidade, através da inibição da produção do ácido araquidônido e dos seus mediadores inflamatórios, visto que tais substâncias são percussoras da inflamação que estão presentes nas doenças investigadas no presente estudo (ANDRADE e CARMO, 2006).

Diante do que foi dito, surgiram os seguintes questionamentos: como os ácidos graxos presentes na dieta podem atuar como agentes anti-inflamatórios? Quais as formas de uso dos ácidos graxos insaturados?

Acredita-se que os ácidos graxos poli-insaturados apresentam atividades anti-inflamatórias, e atuam reduzindo a produção dos mediadores químicos responsáveis por este processo, sendo assim, visto que sem mediadores inflamatórios não há inflamação, entende-se que há uma redução da crise inflamatória com o uso da molécula de ômega-3.

A justificativa do presente estudo, vem de interesse do próprio pesquisador, em ampliar seus conhecimentos na área e verificar de uma forma minuciosa os principais benefícios do uso do ômega-3, onde pode ser observado a sua capacidade anti-inflamatória, promovendo uma redução da devida resposta desencadeada pelo sistema autoimune.

Sendo assim, este estudo apresenta relevância na resposta anti-inflamatória das doenças crônicas e autoimunes, onde os estudos realizados com os ácidos graxos poli insaturados (AGPI), em específico o ômega-3, mostraram efeitos benéficos na redução do quadro clínico das doenças investigadas no presente estudo; tem relevância científica com a publicação de dados acerca da comprovação dos efeitos promovidos pelas moléculas de AGPI, causando benefícios nos quadros inflamatórios apresentados.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS:

- ✓ Investigar através de uma revisão a atividade anti-inflamatória dos ácidos graxos poli-insaturados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar os principais ácidos graxos poli-insaturados utilizados para fins anti-inflamatórios.
- ✓ Sintetizar os estudos que apresentam os ácidos graxos poli-insaturados como agentes anti-inflamatórios.
- ✓ Compreender os mecanismos de ação dos ácidos graxos poli-insaturados como agentes anti-inflamatórios.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

O organismo, como proteção contra agentes infecciosos e outras situações adversas, usa como mecanismo crucial os processos inflamatórios para manutenção da sua integridade e equilíbrio. Os eventos da inflamação são oriundos de processos bioquímicos e celulares que agem com o reconhecimento, sequestro e degradação de抗ígenos e células infectadas ou lesadas. A função inflamatória dada pelo sistema imune, é imediata, à lesão ou ao processo infeccioso (CURTIS et al., 2002).

Para que seja identificado um processo inflamatório, existem seus sinais cardinais, que são eles: dor, calor, rubor, vaso dilatação, edema e perca da função, que causam aumento do fluxo sanguíneo no local, que são causadas por eicosanoides, sendo estes os principais mediadores inflamatórios, histamina, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos, interleucina-1, TNF e bradiquinina. Sabe-se que a inflamação é um processo normal do organismo, porém em situações exacerbadas, causa danos a tecidos e órgãos (KUMAR et al., 2010).

Uma vez a ativação dos mediadores químicos e a formação dos sinais cardinais inflamatórios presentes no tecido, haverá a ativação de células do sistema imunológico, sendo estas responsáveis por combater qualquer tipo de processo infeccioso que esteja ocorrendo no organismo. Os sinais cardinais da inflamação, tem a função de indicar o local da injúria, para que as células imunológicas cheguem até o local (MEHTA e MALIK, 2006).

Figura 1: Síntese de prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX).

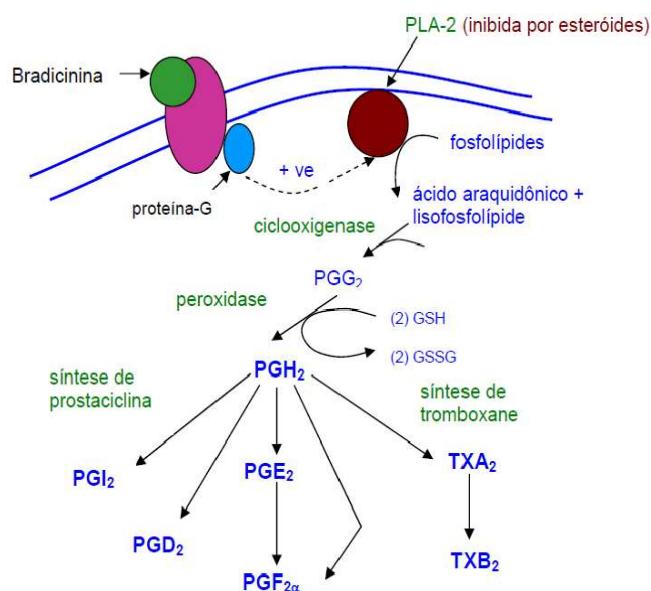


Figura 1: Síntese de prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX). **Fonte:** Ômega-3, o que existe de concreto (artigo).

A figura à cima mostra a síntese de algumas prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX) que são clinicamente relevantes derivados do ácido araquidônico. Existem vários estímulos, que são eles as bradicininas, epinefrina e trombina que ativam a fosfolipase A2, que hidrolisa o ácido araquidônico dos fosfolopídeos da membrana. Em cada molécula há um subscrito que refere-se ao número de duplas ligações que estão presentes. **Fonte:** Ômega-3, o que existe de concreto (artigo)

A chegada de células do sistema de defesa depende dos sinais cardinais, onde o primeiro deles é a vaso dilatação em conjunto com o aumento da permeabilidade do vaso, facilitando a passagem de células do meio intravascular para o meio extra vascular, e esse processo denomina-se diapedese. Visto que a permeabilidade vascular estar aumentada, haverá por consequência a formação do edema, que será o segundo sinal cardinal (KUMAR et al., 2010).

Para que haja a chegada de células até o local da inflamação, existem os estímulos quimiotáticos, que irão guiá-las após a diapedese, levando-as a área inflamada. Os demais sinais inflamatórios, como a dor, o calor e o rubor, terão a função de auxiliar na destruição do antígeno, uma vez que temperaturas mais elevadas não favorecem a sua sobrevivência, porém a dor é apenas um sinal para o organismo de que algo de errado estar ocorrendo (MEHTA e MALIK, 2006).

Sabe-se que após a eliminação do antígeno no tecido, encontram-se partículas mortas sendo necessário a atuação das células de limpeza para eliminação dos restos celulares, e para que isso ocorra, dos macrófagos para fagocitar e atuar com a sua função de limpeza e reparo tecidual, visto que ao término da eliminação do antígeno e limpeza tecidual, haverá a hiperplasia reparando. (KUMAR et al., 2010).

3.2 DOENÇAS AUTO IMUNES

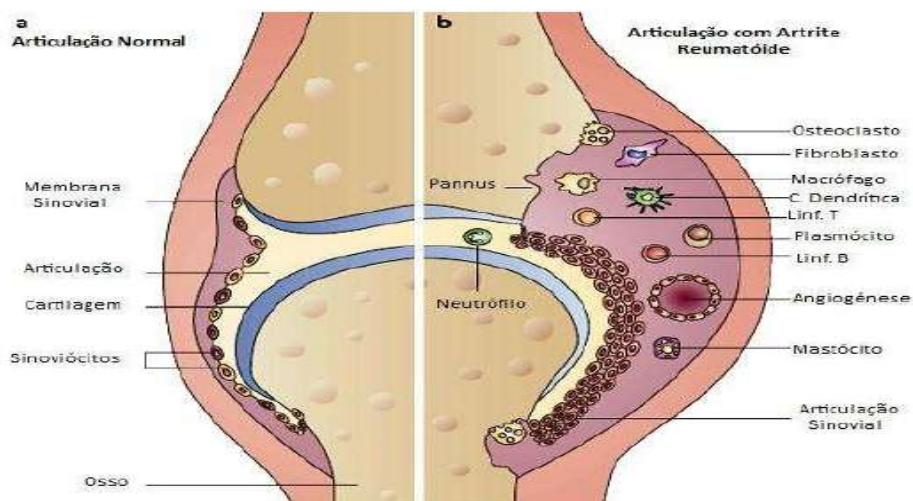
As doenças autoimunes são caracterizadas pela ativação do sistema imunológico sem que haja a presença de um antígeno ou corpo estranho para a destruição do mesmo, com isso, ocorrerá a destruição das próprias células do corpo que se encontram saudáveis. (CALDER, 2009).

A inflamação em situações patológicas, terá uma resposta exacerbada, causando malefícios para o sistema onde será desenvolvendo. Como mecanismo, ocorrerá a formação de

mediadores químicos de maneira desnecessária, e o sistema imunológico atuará com a produção das células de defesa, porém estas não irão promover a destruição do agente exógeno, pois não há existência do mesmo, sendo assim, o ataque se dará as células presentes no próprio tecido do organismo trazendo alterações irreversíveis. (ABBAS, Abul K et al., 2015)

A artrite reumatoide (AR), por exemplo, é uma patologia inflamatória sistêmica, autoimune, e é caracterizada, principalmente, por inflamação crônica da membrana sinovial das articulações. Ocorre principalmente, o aumento da produção de citocinas proinflamatórias, que caracterizam o seu papel na inflamação crônica, onde se estabelece o quadro duradouro da doença (BRENOL et al., 2007).

Figura 2: Processo inflamatório articular que ocorre na patologia da artrite reumatóide.



Fonte: <https://guest30e4af/artrite-reumatide>

Há uma grande liberação de TNF alfa e de metaloproteinases, por macrófagos e fibroblastos sinoviais, por não haver a presença de vírus ou bactérias no tecido para serem destruídos pelo sistema imune, ocorrerá a destruição das células saudáveis dos tecidos articulares. A suplementação em pacientes portadores de AR, com o ômega-3, causou uma diminuição nos níveis exacerbados de citocinas e quimiocinas nos tecidos, provocando melhora dos sintomas da doença (BRENOL et al., 2007).

Espécies reativas de moléculas de nitrogênio e oxigênio (ERNs e EROs respectivamente), tem uma importante função na patogênese da artrite reumatoide. O EROs, peridóxido de nitrogênio, superóxido, radicais hidroxila e o ácido hipocloroso, e ERNs, NO e peroxinitrito, agem diretamente no aumento do dano tecidual durante os processos inflamatórios (CALDER, 2009).

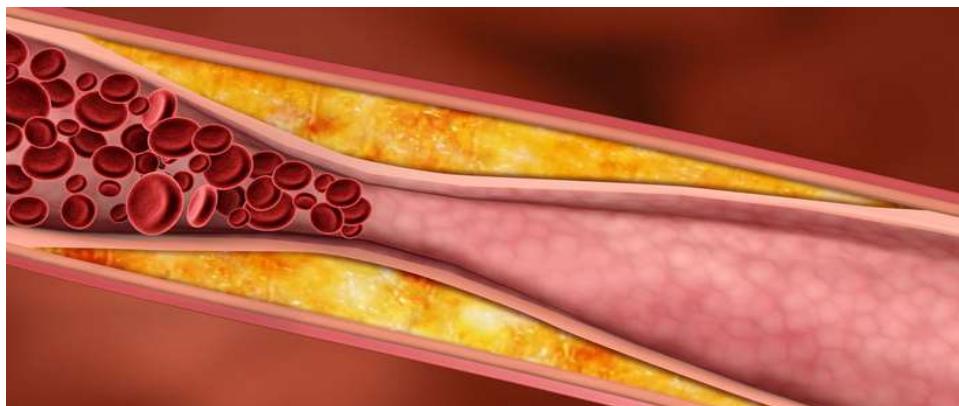
3.3 DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÔNICA

3.3.1 ATEROSCLEROSE

Exemplificando, é uma patologia inflamatória crônica, tendo como sinais clínicos a formação de placas gordurosas no endotélio vascular arterial de maneira patológica, visto que há presença de lipídeos aderidos ao endotélio arterial de forma fisiológica, porém a aterosclerose ocorre quando essa formação ocorre de maneira exacerbada ocasionando a obstrução parcial ou total do lúmen do vaso (RUBIN e MOLLISON, 2007).

Em situações que ocorram o rompimento da placa ateromatosa, haverá uma obstrução total do lúmen do vaso sendo ocasionada por um evento trombolítico característico de um fluxo turbinhonar presente na artéria a ser acometida, provocando hipóxia e lesão tecidual por necrose subsequentemente após a obstrução (RUBIN et al., 2007).

Figura 3: Placas de ateroma que ocorrem no endotélio arterial.



Fonte: <https://www.biomedicinapadrao.com.br/2009/09/como-se-forma-placa-de-ateroma.html>

A ateromatose será vista pelo sistema imunológico como um corpo estranho, sendo este ativado promovendo a ativação das primeiras células que chegarão ao local, os monócitos, porém serão insuficientes no processo de degradação da placa, sendo causada a chegada dos macrófagos ao local (RUBIN et al., 2007).

Porém os macrófagos farão efeito reverso da sua função, pois ao invés de degradarem a placa, serão transformados em macrófagos esponjosos ou chantelados, que irão absorver os lipídeos, e se unirão a placa de gordura provocando o seu aumento (UITTENBOGAARD et al., 2000).

Os AGPI, em específico o ômega-3, irá promover uma atenuação da produção de células do sistema imunológico, permitindo uma diminuição da placa de ateroma, pois sem células do

sistema imunológico chegando ao local, não irá ter aumento da mesma, atenuando o quadro clínico de possíveis eventos causados pela má formação da placa de ateroma (KAMEDA et al., 2015).

3.4 AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

Evidenciou-se em 1991, a presença da ciclo-oxigenase em duas isso formas, definidas como COX-1 e COX-2, que são geneticamente codificadas, porém apresentam estruturas químicas semelhantes, com 60% de correlação na sequência dos aminoácidos e dos padrões singulares de expressão. A isoforma de COX-1 é expressa de maneira constante na maioria dos tecidos, porém a COX-2 surge durante a inflamação (HOWARD e DELAFONTAINE, 2004).

A COX-1 é de suma importância para a manutenção do estado fisiológico do organismo humano em muitos tecidos, como a proteção da mucosa do intestino, o controle de fluxo sanguíneo renal, a homeostase, respostas autoimunes, as funções do sistema nervoso central e dos pulmões, cardiovasculares e do sistema reprodutor (VANE e BOTTING, 1998).

A COX-2 é induzida durante a inflamação através de vários estímulos, por exemplo as citocinas, endotoxinas e os fatores de crescimento. A partir disso, serão formadas as prostaglandinas que são indutoras e auxiliam no surgimento dos sinais cardinais da inflamação, edema, dor, calor, rubor e febre. As COX-2 também estão presentes nas células vasculares do endotélio normal, que irão liberar prostaciclinas como resposta ao estresse provocado no vaso (GROSSER et al., 2006).

As enzimas COX são de suma importância para a manutenção da homeostasia cardiovascular. Durante a ativação plaquetária, há somente a presença da COX-1, que causa a agregação plaquetária, vasoconstrição e hiperplasia muscular lisa para que haja o processo de reparo do vaso rompido. Em contrapartida temos as prostaciclinas secretadas pelo endotélio vascular e derivadas da COX-2, que promove o relaxamento vascular e promove vaso dilatação (GROSSER et al., 2006).

Existem diferenças nos efeitos biológicos dos fármacos inibidores de COX, onde eles irão variar os seus efeitos, conforme o grau de seletividade para as duas isoenzimas, conforme as variações dos tecidos de maneira específica em sua distribuição e das enzimas que se modificam de prostaglandinas em prostanoides específicos (BATLOUNI, 2010).

Os fármacos inibidores de COX são os AINES, tendo os não seletivos de COX que inibem a produção de prostaglandinas na mucosa gastrointestinal podendo provocar úlcera gástrica, gastroduadinite e sangramento digestivo. AINES como a aspirina, diminuem a

produção plaquetária e de tromboxanos, pois eles bloqueiam COX-1 e previnem a trombose arterial, reduzindo a aterosclerose (BATLOUNI, 2010).

Estudos recentes mostram que, inibidores seletivos de COX-2 causam o aumento do risco de trombose arterial, pois eles não bloqueiam a formação de tromboxano A2 e não realizam a função anti plaquetária, em virtude da inibição mínima da COX-1, mas eles diminuem a produção de prostaglandinas, e por esse motivo apresentam função anti inflamatória (ANTMAN et al., 2007).

Ao serem realizadas as pesquisas sobre a molécula de ômega-3, vimos que a função protetora do AGPI ômega-3 está embasado nos seguintes princípios tendo como exemplo a asma: 1) a asma é potencializada pela produção exacerbada de células pró-inflamatórias, os leucotrienos, 2) o uso do ômega-3 reduz a produção excessiva dessas células, e 3) existe uma relação entre o uso da molécula, e a redução do risco de desenvolvimento da asma, e uma melhora da função pulmonar. Porém, as evidências da sua eficácia da prevenção e tratamento, ainda são contraditórias (RUBIN e MOLLISON, 2007).

Ele irá atuar na diminuição dos fatores pró-inflamatórios, causando uma redução das crises, visto que a patologia é desencadeada por um processo inflamatório, e também foi observado que, mulheres gestantes asmáticas, ao fazerem o uso do ômega-3, diminuem significativamente as chances dos seus filhos nascerem portadores de asma ou a desenvolverem na infância (RUBIN e MOLLISON, 2007).

O ômega-3 irá atuar no equilíbrio da produção do ácido araquidônico e por consequência, na formação de mediadores inflamatórios. Por ser um lipídeo presente na membrana das células, ele promoverá também um equilíbrio na produção do ácido-linoléico, sendo assim, em situações que se tenham inflamações patológicas e exacerbadas, a molécula n-3 promoverá uma atenuação do quadro inflamatório levando ao estado de equilíbrio do sistema imunológico (ANDRADE e CARMO, 2006).

3.5 ATUAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

Os ácidos graxos encontram-se presentes nas mais diversas formas de vida, realizando importantes funções nas estruturas das membranas celulares e nos seus processos metabólicos. Os ácidos linoléico e alfa-linoléico são indispensáveis para a manutenção da membrana plasmática sob condições normais, mantendo também em bom estado as funções cerebrais e a transmissão dos impulsos nervosos (YOUSDIM et al., 2000).

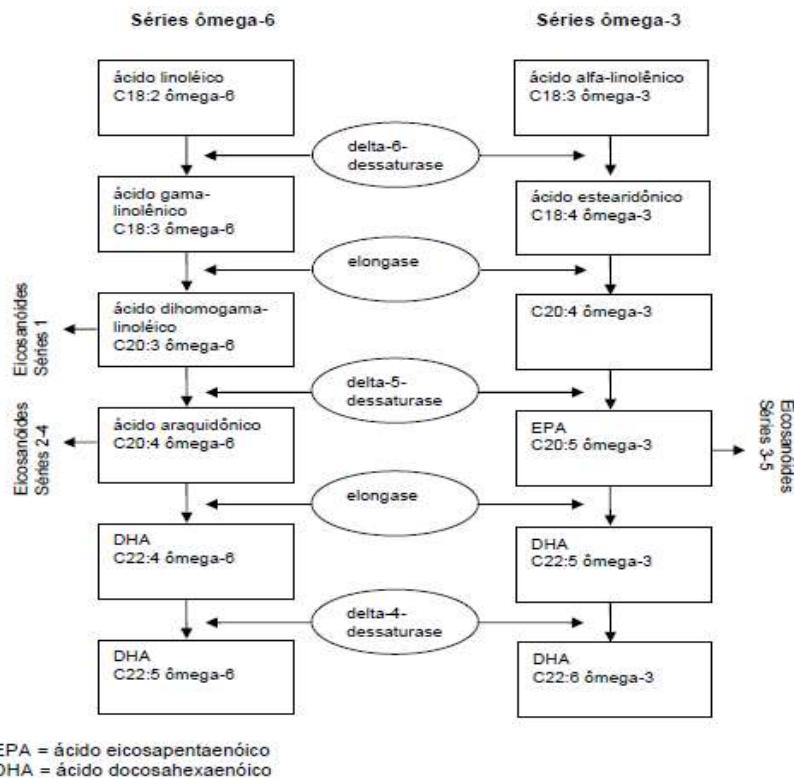
Esses ácidos irão atuar também na transferência de oxigênio da atmosfera para o plasma, desde a síntese da hemoglobina a divisão celular, e são denominados essenciais por não serem sintetizados pelo organismo a partir dos ácidos graxos derivados da síntese de um novo ácido (WANTEN e CALDER, 2007).

Os ácidos graxos oriundos das famílias n-6 e n-3 podem ser obtidos através da dieta, ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoléico e alfa-linoleico, por meio da ação da enzima alongases e dessaturase. As alongases atuam ligando mais dois átomos de carbono à parte inicial da cadeia, e já as dessaturases agem oxidando dois carbonos da cadeia formando uma dupla ligação (MARTIN, 2006).

Os lipídeos ômega-6 e ômega-3 competem pelas enzimas que estão envolvidas nas reações de dessaturação e alongamento de cadeias, e por mais que essas enzimas tenham maior afinidade pelo ômega-3, a conversão do ácido alfa-linoléico é influenciada fortemente por os níveis de ácido linoléico presente na dieta, e por conta da dieta ser rica em ômega-6 ao invés de ômega-3, as enzimas de dessaturação ligam-se ao ômega-6 pois o mesmo encontra-se em maior quantidade (ANDRADE e CARMO, 2006).

A molécula do ômega-3, apresenta uma importante função anti-inflamatória no organismo, atenuando na produção de células do sistema imunológico, com isso observa-se que nas doenças autoimunes haverá uma redução da produção dessas células, promovendo uma melhora no quadro clínico da doença (CALDER, 2009).

Figura 4: Formação de novos ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega-3 e ômega-6.



Fonte: Ômega-3, o que existe de concreto (artigo).

3.6 OS EICOSANOIDES

Os eicosanoides compõem a família de moléculas biológicas sinalizadoras, que possuem muita potência, porém apresentam meia-vida curta, devido a isso, agem de forma local, ou podem atuar nas células ao redor das quais são produzidas. Possuem ação nos diversos tecidos do organismo, causando uma resposta fisiológica em uma grande faixa de amplitude, como as reações durante os processos inflamatórios, que são a bronco constrição, agregação plaquetária, contração vascular e reações imunes (MARTIN et al., 2006).

Para que haja a síntese dos eicosanoides, os AGE necessitam ser metabolizados pelas enzimas elongase e dessaturase, que ocorrerá em uma cadeia de reações enzimáticas, até que ocorra a formação dos ácidos graxos, que são precursores dos eicosanoides (SIDDIQUI et al., 2008).

Os ácidos mais incorporados as membranas são: o eicosapentanoicos (EPA) e o decosahexanoico (DHA), ambos ômega-3, o ácido araquidônico (AA) (ômega-6) e o ácido linoléico (AL, ômega-9). Junto com os seus efeitos de promover estabilidade e fluidez da membrana, a molécula de ômega-3 e ômega-6, também são responsáveis pela produção dos

eicosanóides, que são os mediadores inflamatórios lipossolúveis, constituintes das principais vias de atuação dos ácidos graxos (CALDER, 2009).

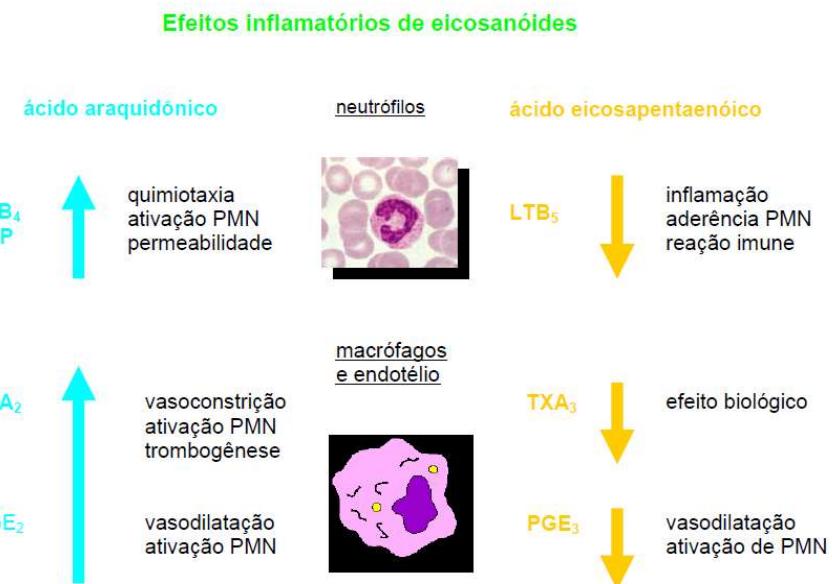
O AA é um dos substratos preferidos, pois encontra-se em grandes concentrações nos fosfolipídeos de membrana, quando comparado aos demais. Para que se obtenha os AG produtores de eicosanoides, é apenas necessária uma dieta rica em ácidos graxos. O AA e o AL, encontram-se em maiores concentrações nas carnes gordurosas e animais em geral, já o EPA estão mais concentrados nos peixes, principalmente os de origem marinha, como o salmão, sardinha, arenque, truta e bacalhau (CALDER, 2009).

Existem enzimas necessárias para a finalidade de dessaturação, são essas a delta-9 e delta-15, que transformam o ácido oléico ômega-9 em ácido linoléico ômega-6 e ômega-3, e os dois são considerados ácidos graxos poli-insaturados, que não são produzidos pelo organismo humano, sendo necessário à sua ingestão através da dieta (MARTIN et al., 2006).

As alterações estruturais e funcionais das membranas fosfolipídicas das células, serão determinadas pela funcionalidade dos ácidos graxos essenciais através dos seus processos biológicos importantes, como a síntese dos mediadores químicos que incluem os eicosanoides, que são esses os responsáveis por desencadear todo o processo inflamatório em situações adversas. Os AG de ômega-3 e ômega-6 são predecessores que irão regular a ação imunológica e inflamatória (MARTIN et al., 2006).

No citoplasma da célula, o EPA ou araquidonato livre, irá sofrer modificações químicas, que levam a incorporação de oxigênio na molécula. Tal reação, através de três grupos distintos de enzimas, poderá ser catalisada, são estas: cicloxigenase (COX), lipoxigenase (LOX), com o objetivo de formar prostaglandinas (PGE), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT), lipoxinas (LX), ácido hidroxieicosatetranóico (HETE), ácidos hidroperoxieicosateranoicos (HPETE) e ácidos epóxieicosatrenoico (EETs) (REILLY, 2004).

Figura 5: Propriedades inflamatórias derivadas dos eicosanoides.



Fonte: Ômega-3: o que existe de concreto (artigo).

3.7 A VIA DAS CICLOOXYGENASES (COX)

Os produtos que estão no primeiro ramo da oxigenação do ácido araquidônico, os prostanoïdes (PG e TX), são responsáveis por regular várias funções fisiológicas e patológicas, incluindo todo o processo inflamatório e resolução do mesmo (NATARAJ, 2001).

Derivados dos AGE, como o dihomogamalinoléico e o araquidônico, ambos derivados do ômega-6, e o ácido eicosapentanóico, do ômega-3, tem especial importância por serem indicadores dos mediadores lipídicos que estão envolvidos em diversas funções fisiológicas. Os derivados dos AA prostanoïdes, apresentam abreviadamente em sua representação o número 2, que indica a quantidade de ligações duplas presentes na cadeia (REILLY, 2004).

Os EPA e seus derivados, são representados pelo número 3, e as letras irão indicar a diferença de substituição ou insaturação dos anéis. A quebra das substâncias requer uma conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, que ocorre através de enzimas prostaglandina sintases, que são enzimas habitualmente conhecidas como cicloxigenase, que possuem proporções em COX-1, COX-2, COX-3, e localizam-se no retículo endoplasmático ou no envelope nuclear (DARGAHI et al., 2011).

Inicialmente a conversão do ácido araquidônico é sucedida por transformações enzimáticas adicionais de prostaglandinas (PGH2), e várias sintases e isomerases sendo específicas das células, que irão levar a formação dos prostanoïdes convencionais e não convencionais. As proporções de COX estão diretamente envolvidas nos processos de

regulação da inflamação, tanto na resposta inflamatória quanto na ação anti-inflamatória, e nos mecanismos fisiológicos vasculares (DARGAHI et al., 2011).

A síntese dos prostanoïdes, por meio da indução coordenada de vários caminhos, ajudam a determinar a duração, a intensidade e a gravidade do processo inflamatório que irá ocorrer no tecido, viso que o mesmo é controlado do começo ao fim por mediadores químicos, que são produzidos na membrana plasmática das células pelos AA, e liberados durante as inflamações (BOGATCHEVA et al., 2005).

Os prostanoïdes inflamatórios ou convencionais, realizam efeitos através da ativação dos receptores que estão acoplados à proteína G, sendo eles fortes mediadores vasoativos, que desenvolvem uma função importante no mecanismo de reparo vascular atuando na angiongênese, onde controlam a proliferação e migração das células endoteliais (CALDER, 2002).

Os prostanoïdes não convencionais, são conhecidos coletivamente como prostaglandinas ciclopentanosa (PGc), que ao invés de desencadear funções inflamatórias, causam atividades anti-inflamatórias e de proteção para as células. Essas prostaglandinas apresentam sua ação anti-inflamatória por meio da supressão da síntese dos mediadores químicos ou com a diminuição dos receptores de superfície, que são importantes para a comunicação das células vivas (CALNEK et al., 2003).

As moléculas de prostaglandinas atuam na liberação de óxido nítrico (NO) através das células do endotélio vascular, intervindo diretamente no calibre dos vasos. Na parede celular do vaso sanguíneo, o endotélio, o aumento do stress, a hipoxia, os efeitos da trombina, ativação do TNF-alfa, os lipopolissacárides, numerosas interleucinas e os fatores de crescimento, são causados pelo aumento dos níveis de COX-1 e COX-2 (CALNEK et al., 2003).

3.8 A VIA DAS LIPOXIGENASES (LOX)

Os produtos da COX, que são metabólitos resultantes da ação do grupo das enzimas lipoxigenases (LOX) sobre o AA ou o EPA, irão desempenhar uma importante função no desenvolvimento e na resolução da inflamação, que também irão atuar no processo de reparo tecidual, sendo também um destes o remodelamento vascular (LEWIS et al., 1990).

A produção dos metabólitos para serem iniciadas, incluem os leucotrienos (LT), HETEs, lipoxinas (LOX) e hepoxilinas. As LOX tem a capacidade de incorporar o oxigênio molecular em diversas formas na cadeia de AA ou EPA, vale salientar que a nomenclatura de LOX, é correspondente à posição carbonil oxigenada (LEWIS et al., 1990).

As formas iguais 5-LOX origina LT, que irão exercer os seus efeitos, sendo estes marcantes, em vários sistemas biológicos. A mesma, é uma enzima composta por ferro, sendo este de grande importância para a sua ação catalisadora, e a sua função é causada pela modificação do fluxo de cálcio e sódio nas células (HEDI e NORBERT, 2004).

A atividade da enzima é dependente de uma pequena proteína de membrana, que é a proteína ativadora da 5-LOX, a proteína ativadora da 5-LOX (FLAP), sendo a sua função, transferir o ácido graxo que é antecessor dos leucotrienos para a enzima. A 5-LOX irá atuar na catalisação de duas reações seguidas, onde primeiramente o AA será convertido em ácido hidroperoxieicosatetranóico (5-HPETE), e o mesmo, por sua vez será transformado em leucotrieno (LT4), sendo um importante intermediário (HEDI e NORBERT, 2004).

Eles fazem parte de um grupo de eicosanoides acíclicos, e a sua classificação é realizada alfabeticamente conforme a sua estrutura molecular. O número de duplas ligações na molécula, encontra-se subscrito e agregado à letra. Dessa forma, os LT que são derivados do AA, apresentam o número 4 como subscrito, os que são derivados do ácido linoleico, contém o número 3, e os que são derivados do EPA apresentam o número 5 (DARGAHI et al., 2011).

Como mostra na sua própria nomenclatura, os leucotrienos foram isolados originalmente dos leucócitos. Células produzidas pela medula óssea, são as maiores produtoras de leucócidos plimorfonucleados, monócitos, macrófagos e mastócitos. Células como essas, tem uma grande capacidade de realizar suas atividades biológicas, pois apresentam receptores de membranas acoplados a proteína G (HEDI e NORBERT, 2004).

Ativando seus receptores específicos, e causando subsequentemente os eventos de sinalização intracelular, o grupo de eicosanoides irá promover um estímulo do acúmulo de leucócitos, da sua capacidade de fagocitose e de eliminar possíveis microrganismos, e também a produção de novos mediadores químicos inflamatórios (HEDI e NORBERT, 2004).

Os leucotrienos da série 4, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4, causam efeitos nos níveis de intensidade e duração das respostas inflamatórios, uma vez que o mesmo tem sido estudado amplamente. No processo inflamatório, haverá o mecanismo de resposta rápida do organismo, que acontece em situações atípicas podendo ser causada por infecções sejam virais ou bacterianas, e a entrada de estruturas físicas que não fazem parte do organismo lesionando o mesmo (ARONOFF et al., 2004).

O LTB4 irá ativar as células inflamatórias através de ligações a receptores presentes nas membranas celulares específicos para o BLT, e é subdividido em duas isoformas, BLT1 e BLT2. O BLT1 é específico para células inflamatórias, por esse motivo ele encontra-se presente somente nessas células e tem uma alta afinidade por o LTB4, e o receptor BLT2 recentemente descrito, apresenta baixa afinidade (DWYER, 2004).

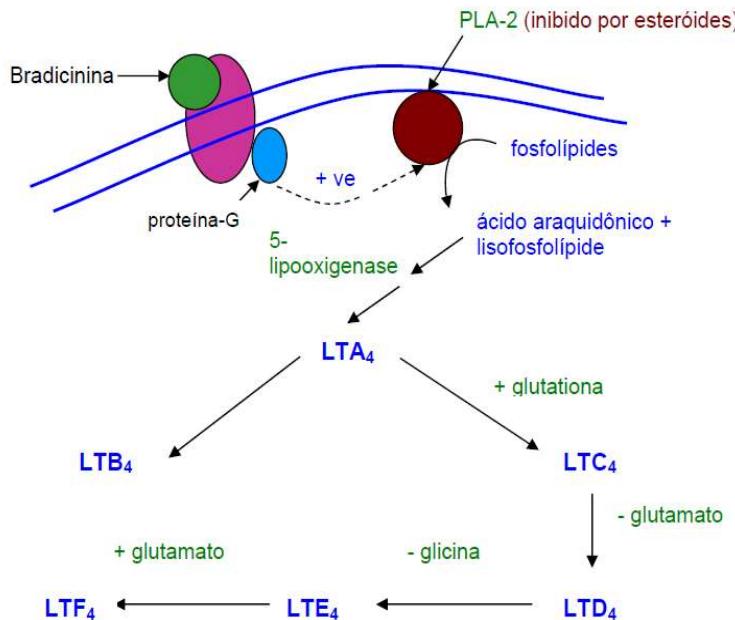
Os LT derivados dos EPA, que são de série 5, apresentam efeito anti-inflamatório, em contraste do efeito inflamatório dos leucotrienos derivados do ácido araquidônico. Os leucotrienos LTB4, causam o aumento da permeabilidade dos vasos, estimulando o fluxo sanguíneo no local, e são importantes agentes quimiotáticos para os leucócitos, pois induzem a liberação de enzimas lisossomais, estimulando a formação de espécie reativas de O₂, de TNF-alpha, IL-1 e IL-6, que inibem a proliferação de linfócitos (CALDER, 2002).

Certos pacientes apresentam várias desordens inflamatórias, e neles foi verificado que no sangue e em outros tecidos, ocorre um aumento nas taxas de produção de eicosanoides formados a partir do AA. Alguns estudos com a suplementação de EPA, por outro lado, mostraram a diminuição dos efeitos quimiotáticos e da produção de superóxido através de neutrófilos e monócitos, a atenuação da formação de citocinas proinflamatórias por células mononucleadas e a redução da proliferação de linfócitos (CALDER, 2002).

Os leucotrienos chamados cisteinil (LTC4, LTD4 e LTD4), são mediadores inflamatórios potentes, que irão indicar e propagar uma grande quantidade de respostas biológicas. Os mediadores, há muitos anos são reconhecidos por os seus processos de crises asmáticas, sendo eles os causadores da broncoconstrição e da exacerbção do quadro. Os receptores CysLT1 e CysLT2 foram identificados, clonados e caracterizados por serem membros da família de receptores acoplados à proteína G (KANAOKA e BOYCE, 2004).

O CysLT1, foi encontrado nas células musculares lisas, as do endotélio vascular, os macrófagos pulmonares, e os leucócitos de sangue periférico, e os CysLT2 foi encontrado originalmente em composições de veias pulmonares, a partir de ensaios farmacológicos, também estando presente no baço, coração e glândulas adrenais (HEDI e NORBERT, 2004).

Figura 6: A síntese de leucotrienos que são formados a partir da via das lipoxigenases derivados do ácido araquidônico.



Fonte: Ômega-3, o que existe de concreto (artigo).

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente trabalho baseia-se em uma pesquisa de caráter exploratório, com uma abordagem descritiva, sendo a mesma do tipo de revisão sistemática meta-síntese, onde foi seguido o protocolo Prisma, e traçado com uma investigação a respeito do tema proposto, tendo como objetivo o alcance da problemática com maior efetividade, sempre analisando com um olhar investigativo todos os casos referentes ao tema apresentado.

A revisão sistemática é um estudo de origem secundária que utiliza uma fonte de dados primários e originais, reunindo pesquisas semelhantes, analisando de forma crítica em sua metodologia. Os estudos de revisões sistemáticas são considerados os de melhor nível de evidências, onde as decisões em questões terapêuticas tomadas, venham a sintetizar estudos primários e de boa qualidade (Galvão *et al.*, 2015)

As pesquisas descritivas relatam situações ou fenômenos, registrando, analisando e descrevendo com o maior nível de aprofundamento alcançável fazendo com que não seja necessário o envolvimento de forma direta do pesquisador. O presente tipo de estudo, analisa as relações entre as variáveis de um acontecimento sem que esses passem por manipulações. (Galvão *et al.*, 2015).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Para que os artigos fossem identificados conforme o assunto estudado, foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados eletrônicas nacionais e internacionais: *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS). Os descritores selecionados, foram conforme a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (Decs): lipídeos (*Lipids*), ácidos graxos (*fatty acids*) e doenças auto-imunes (*auto immune diseases*).

Nos artigos inclusos foram empregados os seguintes critérios: estudos publicados com periódicos na língua inglesa ou portuguesa, com texto disponível na íntegra, estudos experimentais, estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, sendo exclusos estudos de revisão. Foram pesquisados artigos publicados no período de 2010 a 2018. Através da combinação de todos os descritores, foram realizadas as buscas e também com a combinação dos pares, pelo operador booleano “and”, de acordo com as características de cada base pesquisada. A coleta dos dados, se deu conforme a figura a seguir;

Figura 7. Fluxograma das etapas da seleção dos estudos que foram inclusos na pesquisa.



Fonte: Autoria própria. Nonato, 2018.

A seguinte figura mostra como descrição, os principais itens que devem estar presentes no estudo de revisão sistemática com ou sem meta-análise, conforme o protocolo PRISMA, para que a presente investigação da pesquisa possa subir o nível de fidedignidade.

Figura 8. Os itens principais que constituem uma revisão sistemática.

Seção/tópico	N. Item do checklist
TÍTULO	
Título	1 Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
RESUMO	
Resumo estruturado	2 Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO	
Racional	3 Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4 Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
MÉTODOS	
Protocolo e registro	5 Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de elegibilidade	6 Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7 Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8 Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9 Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10 Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicita) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11 Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12 Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13 Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14 Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15 Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16 Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metaregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS	
Seleção de estudos	17 Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18 Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19 Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20 Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21 Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22 Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23 Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metaregressão [ver item 16]).
DISCUSSÃO	
Sumário da evidência	24 Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25 Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26 Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO	
Financiamento	27 Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

Fonte: Galvão *et al.*, 2015.

4.3 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

A pesquisa foi realizada no período de junho a novembro de 2018, baseada na busca da maior quantidade possível de artigos científicos que apresentem os critérios de inclusão encontrados nas bases de dados citadas à cima. Os artigos foram avaliados através de uma leitura minuciosa e dividido em três categorias, e subsequentemente foram elaboradas tabelas descritivas que contém todas as informações necessárias de cada etapa da pesquisa, foi utilizado o *Software Excel* para organização e apresentação dos resultados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

CATEGORIA 1: Caracterização dos artigos selecionados

A pesquisa resultou em um total de 1.313 artigos científicos nas bases de dados PUBMED e BVS através dos descritores “*omega 3 and autoimmune diseases; omega 3 and hypersensitivity diseases*” 809 artigos foram encontrados na PUBMED e 504 na BVS sendo utilizados os mesmos descritores em ambas as plataformas e após a filtragem conforme os critérios de elegibilidade e seleção dos artigos, restaram um total de 51 estudos sendo estes selecionados na plataforma a ser pesquisada e inclusos nesta pesquisa.

CATEGORIA 2: Descrição da metodologia no uso do ômega 3 em doenças de hipersensibilidade e autoimunes conforme a ordem das plataformas respectivamente.

As tabelas 1 e 2 trazem de forma descritiva todos os estudos encontrados que enquadram-se nos critérios de inclusão, demonstrando em ambas, a aplicação da molécula de ômega-3 nas reações de hipersensibilidade e resposta auto imune respectivamente, contendo também o autor dos artigos indexados, o ano de publicação de cada um deles, e a sua devida metodologia a ser aplicada em cada estudo, sendo a mesma descrita detalhadamente nas duas tabelas, visto que a presente categoria baseia-se na descrição dos métodos encontrados.

A tabela 1 apresenta de maneira descrita os estudos divididos em: tipo de reação das patologias analisadas, referência do estudo e tipo de metodologia aplicada. Foi observado que foram utilizados os seguintes estudos, sendo estes descritos na tabela a seguir: estudos experimentais randomizados tendo como um total de 3 estudos encontrados, sendo que um deles é do tipo duplo-cego e cruzado; dos estudos de coorte foram encontrados um total de 5 artigos, porém do total achado 3 são do tipo coorte prospectivo; dos estudos de ensaios clínicos foram encontrados um total de 11 artigos, porém 4 são ensaios clínicos randomizados duplo-cego e desses 4, 3 são do tipo controlado e 1 é ensaio clínico controlado não randomizado, 5 são apenas ensaios clínicos randomizados, 1 é ensaio clínico não randomizado e 1 é apenas ensaio clínico controlado; foi encontrado 1 estudo de caso controle; foram encontrados 5 estudos do tipo de estudo controlado, sendo que 1 é randomizado, 1 é controlado por placebo, 1 é do tipo multicêntrico e randomizado, 1 é do tipo multicêntrico de intervenção e 1 é controlado duplo-cego randomizado.

TABELA 1: Descrição dos métodos com o uso do ômega 3 nas reações de hipersensibilidade.

REAÇÃO	AUTOR	METODOLOGIA
ASMA	Williams NC et al., 2017	Experimental randomizado. Grupo asma e HIB e grupo controle. Grupo experimental recebeu n-3 PUFA (6 · 2 g / d (3,7 g EPA e 2,5 g DHA) e 3 g / d (1,8 g de EPA e 1,3 g de DHA) e grupo placebo, cada um durante 21 dias seguido por 14 dias de lavagem. Um desafio de hiperpneia voluntária eucânica (EVH) foi realizado antes e após os tratamentos.
	Bisgaard H et al., 2016	Coorte prospectivo. Gestantes com 24 semanas. Grupo experimental - 2,4 g de n-3 LCPUFA (óleo de peixe) e grupo placebo (azeite de oliva) por dia. Seus filhos foram acompanhados prospectivamente com ampla fenotipagem clínica. Nem os investigadores nem os participantes estavam cientes das atribuições do grupo durante o acompanhamento nos primeiros 3 anos de vida das crianças, após o qual houve um período de acompanhamento de 2 anos durante o qual apenas os investigadores desconheciam as atribuições do grupo.
	Jaudszus A et al., 2016	Experimental randomizado. Vinte e nove crianças e adolescentes asmáticos (idade 6-18 anos) com sensibilização alérgica diagnosticada contra pólen de gramíneas, ácaros ou pelos de gato / epitélio. Grupo experimental- uma porção de iogurte contendo 3 g de CLA (75% c9, t11-CLA , 87% de pureza) e grupo placebo - óleo de cártamo durante um período de 12 semanas. Antes das amostragens de sangue, foram solicitados registros dietéticos de 3 dias. Durante todo o estudo, os participantes documentaram diariamente seu pico de fluxo expiratório e mantiveram o protocolo sobre seus sintomas de alergia e uso de medicação de demanda.
	Brannan JD et al., 2015	Experimental randomizado duplo-cego e cruzado. 14 homens; idade média de 28 anos; metade tomando corticosteroides inalatórios regulares. Grupo experimental - ômega-3 (4,0 g / d ácido eicosapentaenóico e 2,0 g / d de ácido docosahexaenóico) e grupo placebo correspondente por 3 semanas. O desfecho primário foi a dose provocadora de manitol (mg) para causar uma queda de 15% no VEF1 (PD15). Os desfechos secundários foram contagem de eosinófilos na expectoração, espirometria, pontuação no Questionário de Controle da Asma (ACQ), nível sérico de triacilglicerídeos e perfil do mediador lipídico na urina e no soro.
	Haidari F et al., 2014	Estudo de caso-controle de pacientes asmáticos comparados com 47 controle. Amostras de sangue foram coletadas dos grupos caso e controle e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), leptina e adiponectina foram determinados. As ingestões dietéticas foram avaliadas pelo questionário de frequência alimentar semiquantitativo (QFA).
	Palmer DJ et al., 2013	Estudo controlado randomizado Mother Outcome Children. O grupo de intervenção (n = 368) foi alocado aleatoriamente para receber cápsulas de óleo de peixe (fornecendo 900 mg de n-3 LCPUFA diariamente) a partir de 21 semanas de gestação até o nascimento; o grupo de controlo (n = 338) recebeu cápsulas de óleo vegetal emparelhadas sem n-3 LCPUFA. O diagnóstico

		de doença alérgica foi feito durante as avaliações médicas aos 1 e 3 anos de idade.
Lundström SL et al., 2013	Estudo cruzado duplo-cego sobre asmáticos. Os níveis séricos de ácidos graxos oxidados derivados de AGFA ω -3 e ω -6 (por exemplo, eicosanóides, oxilipinas) foram quantificados após a suplementação de óleo de peixe na dieta. O soro foi obtido de sujeitos que seguiam o jejum em três ocasiões; (i) antes da suplementação, (ii) após um suplemento de 3 semanas de placebo ou óleo de peixe, e (iii) após um período de washout de 3 semanas com um período subsequente de 3 semanas de óleo de peixe ou suplemento placebo. Um total de 87 oxilipinas representando as vias metabólicas da ciclooxigenase (COX), lipoxigenase (LOX) e citocromo P450 (CYP) foram pesquisadas através de LC-MS / MS. As alterações primárias observadas foram em oxilipinas de DHA derivadas de CYP e 15-LOX derivadas de EPA e CYP.	
Mickleborough TD et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Os indivíduos entraram no estudo com a sua dieta habitual e foram depois colocados em 3 semanas de PCSO-524 ou suplementação com placebo, seguidos por um período de washout de 2 semanas, antes de passarem para a dieta alternativa. Foram avaliadas no início do ensaio e no final de cada período de tratamento a função pulmonar pré e pós-eucárnea (HVE), fração do óxido nítrico exalado (FENO), escores de sintomas de asma, uso de medicamentos, pH do condensado do ar exalado (CBE), leucotrienos cistínicos (cisto-LT), 8-isoprostano e as concentrações de proteína urinária 9 α , 11 β -prostaglandina (PG) F2 e Clara (CC16).	
Romero VC et al., 2013	Estudo controlado por placebo randomizado inicialmente realizado para avaliar os efeitos da suplementação de ácido docosahexaenoico ou ácido eicosapentaenoico em sintomas depressivos relacionados à gravidez entre 126 participantes. Amostras de plasma de 98 recém-nascidos foram analisadas quanto a quimiocinas associadas a T helper 2 (timo e quimiocina regulada por ativação [CCL17], quimiocina derivada de macrófagos [CCL22], eotaxina [CCL 11]) e T helper 1 (proteína indutível por interferon). 10 [CXCL 10]) por ensaio imunoenzimático e imunoensaios multiplex. Razões de quimiocinas transformadas em log com quimiocinas, quimiocina derivada de macrófagos / proteína indutível por interferon-10 e timo e quimiocinas reguladas por ativação / proteína induzida por interferon-10 foram comparadas entre grupos por análises de variância.	
Covar R et al., 2010	Ensaio clínico randomizado com crianças, 6-14 anos de idade, com asma persistente leve a moderada, conforme necessário, albuterol sozinho por 12 semanas, com avaliações múltiplas de asma controle, espirometria, medidas de inflamação das vias aéreas, tolerância a fórmulas e eventos adversos.	
Bétula EE et al., 2010	Ensaio clínico randomizados, duplo-cegos de fórmulas suplementadas com DHA / ARA (0,32% -0,36% / 0,64% - 0,72% dos ácidos graxos totais, respectivamente) versus não suplementadas (controle), alimentadas durante o primeiro ano de vida. Enfermeiras do estudo cegos revisaram prontuários para	

		infecção do trato respiratório superior (IRM), sibilância, asma, bronquiolite, bronquite, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, otite média, sinusite, dermatite atópica (DA) e urticária.
Brigham EP et al., 2017		Ensaio clínico randomizado de dois períodos, participantes com asma receberam uma intervenção dietética de 4 semanas seguida por uma dieta normal (ou vice-versa), separados por um intervalo de 4 semanas. A intervenção dietética foi uma dieta saudável rica em gordura insaturada. Durante a intervenção dietética, os participantes fizeram três refeições por semana no local, no Centro de Pesquisa ProHealth da Johns Hopkins. Todas as refeições e lanches restantes foram fornecidos para os participantes consumirem fora do local. Durante a dieta controle, os participantes foram instruídos a continuar sua ingestão dietética habitual. Os biomarcadores relevantes e os resultados clínicos da asma foram avaliados às 0, 2 e 4 semanas após o início de cada braço do estudo.
ALERGIAS NO ADULTO	Pontes MV et al., 2016	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com crianças saudáveis (1-4 anos de idade) de duas creches brasileiras foram alimentadas com três porções / dia de bebida à base de leite de vaca (CMBB; n = 125) contendo DHA, os prebióticos polidextrose (PDX) e galacto-oligossacarídeos (GOS), β-glucana e outros nutrientes-chave, ou uma bebida à base de leite de vaca controle (controle; n = 131) por até 28 semanas. A ocorrência de infecções respiratórias, doenças diarreicas e AM foi avaliada pelos pediatras do estudo e o número de episódios foi analisado com o teste de Cochran-Mantel-Haenszel e o modelo de Andersen-Gill.
ALERGIAS NA INFÂNCIA	Palmer DJ et al., 2012	Ensaio clínico randomizado com lactentes de alto risco hereditário de doença alérgica. O grupo de intervenção (n = 368) foi alocado aleatoriamente para receber cápsulas de óleo de peixe (fornecendo 900 mg de n-3 LCPUFA diariamente) a partir de 21 semanas de gestação até o nascimento; o grupo de controlo (n = 338) recebeu cápsulas de óleo vegetal emparelhadas sem n-3 LCPUFA. MEDIDA PRINCIPAL DO RESULTADO: Doença alérgica associada à imunoglobulina E (eczema ou alergia alimentar com sensibilização) com 1 ano de idade.
	Barman, Malin et al., 2013	Estudo de coorte prospectivo a partir de nascimentos de base populacional nascida em 1996/7 e acompanhada até os 13 anos de idade (n = 794), selecionamos casos com eczema atópico (n = 2.37) ou alergia respiratória (n = 44), bem como controles não sensibilizados não alérgicos (n = 48) com base no diagnóstico aos 13 anos de idade. Os soros cordal e materno obtidos no momento da entrega dos casos e controles foram analisados quanto às proporções de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados entre os fosfolipídios séricos.

Melhor KP et al., 2016	Ensaio clínico controlado com seguimento de seis anos de crianças (n = 706) com história familiar de doença alérgica do estudo Docosahexaenoic Acid para otimizar o resultado do parto materno (DOMIN). As mulheres foram alocadas aleatoriamente para receber n-3 cápsulas de óleo de peixe rico em LCPUFA (800 mg/d de ácido docosahexaenóico DHA e 100 mg / dia de ácido eicosapentaenóico) ou cápsulas de óleo vegetal (sem n-3 LCPUFA). Os sintomas da doença alérgica, incluindo eczema, sibilos, rinite e rinoconjuntivite, foram avaliados usando o questionário do Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância e a sensibilização aos alérgenos foi medida pelo teste cutâneo de puntura.
D'Vaz N et al., 2012	Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado , 420 bebês com alto risco atópico receberam um suplemento diário de óleo de peixe contendo 280 mg de ácido docosahexaenóico e 110 mg de ácido eicosapentaenóico ou um controle (azeite de oliva), do nascimento aos 6 meses de idade. Os níveis de PUFA foram medidos em eritrócitos e plasma de lactentes de 6 meses de idade e no leite materno de suas mães. Eczema, alergia alimentar, asma e sensibilização foram avaliados em 323 lactentes para os quais o acompanhamento clínico foi completado aos 12 meses de idade.
Manley BJ et al., 2011	Estudo multicêntrico, controlado randomizado comparando os resultados para prematuros <33 semanas de gestação que consumiram leite materno expresso de mães que tomam cápsulas de óleo de atum (dieta rica em DHA) ou óleo de soja (padrão-DHA). Os dados coletados incluíram a incidência de displasia broncopulmonar (DBP) e relato parental de condições atópicas nos primeiros 18 meses de vida.
Furuholm C et al., 2011	Ensaio clínico randomizado para verificar os efeitos da suplementação de LCPUFAs em doenças associadas a IgE duram até 2 anos de idade e avaliam a relação entre as proporções do plasma de AGFAs ω-3 e a frequência e severidade da doença alérgica infantil. 145 mulheres grávidas, em risco de ter um bebê alérgico, foram randomizados para suplementação diária com 1,6 g de ácido eicosapentaenóico (EPA) e 1,1 g de ácido docosahexaenóico (DHA) ou placebo começando na 25ª semana gestacional e continuando até 3,5 meses de amamentação. Exames clínicos, testes cutâneos de puntura e análise de ácidos graxos fosfolipídicos maternos e infantis e IgE específica de bebês foram realizados.
Furuholm C et al., 2011	Estudo de coorte prospectivo com mulheres grávidas, em risco de ter um bebê alérgico, foram randomizados para suplementação diária com 1,6 g de ácido eicosapentaenóico e 1,1 g de ácido docosahexaenóico ou placebo a partir da 25ª semana gestacional até 3,5 meses de amamentação. O plasma infantil foi analisado para quimiocinas (sangue do cordão umbilical, 3, 12 e 24 meses) e IgG anti-tétano e anti-diftérico (24 meses). Os níveis elevados de quimiocinas foram associados com doença alérgica infantil ($p <0,05$). Em bebês, mas não com história materna de alergia, A suplementação de ω-3 foi relacionada a menores relações do ligante de quimiocina ($p <0,05$). Além disso, em crianças não alérgicas, a suplementação de ω-3 foi associada a níveis mais elevados de quimiocina

		associados a quimiocina Th1 ($p < 0,05$), bem como aumento de títulos de IgG para difteria ($p = 0,01$) e tétano ($p = 0,05$) toxinas.
Dotterud CK et al., 2013	Estudo controlado e multicêntrico de intervenção na atenção primária à saúde. As intervenções foram um aumento da ingestão materna e infantil de n-3 PUFAs e peixes oleosos, redução do tabagismo dos pais e redução da umidade interna durante a gravidez e os primeiros dois anos de vida das crianças. Questionários sobre os dados de base e exposições, e saúde foram coletados aos 2 anos de idade.	
Standl et al., 2014	Estudo de coorte de nascimento LISApplus de Munique. Informações sobre asma diagnosticada pelo médico, febre do feno/rinite alérgica e eczema foram coletadas usando questionários preenchidos com idades entre 6 e 10 anos, e para o eczema adicionalmente aos 2 anos. A imunoglobulina E (IgE) específica contra alérgenos inalantes foi medida aos 6 e 10 anos. A composição de ácidos graxos foi medida por cromatografia gasosa no soro do CB e do sangue coletado aos 2, 6 e 10 anos. Associações entre as concentrações de n-3, n-6 LC-PUFA, e a razão n-6 / n-3 no soro CB e doenças alérgicas ou atopia foram avaliadas usando equações de estimativas generalizadas (GEE) considerando a estrutura longitudinal. Os modelos foram ajustados para as concentrações de LC-PUFA no follow-up e potenciais fatores de confusão. INFÂNCIA	
ALERGIAS EM NEONATOS APÓS INTERVENÇÕES EM GESTANTES	Warstedt K et al., 2016	Ensaio clínico randomizado com 95 mulheres grávidas em risco de ter um bebê alérgico, a suplementos diários de 2,6 g ômega-3 LCPUFA ou um placebo de 2,7 g de óleo de soja da semana gestacional 25 até 3 meses de lactação. As amostras de leite materno foram coletadas como colostrum, com um e três meses. Os ácidos graxos do leite foram relacionados ao desfecho alérgico nos lactentes aos 24 meses.
MANIFESTAÇÕES ATÓPICAS EM NEONATOS APÓS INTERVENÇÃO EM GESTANTES	Notenboom, M L et al., 2011	Ensaio clínico não randomizado com gestantes. Amostras de sangue materno ($n = 1275$) em 34-36 semanas de gestação foram testadas para ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa n-6 e n-3 (LCPs). O espectro total de manifestações atópicas da criança (chiado, asma, rinoconjuntivite alérgica, eczema, dermatite atópica, sensibilização alérgica e IgE total alta) até a idade de 6-7 anos foi avaliado por questionários parentais repetidos e medições de IgE total e específica. As associações do estado de ácido graxo materno com desfechos atópicos da criança foram analisadas por meio de regressão logística multivariada e equações de estimativas generalizadas para medidas repetidas.
	Thijs, C et al., 2011	Estudo de coorte prospectivo. Ácidos graxos, incluindo n-3 ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPs), bem como ácidos graxos ruminantes (ácido rumênico, ácido linoleico conjugado cis-9, trans-11-C18: 2; e ácido vacênico, trans-11-C18 : 1), foram determinados no leite materno amostrado em 1 mês pós-parto de 310 pares de mães e filhos na Holanda. As crianças foram acompanhadas por resultados atópicos até os 2 anos de idade.
RESPOSTA IMUNE EM NEONATOS APÓS	Noakes PS et al., 2012	Estudo de coorte prospectivo. Mulheres foram aleatoriamente designadas para continuar sua dieta habitual, que era baixa em peixes oleosos, ou consumir 2 porções de salmão por semana (fornecendo 3,45 g de EPA mais DHA) de 20 semanas de

INTERVENÇÃO EM GESTANTES	gestação até o parto. Em amostras de sangue de cordão umbilical (n = 101), medimos ácidos graxos n-3, concentrações de IgE e respostas imunológicas. Os lactentes foram avaliados clinicamente aos 6 meses (n = 86).
Meldrum SJ et al., 2011	Estudo controlado duplo-cego randomizado. Os desfechos de alergia foram avaliados pela história clínica, avaliações clínicas e testes alérgicos cutâneos durante 12, 30 e 60 meses. Avaliações de desenvolvimento neurológico a serem realizadas aos 18 meses e questionários de idiomas aos 12, 18 e 30 meses. As amostras foram coletadas das mães no período pré-natal, das crianças ao nascimento e nas consultas clínicas a partir dos 6 meses para as avaliações imunológicas. Composição de ácidos graxos a ser medida em eritrócitos e plasma (no nascimento e após o período de suplementação) para avaliar o efeito da intervenção no estado de ácidos graxos. Os bebês com alto risco de desenvolver doença alérgica serão randomizados para receber suplementos de óleo de peixe ou azeite de oliva até os 6 meses de idade e acompanhados em seis consultas clínicas pós-natais para avaliar os resultados da alergia e o neurodesenvolvimento infantil. Grupos de estudo consistem em um grupo de tratamento alocado para receber 650 mg de óleo de peixe diariamente (250-280 mg de ácido docosahexaenoico e pelo menos 60 mg de ácido eicosapentaenoico e um grupo placebo (azeite de oliva) desde o nascimento até os 6 meses de idade.

Autor: Autoria própria. Nonato, 2018.

A tabela 2 apresenta de maneira descrita os estudos divididos em: tipo de reação das patologias analisadas, referência do estudo e tipo de metodologia aplicada. Foi observado que foram utilizados os seguintes estudos, sendo estes descritos na tabela a seguir: ensaios clínicos tendo um total de 18 estudos encontrados, sendo que do total, 8 são randomizados controlados com placebo, 9 são randomizados e 1 é prospectivo e duplo-cego; dos estudos de coorte, foram encontrados um total de 2 estudos, sendo que 1 é do tipo de coorte prospectiva; dos estudos pilotos foram encontrados 2 artigos, sendo que 1 é do tipo multicêntrico randomizado e duplo-cego e o outro é do tipo estudo piloto randomizado, duplo-cego controlado por placebo; e encontrou-se 1 estudo de caso e controle.

TABELA 2: Descrição dos métodos com o uso do ômega 3 nas respostas autoimunes.

RESPOSTA AUTO IMUNE	AUTOR	METODOLOGIA
ARTRITE INFLAMATÓRIA	Dawczynski C et al., 2011	Ensaio clinico randomizado controlado com placebo com pacientes com artrite reumatóide ou artrite psoriática. Os pacientes receberam as respectivas cápsulas (1: 3,0 g n-3 LC-PUFA / d; 2: 3,2 g de ácido y-linolênico / d; 3: 1,6 g n-3 LC-PUFA + 1,8 g de ácido y-linolênico / d; 4: 3,0 g de azeite) por um período de doze semanas. O estado clínico foi avaliado e as amostras de sangue foram coletadas no início e no final do período. As diferenças antes e após a intervenção foram testadas com o teste t pareado ou com o teste de Wilcoxon para distribuição de dados não normais.
ARTRITE REUMATÓIDE	Proudman SM et al., 2015	Estudo de coorte , o PL EPA plasmático estava relacionado ao tempo até a remissão, com um aumento de uma unidade na (ácidos gordos totais 1%) EPA associada com um aumento de 12% na probabilidade de remissão, em qualquer momento durante o período de estudo (taxa de risco (HR) = 1,12, IC 95% 1,02, 1,23; P = 0,02). O ajuste para o tabagismo, anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos e o status do alelo HLA-DR 'epítopo compartilhado' não alterou a FC. Plasma PL EPA, ajustado para as mesmas variáveis, foi negativamente relacionado com o tempo até a falha de DMARD (HR = 0,85; IC95% 0,72, 0,99; P = 0,047). A FC para o DHA e o tempo até a remissão ou falha do DMARD foram similares em magnitude aos da EPA, mas não estatisticamente significantes.
	Rajaei E et al., 2015	Ensaio clinico duplo cego, randomizado e controlado por placebo. Sessenta pacientes com artrite reumatóide ativa (49 do sexo feminino e 11 do sexo masculino) foram submetidos a exame de reumatologista e escore de atividade da doença foram calculados. Em seguida, os pacientes foram incluídos neste estudo de 12 semanas. Os pacientes de ambos os grupos continuaram seu tratamento padrão pré-estudo. Os pacientes foram visitados a cada 4 semanas, 4 vezes e os dados foram registrados.
	Proudman SM et al., 2015	Ensaio clinico randomizado com grupos designados FO e controle, receberam 5,5 ou 0,4 g / dia, respectivamente, das gorduras ômega-3, ácido eicosapentaenoíco + ácido docosahexanóico. Todos os pacientes receberam metotrexato

		(MTX), sulfassalazina e hidroxicloroquina, e as doses de DMARD foram ajustadas de acordo com um algoritmo que leva em consideração a atividade da doença e a toxicidade. A taxa de sedimentação do eritrócito DAS28, o Questionário de Avaliação da Saúde modificado (mHAQ) e a remissão foram avaliados três vezes ao mês. O desfecho primário foi a falha da terapia tripla com DMARD.
Park Y et al., 2013	Ensaio clinico randomizados multicêntrico duplo-cego, controlado por placebo. Cento e nove pacientes receberam cinco cápsulas de PUFA n-3 (2,090 g de EPA e 1,165 g de DHA) ou óleo de girassol com alto teor de ácido oleico por 16 semanas. Oitenta e um pacientes completaram o estudo, e nenhum efeito adverso foi relatado.	
Caughey GE et al., 2010	Ensaio clinico randomizado. Eles foram aconselhados a consumir uma dose anti-inflamatória de óleo de peixe contendo o ácido graxo n-3, o ácido eicosapentaenóico (EPA) ou um óleo comparador. Os grupos EPA alto e EPA baixo foram definidos pelos níveis de EPA no sangue > 3,5% ou < 2%, respectivamente, dos ácidos graxos fosfolipídicos plasmáticos. Os participantes forneceram uma amostra de sangue antes e 1 hora após a ingestão de 1g de paracetamol. O sangue foi incubado de diferentes maneiras para permitir a medição de prostaglandina E (2) (PGE (2)) gerada por COX-2 e tromboxano A (2) (TXA (2)) gerado por COX-1.	
Bahadori B et al., 2010	Ensaio clinico estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 23 pacientes com AR moderada a grave. Os pacientes receberam 0,2 g de emulsão de óleo de peixe / kg (ativo) ou infusão de solução salina a 0,9% (placebo) por 14 dias consecutivos, seguidos por 20 semanas de 0,05 g de óleo de peixe / kg (ativo) ou cera de parafina (placebo) ingerida oralmente como cápsulas. Uma diminuição na contagem de articulações inchadas e sensíveis foi a principal medida de eficácia.	
DIABETES TIPO 1 Sørensen IM et al., 2012	Estudo de coorte prospectiva de quase 30 mil mulheres grávidas que deram à luz na Noruega durante 1992-1994, analisamos amostras de soro de 89 mulheres cujo filho desenvolveu diabetes tipo 1 e foi incluído no National Childhood Diabetes Registry da Noruega e 125 mulheres selecionadas aleatoriamente cujo filho não desenvolveu diabetes tipo 1 antes dos 15 anos de idade. Ácidos graxos específicos foram expressos como a proporção de ácidos graxos totais (g / 100g) na fração fosfolipídica no soro analisado por extração em fase sólida e cromatografia gasosa com detecção por ionização de chama.	
Haller MJ et al., 2013	Ensaio clinico aberto randomizado , 2: 1, no qual 15 indivíduos com diabetes tipo 1 com peptídeo C estimulado > 0,2 pmol / mL receberam (1) infusão autóloga de SCU, 1 ano de vitamina D oral (2000 UI) e DHA (38 mg / kg) e tratamento intensivo do diabetes ou (2) tratamento intensivo do diabetes. As análises primárias foram realizadas 1 ano após a infusão do SCU.	
Mocking RJ et al., 2012	Ensaio clinico randomizado, duplo-cego comparando suplementação de etil-EPA add-on para placebo em (I) estresse oxidativo, (II) inflamatória, (III) hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) -áxis , (IV) metabolismo de um ciclo de carbono, (V) de ácidos graxos e (VI) lipoproteína durante 12 semanas de acompanhamento.	

	Horvaticek M et al., 2017	Ensaio clínico prospectivo randomizado por placebo controlado com noventa mulheres grávidas com DM1. Quarenta e sete deles foram colocados em dieta padrão diabética enriquecida com EPA e DHA duas vezes por dia (EPA 120 mg e DHA 616 mg; grupo de estudo) e 43 mulheres grávidas diabéticas estavam em dieta diabética padrão com placebo (grupo controle). A duração do DMT1 em todos os participantes foi entre 5 a 30 anos. Analisaram-se amostras de sangue de todas as mulheres grávidas quanto ao péptido C em jejum (péptido FC), glucose no plasma em jejum (FPG) e HbA1c em cada trimestre durante a gravidez e após o parto. O sangue da veia umbilical foi analisado quanto ao nível do peptídeo C fetal, concentração de glicose e resistência à insulina.
	Chase HP et al., 2015	Estudo piloto multicêntrico, randomizado, duplo-cego de suplementação com DHA, começando no último trimestre da gravidez (41 bebês) ou nos primeiros 5 meses após o nascimento (57 bebês). Os níveis de DHA nas membranas de hemácias infantis e maternas e no leite materno foram analisados por cromatografia gasosa/espectrometria de massa. As citocinas inflamatórias foram analisadas a partir de sobrenadantes de cultura de sangue total usando o ensaio Luminex multiplex após estimulação com lipopolissacárido de alta dose (LPS), 1 µg / mL.
	Lee, Cheetin C et al., 2010	Estudo de caso e controle com ingestão média de ácido eicosapentaenoíco e docosahexaenoíco a partir de histórias de dieta. Taxas de excreção urinária de albumina (EUA) foram medidas ao longo de 24 h; albuminúria incidente foi considerada a primeira ocorrência de uma EUA > 40 mg / 24 h sustentada por > ou = 1 ano em indivíduos normoalbuminúricos.
DIABETES TIPO 2	Jeppesen, Charlotte et al., 2013	Ensaio clínico randomizado sem grupo controle.
ESCLEROSE MÚLTIPLA	Xintoísmo L et al., 2016	Estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de ácidos graxos ômega-3 a seis gramas por dia durante três meses. O desfecho primário foi uma melhora de 50% ou mais na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Grupo de ácidos graxos ômega-3 e grupo placebo.
	Ramirez- Ramirez V et al., 2013	Ensaio clínico randomizado. O grupo experimental recebeu por via oral 4 g / dia de óleo de peixe por 12 meses. O desfecho primário foi níveis séricos de TNF α ; os desfechos secundários foram IL-1 β 1b, IL-6, catabólitos de óxido nítrico, lipoperóxidos, progressão na escala de incapacidade expandida (EDSS) e taxa de recidivas anualizada (ARR).
	Torkildsen O et al., 2012	Ensaios clínicos randomizados controlados com placebo. Pacientes foram randomizados para ácidos graxos ω -3 (n = 46) ou cápsulas de placebo (n = 46). INTERVENÇÕES: Administração de 1350 mg de ácido eicosapentaenoíco e 850 mg de ácido docosahexaenoíco diariamente ou placebo. Após 6 meses, todos os pacientes receberam adicionalmente 44 µg de interferão beta-1a 3 vezes por semana durante mais 18 meses.

ESTEATOSE HEPÁTICA	Nobili V et al., 2011	Estudo controlado randomizado de suplementação de DHA (250 e 500 mg / dia) versus placebo em 60 crianças com DHGNA comprovada por biópsia (20 crianças por grupo). O principal desfecho foi a alteração no conteúdo de gordura hepática, detectada pela ultrassonografia após 6 meses de tratamento. Os desfechos secundários foram as alterações no índice de sensibilidade à insulina, alanina transaminase, triglicérides e índice de massa corporal após 6 meses de tratamento.
LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	Arriens C et al., 2015	Ensaios clínicos randomizados para suplementação de óleo de peixe ou placebo de azeite, e cegados para o grupo de tratamento. No início do estudo e após 6 meses de tratamento, a RAND SF-36 (Short Form-36), a Fatigue Severity Scale (FSS), o Índice de Atividade da Doença do LES (SLEDAI) e a Avaliação Médica Global (PGA) foram concluídas; soro também foi coletado para análise de mediadores solúveis.
	Bello KJ et al., 2013	Ensaio clinico randomizado, duplo-cego controlado por placebo para examinar o efeito do ômega-3 na função endotelial, atividade da doença, marcadores inflamatórios e lipídios no LES. Pacientes com LES (n = 85, idade média 47, 55% caucasiana, 38% afro-americana, 94% feminina) foram aleatoriamente divididos em 3 g de ômega-3 (Lovaza, GSK) versus placebo por 12 semanas. A função endotelial foi medida no início e às 12 semanas, utilizando-se dilatação mediada por fluxo, calculada pelo ultrassom de modo B de alta resolução do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulos vasoativos (hiperemia). A atividade da doença foi medida usando a avaliação global do médico e a pontuação do SELENA-SLEDAI. Marcadores inflamatórios (sICAM-1, sVCAM-1, IL-6) e perfil lipídico em jejum foram realizados no início e 12 semanas de seguimento
NEFROPATIA	Hogg RJ et al., 2015	Ensaio clinico randomizado controlado com placebo. O lisinopril (ou losartan) mais um ácido graxo ômega-3 altamente purificado foi administrado a 94 pacientes por 3 meses; 52 dos pacientes com UPCR persistente $\geq 0,6\text{g} / \text{g}$ (homens) e $\geq 0,8\text{g} / \text{g}$ (mulheres) foram aleatoriamente designados para MMF ou placebo (dose-alvo, 25-36mg / kg / d), além de lisinopril / losartan plus Omacor
	Uchiyama-Tanaka Y et al., 2010	Ensaio clinico controlado randomizado. Dezoito pacientes com nefropatia por IgA confirmada por biópsia foram incluídos. A depuração de creatinina estimada (eCCr), a concentração de creatinina sérica (Cr), a razão de creatinina proteica urinária (U / P), e outros parâmetros clínicos foram verificados. No grupo EPA, o Cr passou de $0,8 +/- 0,2\text{ mg} / \text{dL}$ para $0,7 +/- 0,2\text{ mg} / \text{dL}$ após 12 meses de tratamento com EPA, e o U / P passou de $550 +/- 580\text{ mg} / \text{g Cr}$ para $330 +/- 920\text{ mg} / \text{g Cr}$.
SÍNDROME METABÓLICA	Tardivo AP et al., 2015	Ensaio clinico randomizado e controlado incluiu 87 mulheres brasileiras (idade ≥ 45 anos e amenorreia ≥ 12 meses). Os critérios de exclusão foram: doença cardiovascular, diabetes insulino-dependente, câncer, doenças autoimunes e uso de estatinas ou terapia hormonal. Os participantes foram randomizados para dieta apenas (n = 43, controle) ou suplementação de dieta mais ômega-3, 900 mg / dia por via oral (n = 44). Todas as mulheres receberam uma receita dietética individualizada. Medidas clínicas, antropométricas (índice de massa corporal e circunferência da cintura) e bioquímicas foram medidas. O perfil inflamatório incluiu proteína C-reativa, fator de necrose tumoral α e

SÍNDROME DE SJÖGREN	Singh M et al., 2010	interleucinas (IL-1 β e IL-6). O tempo de intervenção foi de 6 meses, com avaliações no início e finalização. Os dados foram analisados de acordo com a intenção de tratar, usando o teste t independente e ANOVA.
		Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego 61 pacientes com Sjögren receberam óleo de gérmen de trigo (n = 23) ou suplemento n-3 (TheraTears Nutrition®). Os desfechos avaliados foram secreção salivar e marcadores de inflamação bucal.

Autor: Autoria própria. Nonato, 2018.

CATEGORIA 3: Resultados dos efeitos do uso do ômega 3 nas doenças com respostas de hipersensibilidade e autoimunes. (Tabelas 3 e 4)

Na categoria 3 observa-se os resultados dos efeitos causados pelo uso da molécula de ômega-3 nas doenças de hipersensibilidade e nas doenças autoimunes através dos estudos realizados. Onde na tabela 4, que apresenta as doenças com reações de hipersensibilidade, obteve-se resultados na asma, alergias no adulto, alergias na infância, alergias em neonatos após intervenções em gestantes, manifestações atópicas em neonatos após intervenções em gestantes e a resposta imune em neonatos após intervenções em gestantes. Na tabela 5 apresentam-se as doenças de respostas autoimunes, e foram encontrados resultados nas seguintes patologias: artrite inflamatória, artrite reumatoide, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, esclerose múltipla, esteatose hepática, lúpus eritematoso sistêmico, nefropatia, síndrome metabólica e síndrome de sjögren.

Em ambas as tabelas foram demonstrados os resultados dos estudos aplicados nas patologias com reações de hipersensibilidade e autoimunes, trazendo o tipo de reação, o autor e o ano de publicação de cada estudo descrito.

A ação do ômega-3 foi analisada nas seguintes doenças referente a tabela à baixo: na asma, onde foram encontrados 12 artigos, estando estes dentro dos critérios de inclusão, onde do total analisado 6 obtiveram resultados positivos, e 6 obtiveram resultados estaticamente insignificantes. Alergias do adulto foi incluso um artigo, e o mesmo possui resultado estatisticamente insignificante. Observou-se também a ação do ômega-3 nas alergias na infância, com um total de 9 estudos, sendo que de todos, 4 obtiveram resultados estatisticamente significantes, e 5 com resultados estatisticamente insignificantes. Pode ser observado a ação da molécula nas alergias em neonatos após intervenções em gestantes, sendo encontrado apenas 1 artigo e o mesmo obteve resultado positivo. Nas manifestações atópicas em neonatos após intervenções em gestantes, foram encontrados 2 estudos, sendo 1 com resultado positivo, e 1 com resultados estatisticamente insignificantes. Na resposta imune em neonatos após

intervenção em gestantes, obteve-se um total de 2 estudos, sendo ambos com resultados positivos.

Compreende-se que nas doenças de hipersensibilidade, do total de estudos encontrados, na sua maioria obteve-se resultados positivos através do uso do AGPI ômega-3, comprovando assim sua ação anti-inflamatória, promovendo benefícios significantes na atenuação do quadro clínico das patologias investigadas.

TABELA 3: Resultados dos efeitos do ômega 3 nas reações de hipersensibilidade.

REAÇÃO	AUTOR	RESULTADOS
ASMA	Williams NC et al., 2017	Em conclusão, a suplementação de n-3 de PUFA atenuou o quadro inflamatório com redução dos marcadores da inflamação das vias aéreas de forma semelhante a uma dose maior. A fração de base do óxido nítrico exalado foi reduzida após de N-3 PUFA, bem como os aumentos de pico de PGF2 após a intervenção. Resultado positivo.
	Bisgaard H et al., 2016	Análises de subgrupos pré-especificadas sugeriram que o efeito foi mais forte nos filhos de mulheres cujos níveis séricos de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico estavam no terço inferior da população experimental. Análises de desfechos secundários mostraram que a suplementação com LCPUFA n-3 foi associada a um risco reduzido de infecções do trato respiratório inferior, mas não houve associação estatisticamente significativa entre a suplementação e as exacerbações da asma, eczema ou sensibilização alérgica. Resultado estatisticamente insignificante.
	Jaudszus A et al., 2016	Nenhuma mudança ocorreu em relação às concentrações específicas de IgE, sintomas de alergia e parâmetros de volume. Resultado estatisticamente insignificante.
	Brannan JD et al., 2015	Após a suplementação com ômega-3 os resultados não foram diferentes do placebo (88 mg, 56-139 mg, P = .5). Não houve alterações nos eosinófilos na expectoração (média ± DP) num subgrupo de 11 indivíduos (ômega-3, 8,4% ± 8,2%; placebo, 7,8% ± 11,8%; P = 0,9). No final de cada período de tratamento, não houve diferenças no VEF1% previsto (ômega-3, 85% ± 13%; placebo, 84% ± 11%; P = 0,9) ou escore ACQ (ômega-3, 1,1% ± 0,5%, placebo, 1,1% ± 0,5%, P = 0,9) (n = 23). O ômega-3 causou redução significativa dos níveis de triglicérides no sangue e mudanças esperadas nos ácidos graxos séricos e nos metabólitos eicosanoides, confirmando a adesão aos suplementos; no entanto, não foram observadas alterações nos mediadores de mastócitos urinários. CONCLUSÕES: Três semanas de suplementos de ômega-3 não melhoraram o BHR ao manitol, diminuem a contagem de eosinófilos no escarro ou inibem a excreção urinária de mediadores de mastócitos em pessoas com asma leve a moderada, indicando que a suplementação dietética de ômega-3 não é útil no curto prazo tratamento da asma. Resultado estatisticamente insignificante.
	Haidari F et al., 2014	Nenhuma correlação significativa entre outros fatores inflamatórios e ingestão dietética foi encontrada neste estudo.

	Maior ingestão de ômega-3 e níveis mais baixos de fatores inflamatórios no grupo controle saudável comparado ao grupo asmático podem explicar o papel protetor dos ácidos graxos essenciais na asma. Houve uma relação negativa significativa entre os níveis de adiponectina e ingestão de ácidos graxos saturados em ambos os grupos, mas a relação entre adiponectina e ingestão de ácidos graxos monoinsaturados foi positiva e significativa apenas no grupo asmático. Nenhuma correlação significativa entre outros fatores inflamatórios e ingestão dietética foi encontrada neste estudo. Resultado estatisticamente insignificante.
Palmer DJ et al., 2013	CONCLUSÕES: No geral, a suplementação com n-3 LCPUFA durante a gravidez não reduziu significativamente a doença alérgica associada à IgE nos primeiros 3 anos de vida. Novos estudos devem examinar se as reduções não significativas nas alergias associadas à IgE são de importância clínica e de saúde pública. Resultado estatisticamente insignificante.
Lundström SL et al., 2013	Os resultados indicam que a ingestão de uma dieta rica em ω-3 altera não apenas a relação PUFA, mas também a proporção de óxido nítrico. Estes dados sustentam ainda que a manipulação dietética com AGPIs-3 afetam não apenas os níveis de AGPIs, mas importante também o perfil metabólico significativamente. Positivo
Mickleborough TD et al., 2013	Os escores de sintomas de pH e asma da EBC foram significativamente melhorados ($p < 0,05$) e o uso de medicação de resgate reduziu significativamente ($p < 0,05$) na dieta PCSO-524 em comparação com a dieta habitual e placebo. CONCLUSÃO: PCSO-524 (Lyprinol) / Omega-3) pode ter efeitos benéficos na asma, servindo como um agonista pró-resolução e / ou antagonista inflamatório. Positivo
Romero VC et al., 2013	Após o ajuste para a idade gestacional no parto, peso ao nascer e modo de entrega, ambos os grupos de suplementação ômega-3 foram associados a menores proporções de quimiocina / interferon indutível-10 do que o placebo (ácido eicosapentaenoico: coeficiente -1,8; 95% de confiança intervalo [IC], -3,6 a -0,05, $P = 0,04$, ácido docosahexaenoico: -2,0, IC 95%, -3,9 a -0,07, $P = 0,04$). Associações semelhantes foram encontradas para timo e quimiocina regulada por ativação / proteína induzida por interferon-10 (ácido eicosapentaenoico: -1,5; IC 95%, -3,0 a 0,06; $P = 0,06$; ácido docosahexaenoico -2,2; IC 95%, -3,8 para -0,52; $p = 0,01$). O parto cesáreo foi associado a maior quimiocina derivada de macrófagos / proteína induzida por interferon-10 (1,6; 95% CI, 0,01-3,3; $P = 0,049$) e timo e quimiocina regulada por ativação / proteína indutível por interferon-10 (1,5; IC95%, 0,1-2,9; CONCLUSÃO: A suplementação pré-natal com ácido eicosapentaenoico e ácido docosahexaenoico resultou na redução das proporções de quimiocinas T helper 2 / T helper 1 do sangue do cordão. O parto cesáreo foi associado a um desvio acentuado de T helper 2 ao nascimento. Positivo
Covar R et al., 2010	O consumo diário de uma fórmula de controle (ômega-3) mostrou melhora nos dias livres de asma ao longo do tempo ($P = 0,04$), mas não houve diferença entre os grupos. No entanto, o grupo da fórmula de controle teve menores níveis de óxido nítrico exalado

		em comparação com o grupo controle nas semanas 4, 8 e 12 ($P <0,05$). Níveis significativamente mais elevados de EPA no plasma ($P <0,01$) e nos fosfolipídios de células mononucleares do sangue periférico ($P <0,01$) no grupo da fórmula de controle em comparação com o grupo controle em 2 semanas indicaram boa adesão com a ingestão diária da fórmula de controle. Não houve diferenças nos eventos adversos para o grupo da fórmula de controle vs. O grupo controle após 12 semanas. CONCLUSÕES: Ambos os grupos da fórmula de controle e o grupo controle, demonstraram melhora nos dias livres de asma. O grupo tratado com a fórmula de controle reduziu os biomarcadores da atividade da doença. Mudanças rápidas na composição dos ácidos graxos refletiram um perfil antiinflamatório. A suplementação dietética com a fórmula de controle foi segura e bem tolerada. Positivo
Bétula EE et al., 2010	Das 2 coortes originais, 89/179 crianças participaram; 38/89 foram alimentados com a fórmula ômega-3. O grupo do ômega-3 teve chances significativamente mais baixas de desenvolver asma (razão de chances [OR], 0,22; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,08-0,58), sibilância / asma (OR, 0,32; IC 95%, 0,11-0,97) , chiado / asma / DA (OR, 0,25; IC95%, 0,09-0,67), ou qualquer alergia (OR, 0,28; IC95%, 0,10-0,72). O grupo controle teve tempo significativamente menor para o primeiro diagnóstico de asma ($P = 0,006$), chiado / asma ($P = 0,03$), ou qualquer alergia ($P = 0,006$). Suplementação de ômega-3 foi associada com início tardio e incidência reduzida de asma e doenças alérgicas comuns até os 3 anos de idade. Positivo	
Brigham EP et al., 2017	Onze participantes foram randomizados e sete completaram o protocolo completo do estudo. Entre esses sete participantes, a média de idade foi de 42 anos, seis eram do sexo feminino e seis eram afro-americanos. O auto-relato do participante da dieta revelou aumentos significativos na ingestão de frutas, vegetais e ômega-3 com a intervenção dietética comparada à dieta habitual. Os carotenóides séricos (por exemplo, luteína e beta-cryptoxantina) aumentaram na intervenção versus controle. O colesterol total diminuiu na intervenção versus dieta controle. Não houve efeito consistente sobre os resultados da asma. Resultado estatisticamente insignificante.	
ALERGIAS NO ADULTO	Pontes MV et al., 2016	O grupo CMBB teve menos episódios de AM, que incluíram rinite alérgica ou conjuntivite, sibilância, tosse alérgica, eczema e urticária, em comparação com o grupo controle ($p = 0,021$). A taxa de risco para o aumento do número de episódios de AM foi menor no grupo CMBB comparado ao controle (HR, 0,64; IC 95% 0,47-0,89; $p = 0,007$). Não houve diferença na incidência de infecções respiratórias e doenças diarreicas entre os grupos. Resultado estatisticamente insignificante.
ALERGIA NA INFÂNCIA	Palmer DJ et al., 2012	CONCLUSÃO: A suplementação de n-3 LCPUFA na gravidez não reduziu a incidência geral de alergias associadas à imunoglobulina E no primeiro ano de vida, embora o eczema atópico e a sensibilização aos ovos tenham sido menores. É necessário um acompanhamento a longo prazo para determinar se a suplementação tem efeito sobre doenças alérgicas respiratórias e sensibilização aeroalergênica na infância. Resultado estatisticamente insignificante.

Barman, Malin et al., 2013	<p>Os fosfolipídios séricos de cordão umbilical do sujeito que posteriormente desenvolveram alergia respiratória ou eczema atópico tiveram proporções significativamente maiores de 5/8 de espécies de LCPUFA, bem como LCPUFA n-3 total, LCPUFA total n-6 e LCPUFA total em comparação com os fosfolipídios séricos de cordão dos controles que não desenvolveram alergia ($P <0,001$ para todas as comparações). Por outro lado, indivíduos que posteriormente desenvolveram alergia tiveram menor proporção de ácidos graxos monoinsaturados 18'n-9, bem como MUFA total ($p <0,001$) entre os fosfolipídios séricos do cordão umbilical. O risco de alergia respiratória aos 13 anos aumentou linearmente com a proporção de LCPUFA n-3 ($P_{trend} <0,001$), LCPUFA n-6 ($P_{trend} = 0,001$) e LCPUFA total ($P_{trend} <0,001$).) e diminuiu linearmente com as proporções de MUFA total ($P_{trend} = 0,025$) nos fosfolípidos do soro do cordão.</p> <p>CONCLUSÃO: Uma alta proporção de PUFAs de cadeia longa entre os fosfolipídios séricos do cordão umbilical pode predispor ao desenvolvimento de alergia. O mecanismo é desconhecido, mas pode envolver o amortecimento da ativação imune fisiológica na infância necessária para a maturação adequada do sistema imunológico do bebê. Este estudo mostra que o uso inadequado o ômega-3, pode propor um desenvolvimento a hipersensibilidades e/ou alergias.</p>
Melhor KP et al., 2016	<p>Não houve diferença no percentual de crianças com qualquer doença alérgica associada à IgE entre os grupos LCPUFA n-3 e controle (116/367 [31,5%] vs 106/336 [31,5%]; risco relativo ajustado, 1,04; 95% intervalo de confiança, 0,82-1,33; $P = 0,73$). Houve redução na porcentagem de crianças sensibilizadas ao ácaro Dermatophagoides farinae (49/367 [13,4%] vs 68/336 [20,3%]; risco relativo ajustado, 0,67; intervalo de confiança de 95%; 0,44-1,00; $P = , 0495$). Resultado estatisticamente insignificante.</p>
D'Vaz N et al., 2012	<p>Aos 6 meses de idade, os níveis de ácido docosahexaenoíco e ácido eicosapentaenoíco foram significativamente maiores (ambos $P <0,05$) e os níveis de ácido araquidônico eritrocitários foram menores ($P = 0,003$) no grupo de óleo de peixe. Embora os níveis de AGPI n-3 aos 6 meses estivessem associados a menor risco de eczema ($P = 0,033$) e sibilos recorrentes ($P = 0,027$), a associação com eczema não foi significativa após múltiplas comparações e não houve efeito da intervenção. per se sobre os resultados do estudo primário. Especificamente, comparações entre grupos não revelaram diferenças na ocorrência de desfechos alérgicos, incluindo sensibilização, eczema, asma ou alergia alimentar.</p> <p>CONCLUSÕES: A suplementação com óleo de peixe pós-natal melhorou o status de n-3 infantil, mas não previneu a doença alérgica na infância. Resultado estatisticamente insignificante.</p>
Manley BJ et al., 2011	<p>Seiscentos e cinquenta e sete lactentes foram incluídos (322 para dieta rica em DHA, 335 para o padrão), e 93,5% completaram o seguimento de 18 meses. Houve uma redução na DBP em meninos (risco relativo [RR]: 0,67 [intervalo de confiança de 95% (IC): 0,47-0,96], $P = 0,03$) e em todas as crianças com peso ao nascer <1250 g (RR: 0,75 [IC 95%: 0,57-0,98]; $P = 0,04$). Não houve efeito na duração do suporte respiratório, duração da admissão ou necessidade de oxigênio domiciliar. Houve uma</p>

redução na febre do feno relatada em todas as crianças no grupo com alto DHA aos 12 ou 18 meses (RR: 0,41 [IC 95%: 0,18-0,91]; P = 0,03) e em 12 ou 18 meses em meninos (RR: 0,15 [0,03-0,64]; P = 0,01). Não houve efeito sobre a asma, eczema ou alergia alimentar.

CONCLUSÕES: A suplementação com DHA para bebês com <33 semanas de gestação reduziu a incidência de DBP em meninos e em todas as crianças com peso ao nascer <1250 g reduziu a incidência de febre do feno nos meninos aos 12 ou 18 meses. **Positivo**

Furuholm C et al., 2011	Não houve diferença na prevalência de sintomas alérgicos entre os grupos de intervenção. A incidência cumulativa de doença associada à IgE foi menor no grupo suplementado com ω-3 (6/54, 13%) em comparação com o grupo placebo (19/62, 30%, p = 0,01). As maiores proporções materna e infantil de DHA e EPA foram associadas com menor prevalência de doença associada a IgE (p = 0,01-0,05) de maneira dose-dependente. Proporções maternas e infantis mais elevadas de DHA e EPA foram encontradas se as crianças não apresentassem nenhuma, quando comparadas com sintomas alérgicos múltiplos, (p <0,05) independentemente da sensibilização. Em resumo, a suplementação de ω-3 não apresentou nenhum efeito preventivo óbvio na prevalência de sintomas clínicos de doença alérgica, mas a diminuição na incidência cumulativa de doença associada à IgE observada durante o primeiro ano ainda permaneceu até os 2 anos de idade. Além disso, altas proporções de DHA e EPA nos fosfolipídios do plasma materno e infantil foram associadas com menor doença associada à IgE e uma gravidade reduzida do fenótipo alérgico. Positivo
Furuholm C et al., 2011	Os níveis elevados de ligante CC-quimiocina CC-Th2 17 (CCL17) foram associados com doença alérgica infantil (p <0,05). Em bebês sem história materna de alergia, A suplementação de ω-3 foi relacionada a menores relações do ligante de quimiocina CCL17 / CXCL11 (CXCL11) (Th2 / Th1) (p <0,05). Além disso, em crianças não alérgicas, a suplementação de ω-3 foi associada a níveis mais elevados de CXCL11 associados a Th1 (p <0,05), bem como aumento de títulos de IgG para difteria (p = 0,01) e tétano (p = 0,05) toxinas. Assim, a perspectiva de equilibrar o sistema imunológico infantil para uma resposta menos dominada por Th2, pela suplementação de ácidos graxos ω-3 materna, parece ser influenciada pelo estado alérgico. Positivo
Dotterud CK et al., 2013	A prevalência de tabagismo entre as mães e os pais foi aproximadamente reduzida para metade aos 2 anos de idade na coorte de intervenção em comparação com a coorte de controle. A ingestão de suplementos de PUFA n-3 e peixes oleosos entre as crianças da coorte de intervenção foi aumentada. Não houve mudança significativa para a imunidade interna. O odds ratio para a incidência de asma foi de 0,72 (95% IC, 0,55-0,93; NNTb 53) e 0,75 para o uso de medicação para a asma (IC95%, 0,58-0,96). O odds ratio para asma entre as meninas foi de 0,41 (IC 95% 0,24-0,70; NNTb 32) e para os meninos 0,93 (IC 95% 0,68-1,26). Não houve mudança significativa para chiado e dermatite atópica. CONCLUSÃO: A exposição reduzida ao tabaco e o aumento da ingestão de peixes oleosos durante a gravidez e a primeira

		infância podem ser eficazes na redução da incidência de asma aos 2 anos de idade. O impacto diferencial em meninos e meninas indica que a fisiopatologia da asma pode depender do sexo das crianças. Positivo
Standl et al., 2014		Não houve associação significativa entre n-3 LC-PUFA, n-6 LC-PUFA, ou a relação n-6 / n-3 no soro CB com eczema, asma, febre do feno / rinite alérgica, ou sensibilização aeroalérgicos. CONCLUSÕES: Não há indicação de um efeito benéfico do aumento de n-3 LC-PUFA no soro CB sobre o desenvolvimento de qualquer das entidades da doença. Resultado estatisticamente insignificante.
ALERGIAS EM NEONATOS APÓS INTERVENÇÕES EM GESTANTES	Warstedt K et al., 2016	Os ácidos graxos do leite ômega-3 foram maiores em mulheres que receberam suplementos ômega-3 do que no grupo placebo ($p <0,01$). Proporções maiores de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico e menor relação ácido araquidônico / ácido eicosapentaenóico foram associadas com ausência de doença associada a IgE nos lactentes. Nenhuma das crianças desenvolveu eczema atópico associado a IgE acima de um nível de 0,83 mol% de ácido eicosapentaenóico no colostrum. CONCLUSÃO: Níveis altos de leite LCPUFA ômega-3 em mães que receberam suplementos LCPUFA ômega-3 foram relacionados a menos alergias em seus filhos. Positivo
MANIFESTAÇÕES ATÓPICAS EM NEONATOS APÓS INTERVENÇÃO EM GESTANTES	Notenboor, M L et al., 2011	A alta proporção de LCPs maternas n-6 vs. n-3 foi associada a um menor risco de eczema na criança (P para tendência de 0,012). Mais especificamente, encontramos uma diminuição do risco de eczema nos primeiros 7 meses de vida com o aumento dos níveis de ácido araquidônico (P para tendência 0,013). Não foram encontradas associações entre os ácidos graxos maternos e as manifestações atópicas relacionadas à via aérea da prole, sensibilização ou IgE total alta. CONCLUSÃO E RELEVÂNCIA CLÍNICA: O desenvolvimento de distúrbios atópicos na infância está associado à exposição pré-natal aos ácidos graxos n-6 e n-3, mas com inconsistências entre as diferentes manifestações. É necessária uma exploração adicional de associações com dieta materna e variantes genéticas em genes que regulam o metabolismo dos ácidos graxos. Este estudo mostra que a influência da exposição pré-natal aos ácidos graxos no risco de eczema na criança é limitada ao primeiro ano de vida. Resultado estatisticamente insignificante.
	Thijs, C et al., 2011	Concentrações mais elevadas de LICs n-3 e ácidos graxos de ruminantes foram associadas a menor risco de (1) eczema relatado pelos pais, (2) dermatite atópica (critérios do Grupo de Trabalho do Reino Unido) e (3) sensibilização aos 1 ano de idade revelado por níveis séricos específicos de IgE ao leite de vaca, ovo de galinha e / ou amendoim). Na análise de regressão logística multivariada, as associações inversas entre as concentrações de ácidos graxos dos ruminantes no leite materno e os resultados atópicos foram independentes das LCPs n-3. CONCLUSÕES: Os resultados confirmam um papel protetor de pré-formado n-3 LCPs no desenvolvimento de doença atópica. Além disso, este é o primeiro estudo em humanos confirmando resultados de estudos em animais de efeitos protetores de ácidos graxos ruminantes contra o desenvolvimento de manifestações atópicas. Positivo

RESPOSTA IMUNE EM NEONATOS APÓS INTERVENÇÃO EM GESTANTES	Noakes PS et al., 2012	Produção de interleucina (IL) -2, IL-4, IL-5, IL-10 e fator de necrose tumoral α em células do sangue de cordão (CBMC) em resposta à fitohemaglutinina (PHA) e à IL-2 em resposta a Dermatophagoides o alérgeno pteronyssinus 1 (DerP1) foi menor no grupo salmão (todos $P \leq 0,03$). No subgrupo de CBMCs em que um fenótipo alérgico foi confirmado na mãe ou no pai, a produção de IL-10 em resposta aos agonistas do receptor Toll-like 2, 3 e 4, ovalbumina, parvalbumina de salmão ou DerP1 e prostaglandina E (2) produção em resposta ao lipopolissacárido ou PHA foi menor no grupo salmão (todos $P \leq 0,045$). IgE total ao nascimento e IgE total, incidência e gravidade da dermatite atópica e positividade do teste cutâneo em 6 meses de idade não foram diferentes entre os dois grupos. CONCLUSÃO: A intervenção de peixes oleosos na gravidez modifica as respostas imunes neonatais, mas pode não afetar os marcadores de atopia infantil avaliados aos 6 meses de idade. Positivo
	Meldrum SJ et al., 2011	Este estudo destinou-se a examinar os efeitos clinicamente relevantes de uma nova abordagem, não invasiva e potencialmente de baixo custo, para reduzir a incidência de doenças alérgicas e facilitar o desenvolvimento neurológico durante a primeira infância mostrando que o uso da molécula possui efeitos positivos na resposta anti inflamatória. Positivo

Autor: Autoria própria. Nonato, 2018.

A ação do ômega-3 foi analisada nas seguintes doenças referente a tabela à baixo: artrite inflamatória, com 1 estudo encontrado, onde o mesmo não possui resultados estatisticamente significantes; artrite reumatoide com um total de 6 estudos encontrados, tendo do total achado 4 com resultados positivos e apenas 2 com resultados estatisticamente insignificantes; diabetes tipo 1 foi observada com um total de 6 artigos, sendo que 2 obtiveram resultados positivos, e 4 obtiveram resultados estatisticamente insignificantes; diabetes tipo 2 foi encontrado 1 artigo, tendo o mesmo resultados estatisticamente insignificantes; na esclerose múltipla foram encontrados 3 estudos, porém 1 obteve resultados estatisticamente insignificantes, 1 com resultados estatisticamente insignificantes, porém houveram variações positivas durante as fases de intervenção, assim como foram descritas nos devidos resultados, e um estudo com resultados totalmente positivos; na esteatose hepática foi encontrado 1 artigo, tendo o mesmo resultados positivos; foram encontrados também, 2 resultados no lúpus eritematoso sistêmico, sendo 1 positivo e 1 com resultado estatisticamente insignificante; nefropatia foi observada em 2 estudos, sendo 1 positivo e 1 com resultado estatisticamente insignificante; na síndrome metabólica foi encontrado apenas 1 estudo tendo o mesmo resultados positivos e na síndrome de sjögren foi encontrado apenas 1 estudo, sendo mesmo com resultado estatisticamente insignificante.

Compreende-se que nas doenças auto imunes, do total de estudos encontrados, na sua maioria obteve-se resultados positivos através do uso do AGPI ômega-3, comprovando assim

sua ação anti-inflamatória, promovendo benefícios significantes na atenuação do quadro clínico das patologias investigadas, uma vez que tais não tem cura, torna-se necessário o uso de fármacos ou substâncias que promovam melhoras significativas do seu quadro clínico, no entanto mostra-se como o ômega-3 é eficiente, tendo ação potencial anti-inflamatória.

TABELA 4: Resultados dos efeitos do ômega 3 nas respostas autoimunes.

RESPOSTA	AUTOR	RESULTADOS
ARTRITE INFLAMATÓRIA	Dawczynski et al., 2011	60 pacientes (54 artrite reumatóide, 6 artrite psoriática) foram randomizados, 47 terminados por protocolo. No grupo 1, a relação ácida araquistônico (AA) / ácido eicosapentaenoico (EPA) diminuiu de $6,5 \pm 3,7$ para $2,7 \pm 2,1$ em lipídios plasmáticos e de $25,1 \pm 10,1$ para $7,2 \pm 4,7$ em membranas eritrocitárias ($p \leq 0,001$). Não houve influência significativa na relação AA / EPA devido às intervenções no grupo 2-4. No grupo 2, a ingestão de ácido γ -linolênico resultou em um forte aumento das concentrações de ácido γ -linolênico e dihomô- γ -linolênico em lipídios plasmáticos, ésteres de colesterol e membranas de eritrócitos. A combinação de n-3 LC-PUFA e ácido γ -linolênico (grupo 3) levou a um aumento das concentrações de ácido γ -linolênico e dihomô- γ -linolênico em lipídios plasmáticos, ésteres de colesterol e membranas de eritrócitos. Este aumento foi apenas metade do que no grupo 2. Resultado estatisticamente insignificante.
ARTRITE REUMATÓIDE	Proudman SM et al., 2015	Os biomarcadores do status n-3, como o PL EPA plasmático, têm o potencial de prever desfechos clínicos relevantes para o tratamento medicamentoso padrão de pacientes com AR. Positivo
	Rajaei E et al., 2015	Melhoria significativa na avaliação global do paciente e na avaliação do médico da doença foi observada naqueles que tomam ômega-3. As proporções de pacientes que melhoraram e daqueles que conseguiram reduzir a medicação analgésica concomitante foram significativamente maiores com o consumo de ômega-3. Não houve alterações de peso. Positivo
	Proudman SM et al., 2015	No grupo FO, a falha da terapia tripla com DMARD foi menor (HR = 0,28 (IC 95% 0,12 a 0,63; $p = 0,002$) não ajustada e 0,24 (IC 95% 0,10 a 0,54; $p = 0,0006$) após ajuste para história de tabagismo, epitopo e peptídeo citrulinado anti-cíclico basal A taxa de remissão do primeiro Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foi significativamente maior no grupo FO comparado ao grupo controle (HRs = 2,17 (IC 95% 1,07 a 4,42; $p = 0,03$) não ajustado e 2,09 (IC 95% 1,02 a 4,30; $p = 0,04$) ajustado) Não houve diferenças entre os grupos nas pontuações de dose MTX, DAS28 ou mHAQ, ou eventos adversos. Positivo

Park Y et al., 2013	A ingestão dietética não mudou significativamente durante o estudo. Houve aumentos significativos nos níveis de n-3 PUFA e EPA nos eritrócitos no grupo de n-3 PUFA versus o grupo de placebo, mas diminui em n-6 PUFA, 18: 2n6, 20: 4n6 e 18: 1n9 no grupo n-3 PUFA versus o grupo placebo. A suplementação de PUFA N-3 não teve efeitos significativos sobre os requerimentos de drogas anti inflamatórias não-esteroidais (AINEs), sintomas clínicos de AR ou a concentração de citocinas, eicosanóides e marcadores de renovação óssea. No entanto, a suplementação de n-3 PUFA diminuiu significativamente os requisitos de NSAID e os níveis de leucotrieno B4 em pacientes com peso superior a 55 kg. Nossos resultados sugerem que a suplementação com n-3 PUFA não tem efeito significativo sobre a AR, mas pode diminuir a necessidade de NSAIDs em pacientes coreanos com AR que pesam mais de 55 kg. Resultado estatisticamente insignificante.	
Caughey GE et al., 2010	O paracetamol suprimiu as medidas eicosanóides das atividades de COX-1 e COX-2 e a supressão foi maior no grupo de alta EPA. Os resultados indicam que a combinação de óleo de peixe e paracetamol suprime a síntese de PGE (2) em uma quantidade equivalente àquela das doses terapêuticas máximas de NSAIDs. Positivo	
Bahadori B et al., 2010	Vinte pacientes completaram a porção de infusão do estudo e 13 completaram a porção oral. A contagem de articulações inchadas foi significativamente menor no grupo AG ômega-3 em comparação com o grupo placebo após 1 semana de infusão ($P = 0,002$), bem como após 2 semanas de infusão ($P = 0,046$). A contagem de articulações dolorosas também tendeu a ser menor no grupo AG ômega-3, embora isso não tenha alcançado significância estatística. Tanto a contagem de articulações inchadas e sensíveis foram significativamente menores no grupo de ácidos graxos ômega-3 em comparação com o grupo placebo durante e no final do tratamento oral. Resultado estatisticamente insignificante, porém houve redução do quadro clínico da doença investigada.	
DIABETES TIPO 1	Sørensen IM et al., 2012	Não houve associação significativa entre EPA ou DHA no soro materno e risco de diabetes tipo 1 na prole. Odds ratio (OR) para o quartil superior versus inferior do EPA foi de 0,75 [intervalo de confiança de 95% (CI) 0,34-1,65], teste para tendência $p = 0,4$, e para DHA OR = 0,71 (IC 95% 0,33-1,53), teste para tendência $p = 0,6$. Nenhuma associação significativa foi encontrada para a soma de ácidos graxos n-3, ou para a proporção n-6 / n-3 na mãe com risco de diabetes tipo 1 na prole. Resultado estatisticamente insignificante.

Haller MJ et al., 2013	Os níveis de DHA aumentaram em indivíduos tratados versus indivíduos controle ($P = 0,003$). Relação CD4 / CD8 permaneceu estável em indivíduos tratados, mas diminuiu em indivíduos controle ($P = 0,03$). Não foram observadas alterações na frequência de células T reguladoras, contagem total de CD4 ou títulos de autoanticorpos. A infusão autóloga de UCB seguida de suplementação diária com vitamina D e DHA foi segura, mas não conseguiu preservar o peptídeo-C. A falta de significância pode refletir o pequeno tamanho da amostra. Esforços futuros exigirão expansão de subgrupos de células imunorreguladoras específicas, otimização de agentes imunorregulatórios e anti-inflamatórios combinados. Resultado estatisticamente insignificante.
Mocking RJ et al., 2012	Além do aumento do α -tocoferol suplementado [estimativa (IC95%); 3,62 (1,14-6,11) μ mol / l; $p = 0,006$] e EPA plasmático e eritrocitário, a intervenção não influenciou outros parâmetros de estresse oxidativo, inflamatório ou de ciclo de um carbono em comparação ao placebo. A reatividade do eixo HPA diminuiu significativamente no grupo EPA ($N = 12$) [AUC (i): -121,93 (-240,20 - 3,47) min \times nmol / l; $p = 0,045$], não no grupo placebo ($N = 12$). Além disso, a suplementação de EPA aumentou o ácido docosapentaenoico eritrocitário e plasmático e diminuiu as concentrações plasmáticas de ácido araquidônico (AA) [-1,61 (-3,10-0,11)%; $p = 0,036$]. Finalmente, o EPA teve uma influência multivariada nas concentrações de lipoproteínas ($p = 0,030$), refletidas pelos aumentos relativos na lipoproteína de alta densidade [HDL; 0,30 (0,02-0,58) mmol / l; $p = 0,039$] e concentrações de colesterol total [1,01 (0,29-1,72) mmol / l; $p = 0$. Positivo]
Horvaticek M et al., 2017	No grupo de estudo, a concentração de FC-peptídeo aumentou de $59,6 \pm 103,9$ pmol / l no primeiro trimestre para $67,7 \pm 101,3$ pmol / l no segundo trimestre e para $95,1 \pm 152,7$ pmol / l no terceiro trimestre. Comparando os valores de peptídeo FC durante o primeiro e terceiro trimestre, foi encontrado um aumento estatisticamente significativo no terceiro trimestre ($P <0,001$). No grupo Controle, a concentração de FC-peptídeo variou de $41,7 \pm 91,6$ pmol / l no primeiro trimestre a $41,2 \pm 70,9$ mmol / l no segundo trimestre enquanto que no terceiro trimestre atingiu $52,4 \pm 95,3$ pmol / l. Comparando os valores de FC-peptídeo durante o primeiro e terceiro trimestre, a diferença estatística não foi significativa. Resultado estatisticamente insignificante, porém houveram variações positivas durante as fases de intervenção, assim como foram descritas nos devidos resultados.

	Chase HP et al., 2015	Os níveis de RBC DHA foram aumentados em 61-100% em crianças tratadas em comparação com crianças de 6-36 meses. Não houve reduções estatisticamente significativas na produção das citocinas inflamatórias, IL-1 β , TNF α ou IL-12p40 em qualquer um dos seis momentos medidos. O marcador inflamatório, proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as), foi significativamente menor em lactentes tratados com DHA amamentados em comparação a todos os bebês alimentados com fórmula aos 12 meses de idade. Três bebês (dois receberam DHA) foram removidos do estudo como resultado do desenvolvimento de dois autoanticorpos bioquímicos persistentes positivos para as ilhotas. Resultado estatisticamente insignificante.
	Lee, Cheetin C et al., 2010	Em um seguimento médio de 6,5 anos, observamos uma menor média de UAER (diferença 22,7 mg / 24 h [IC 95% 1,6-43,8]) no terço superior versus inferior dos n-3 LC-PUFAs dietéticos, mas não encontramos associação com albuminúria incidente. CONCLUSÕES: Dietas n-3 LC-PUFAs aparecem inversamente associados com o grau, mas não com a incidência de albuminúria no diabetes tipo 1. Esses achados requerem investigação adicional em estudos prospectivos. Positivo
DIABETES TIPO 2	Jeppesen, Charlotte et al., 2013	A suplementação com ácidos graxos ômega-3 reduz os triglicerídeos e o colesterol-VLDL. No entanto, eles também podem aumentar o colesterol LDL. Os ácidos graxos ômega-3 são, das últimas evidências, não relacionados à mortalidade e às doenças cardiovasculares. Da mesma forma, o controle da glicose e a hipertensão, assim como o risco de complicações microvasculares, parecem não ser afetados pela suplementação com ômega-3. A maioria dos estudos envolve principalmente pacientes com diabetes tipo 2, e pesquisas futuras precisam se concentrar no paciente diabético tipo 1. Resultado estatisticamente insignificante.
ESCLEROSE MÚLTIPLA	Xintoísmo et al., 2016	Os ácidos graxos ômega-3 como uma terapia de aumento para depressão resistente ao tratamento na EM não foram significativamente diferentes do que o placebo neste estudo piloto. A suplementação com ácido graxo ômega-3 na dose administrada foi bem tolerada em 3 meses. Resultado estatisticamente insignificante.
	Ramirez-Ramirez V et al., 2013	O tratamento com óleo de peixe diminuiu os níveis séricos de TNF α , IL-1 β , IL-6 e metabólitos do óxido nítrico em comparação com o grupo placebo ($P \leq 0,001$). Não houve diferença significativa nos níveis séricos de lipoperoxido durante o estudo. Não foram encontradas diferenças em EDSS e ARR. Resultado estatisticamente insignificante, porém houveram variações positivas durante as fases de intervenção, assim como foram descritas nos devidos resultados.
	Torkildsen O et al., 2012	O número cumulativo de lesões de ressonância magnética com gadolínio durante os primeiros 6 meses foi semelhante nos grupos de ácidos graxos ω -3 e placebo (diferença média, 1; 95% CI, 0 a 3; $P = 0,9$). Nenhuma diferença na taxa de recaída foi detectada após 6 (diferença mediana, 0; 95% CI, 0 a 0; $P = 0,54$) ou 24 (diferença mediana, 0; 95% CI, 0 a 0; $P = 0,72$) meses. A proporção de pacientes sem progressão

			da incapacidade foi de 70% em ambos os grupos ($P > 0,99$). Não foram detectadas diferenças nos escores de fadiga ou qualidade de vida, e não surgiram problemas de segurança. Análises séricas de ácidos graxos mostraram um aumento nos ácidos graxos ω -3 (diferença média, 7,60; 95% CI, 5,57 a 7,91; $P < 0,001$) nos pacientes tratados com ácidos graxos ω -3 em comparação com o grupo placebo. Positivo.
ESTEATOSE HEPÁTICA	Nobili V et al., 2011	O DHA no sangue aumentou em crianças suplementadas com DHA (0,65%, IC 95% 0,30% a 1,10% para o grupo DHA 250 mg e 1,15%, 0,87% a 1,43% para o grupo DHA 500 mg). A probabilidade de esteatose hepática mais grave versus menos grave após o tratamento foi menor em crianças tratadas com 250 mg / dia de DHA (OR = 0,01, 0,002 a 0,11, $p < 0,001$) e DHA 500 mg / dia (OR = 0,04, 0,002 a 0,46 , $p = 0,01$) em comparação ao placebo, mas não houve diferença entre os grupos DHA ($p = 0,4$). O índice de sensibilidade à insulina aumentou e os triglicérides diminuíram para um grau semelhante em ambos os grupos DHA quando comparado ao placebo, mas não houve efeito sobre a alanina transaminase e o índice de massa corporal. Positivo	
LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	Arriens C et al., 2015	Trinta e dois pacientes completaram o estudo. PGA melhorou significativamente no grupo de óleo de peixe em comparação com o grupo placebo ($p = 0,015$). Os escores de energia / fadiga e bem-estar emocional do RAND SF-36 demonstraram tendências de melhora ($p = 0,092$ e $0,070$). Nenhuma diferença clara foi observada em FSS e SLEDAI ($p = 0,350$ $p = 0,417$). A taxa de sedimentação de eritrócitos e a IL-12 sérica foram reduzidas ($p = 0,008$ $p = 0,058$); enquanto a IL-13 sérica foi aumentada pela suplementação com óleo de peixe ($p = 0,033$). Positivo	
	Bello KJ et al., 2013	Não houve diferença entre os grupos de tratamento no que diz respeito a alterações nos parâmetros de dilatação mediada pelo fluxo ou atividade da doença. Um aumento médio no colesterol LDL de 3,11 mg / dL ($\pm 21,99$) foi encontrado com Omega-3 versus uma diminuição de 1,87 mg / dL ($\pm 18,29$) com placebo ($p = 0,0266$). Neste ensaio, o mega-3 não melhorou a função endotelial, a atividade da doença nem reduziu os marcadores inflamatórios no LES. Houve evidências de que o ômega-3 pode aumentar o colesterol LDL, mas não a relação LDL / HDL. Marcadores inflamatórios (sICAM-1, sVCAM-1, IL-6) e perfil lipídico em jejum foram realizados no início e 12 semanas de seguimento. Resultado estatisticamente insignificante, porém houveram variações positivas durante as fases de intervenção, assim como foram descritas nos devidos resultados.	
NEFROPATIA	Hogg RJ et al., 2015	44 pacientes completaram 6 meses de tratamento com MMF ($n = 22$) ou placebo ($n = 22$). O julgamento foi encerrado precocemente por recomendação do Comitê de Monitoramento de Dados devido à falta de benefício. Nenhum paciente atingiu uma remissão completa (UPCR $<0,2\text{g} / \text{g}$). As médias de UPCRs na randomização e após 6 meses para placebo, respectivamente. A diferença média na variação da UPCR entre esses grupos (MMF menos placebo) foi de -0,22 (IC 95%, -0,75 a 0,31; $P = 0,4$). Eventos adversos	

		foram raros, exceto náuseas (MMF, 8,7%; placebo, 3,7%); um desses pacientes com MMF retirou-se. Resultado estatisticamente insignificante.
Uchiyama-Tanaka Y et al., 2010		Os prognósticos baseados nos achados glomerulares foram bons ($N = 5$), relativamente ruins ($N = 12$) e ruins ($N = 1$). EPA foi administrado a 1,8 g / dia durante 12 meses. Cinco pacientes com nefropatia por IgA confirmada por biópsia foram incluídos como controles. A depuração de creatinina estimada (eCCr), a concentração de creatinina sérica (Cr), a razão de creatinina proteica urinária (U / P), e outros parâmetros clínicos foram verificados. No grupo EPA, o Cr passou de $0,8 +/- 0,2$ mg / dL para $0,7 +/- 0,2$ mg / dL após 12 meses de tratamento com EPA, e o U / P passou de $550 +/- 580$ mg / g Cr para $330 +/- 920$ mg / g Cr. Positivo
SÍNDROME METABÓLICA	Tardivo, A P et al., 2015	Houve reduções significativas no índice de massa corporal e circunferência da cintura em ambos os grupos ($p < 0,05$), sem alterações significativas na gordura corporal ou massa muscular. Intervenção com dieta mais ômega-3 foi associada com redução significativa na pressão arterial sistólica (<12,2%) e diastólica (<8,2%), concentração sérica de triglicerídeos (<21,4%) e resistência à insulina (<13,1%) ($p < 0,05$), bem como uma redução na concentração sérica de IL-6 (<28,5%) ($p = 0,034$). CONCLUSÃO: Em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica, a intervenção dietética acrescida de suplementação de ômega-3 resultou em uma diminuição ainda maior nos triglicérides e pressão arterial e também na melhora da resistência à insulina e marcadores inflamatórios, importantes componentes da síndrome metabólica. Positivo
SÍNDROME DE SJÖGREN	Singh M et al., 2010	As diferenças entre o grupo n-3 e o grupo de óleo de gérmen de trigo não foram estatisticamente significantes para secreção salivar não estimulada (US) ou estimulada (SS) ($p = 0,38$ ep = 0,346, respectivamente) nem para o número de locais com profundidade de sondagem (DP) ≥ 4 mm ($p = 0,834$). Neste estudo piloto, a suplementação com n-3 não foi considerada significativamente melhor do que o óleo de germe de trigo na estimulação da produção de saliva em pacientes com síndrome de Sjögren. Resultado estatisticamente insignificante.

Autor: Autoria própria. Nonato, 2018.

TABELA 5: Desfecho dos estudos selecionados em todas as doenças encontradas

DOENÇAS DE HIPERSENSIBILIDADE	TOTAL DE ESTUDOS	TOTAL POSITIVOS	TOTAL NEGATIVOS
ASMA	12	6	6
ALERGIAS NO ADULTO	1	0	1
ALERGIAS NA INFÂNCIA	9	4	5
ALERGIAS EM NEONATOS	1	1	0

APÓS INTERVENÇÃO EM GESTANTES	2	1	1
MANIFESTAÇÕES ATÓPICAS EM NEONATOS	2	1	1
APÓS INTERVENÇÃO EM GESTANTES	2	2	0
RESPOSTA IMUNE EM NEONATOS	2	2	0
APÓS INTERVENÇÃO EM GESTANTES	2	2	0
DOANÇAS AUTOIMUNES	TOTAL DE ESTUDOS	TOTAL POSITIVOS	TOTAL NEGATIVOS
ARTRITE INFLAMATÓRIA	1	0	1
ARTRITE REUMATÓIDE	6	4	2
DIABETES TIPO 1	6	2	4
DIABETES TIPO 2	1	0	1
ESCLEROSE MÚLTIPLA	3	1	2
ESTEATOSE HEPÁTICA	1	1	0
LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	2	1	1
NEFROPATIA	2	1	1
SÍNDROME METABÓLICA	1	1	0
SÍNDROME DE SJOGREN	1	0	1
TOTAL DE ESTUDOS INCLUSOS			
51			

Autor: Autoria própria. Nonato, 2018.

6. CONCLUSÃO

Após a leitura dos artigos selecionados, todos foram separados em doenças autoimunes e de hipersensibilidade, das doenças de hipersensibilidade foram inclusos 27 artigos, pois apenas estes atingiram todos os critérios de inclusão, e das doenças autoimunes foram inclusos 24 artigos, totalizando 51 estudos inclusos neste trabalho.

Pode-se concluir que a molécula de ômega-3 sendo bem utilizada e tendo qualidade a ser produzida conforme o fabricante, tem efeitos importantes no quadro clínico das doenças investigadas, uma vez que ao ser realizado o uso da substância, há uma redução significativa na ação inflamatória atuante no organismo através das patologias, porém vale ressaltar que é sempre necessário averiguar e deixar claro a forma que foi realizado o uso, a quantidade e a frequência, uma vez que esses requisitos influenciam diretamente nos resultados esperados.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2015.
- ANDRADE, Priscila de Mattos Machado; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. **Revista de Metabolismo e Nutrição**, v. 8, n. 3, p. 135-143, 2006.
- ANTMAN, Elliott M. et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 115, n. 12, p. 1634-1642, 2007.
- ARRIENS, Cristina et al. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Nutrition journal**, v. 14, n. 1, p. 82, 2015.
- ARONOFF, David M.; CANETTI, Claudio; PETERS-GOLDEN, Marc. Prostaglandin E2 inhibits alveolar macrophage phagocytosis through an E-prostanoid 2 receptor-mediated increase in intracellular cyclic AMP. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 1, p. 559-565, 2004.
- BARMAN, Malin et al. High levels of both n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in cord serum phospholipids predict allergy development. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e67920, 2013.
- BAHADORI, Babak et al. ω -3 Fatty Acids Infusions as Adjuvant Therapy in Rheumatoid Arthritis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 34, n. 2, p. 151-155, 2010.
- BATLOUNI, Michel. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 4, p. 556-63, 2010.
- BALDERAS, Claudia et al. Metabolomic approach to the nutraceutical effect of rosemary extract plus Ω -3 PUFAs in diabetic children with capillary electrophoresis. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 53, n. 5, p. 1298-1304, 2010.
- BEST, Karen P. et al. Prenatal fish oil supplementation and allergy: 6-year follow-up of a randomized controlled trial. **Pediatrics**, v. 137, n. 6, p. e20154443, 2016.
- BELLO, Kayode J. et al. Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology international**, v. 33, n. 11, p. 2789-2796, 2013.
- BI, Xinyun et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids ameliorate type 1 diabetes and autoimmunity. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 5, p. 1757-1771, 2017.
- BIRCH, Eileen E. et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. **The Journal of pediatrics**, v. 156, n. 6, p. 902-906. e1, 2010.

- BISGAARD, Hans et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 26, p. 2530-2539, 2016.
- BOGATCHEVA, Natalia V. et al. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. **Microvascular research**, v. 69, n. 3, p. 107-127, 2005.
- BRANNAN, John D. et al. The effect of omega-3 fatty acids on bronchial hyperresponsiveness, sputum eosinophilia, and mast cell mediators in asthma. **Chest**, v. 147, n. 2, p. 397-405, 2015.
- CALDER, P. C.; GRIMBLE, R. F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **European journal of clinical nutrition**, v. 56, n. S3, p. S14, 2002.
- CALDER, Philip C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. **Biochimie**, v. 91, n. 6, p. 791-795, 2009.
- CALNEK, David S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 23, n. 1, p. 52-57, 2003.
- CAUGHEY, Gillian E. et al. Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. **Complementary therapies in medicine**, v. 18, n. 3-4, p. 171-174, 2010.
- CHASE, H. Peter et al. Effect of docosahexaenoic acid supplementation on inflammatory cytokine levels in infants at high genetic risk for type 1 diabetes. **Pediatric diabetes**, v. 16, n. 4, p. 271-279, 2015.
- CURTIS, Clare L. et al. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. **Arthritis & Rheumatology**, v. 46, n. 6, p. 1544-1553, 2002.
- DARGAHI, Leila et al. Cyclooxygenase (COX)-1 activity precedes the COX-2 induction in A β -induced neuroinflammation. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 45, n. 1, p. 10-21, 2011.
- DAWCZYNSKI, Christine 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. **Lipids in health and disease**, v. 10, n. 1, p. 130, 2011.
- DOTTERUD, Christian Kvikne et al. The impact of pre-and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 123, 2013.
- D'VAZ, N. et al. Postnatal fish oil supplementation in high-risk infants to prevent allergy: randomized controlled trial. **Pediatrics**, p. peds. 2011-3104, 2012.

- DWYER, James H. et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 1, p. 29-37, 2004.
- FENTON, Jenifer I. et al. Immunomodulation by dietary long chain omega-3 fatty acids and the potential for adverse health outcomes. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 89, n. 6, p. 379-390, 2013.
- FIELD, Catherine J. et al. Effect of feeding a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids for 14 weeks improves the ex vivo response to a mitogen and reduces the response to a soy protein in infants at low risk for allergy. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 50, n. 6, p. 661-669, 2010.
- FREDERIKSEN, Brittni N. et al. Assessing age-related etiologic heterogeneity in the onset of islet autoimmunity. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.
- FURUHJELM, Catrin et al. Th1 and Th2 chemokines, vaccine-induced immunity, and allergic disease in infants after maternal ω-3 fatty acid supplementation during pregnancy and lactation. **Pediatric research**, v. 69, n. 3, p. 259, 2011.
- FURUHJELM, Catrin et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 22, n. 5, p. 505-514, 2011.
- GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.
- GOLD, Diane R. et al. Lung VITAL: Rationale, design, and baseline characteristics of an ancillary study evaluating the effects of vitamin D and/or marine omega-3 fatty acid supplements on acute exacerbations of chronic respiratory disease, asthma control, pneumonia and lung function in adults. **Contemporary clinical trials**, v. 47, p. 185-195, 2016.
- GROSSER, Tilo; FRIES, Susanne; FITZGERALD, Garret A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 1, p. 4-15, 2006.
- GUYTON, Arthur Clifton e HALL, John E.; **TRATADO DE FISIOLOGIA MÉDICA**, 11 ed. Elsevier Brasil, 2006
- HAIDARI, Fatemeh et al. Comparison of essential fatty acid intakes and serum levels of inflammatory factors between asthmatic and healthy adults: a case-control study. **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 13, n. 5, p. 335-342?, 2014.
- HALLER, Michael J. et al. Autologous umbilical cord blood infusion followed by oral docosahexaenoic acid and vitamin D supplementation for C-peptide preservation in children with Type 1 diabetes. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 7, p. 1126-1129, 2013.

HEDI, Harizi; NORBERT, Gualde. 5-Lipoxygenase pathway, dendritic cells, and adaptive immunity. **BioMed Research International**, v. 2004, n. 2, p. 99-105, 2004.

HERNÁNDEZ, Evelia et al. Prenatal determinants of cord blood total immunoglobulin E levels in Mexican newborns. In: **Allergy and asthma proceedings**. OceanSide Publications, 2013. p. e27.

HOGG, Ronald J. et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 5, p. 783-791, 2015.

HORVATICEK, M. et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on C-peptide preservation in pregnant women with type-1 diabetes: randomized placebo controlled clinical trial. **European journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 8, p. 968, 2017.

HOWARD, Patricia A.; DELAFONTAINE, Patrice. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 4, p. 519-525, 2004.

HOWARD-THOMPSON, Amanda et al. Flushing and pruritus secondary to prescription fish oil ingestion in a patient with allergy to fish. **International journal of clinical pharmacy**, v. 36, n. 6, p. 1126-1129, 2014.

JAUDSZUS, Anke et al. Effects of a dietary intervention with conjugated linoleic acid on immunological and metabolic parameters in children and adolescents with allergic asthma—a placebo-controlled pilot trial. **Lipids in health and disease**, v. 15, n. 1, p. 21, 2016.

JEPPESEN, Charlotte; SCHILLER, Katja; SCHULZE, Matthias B. Omega-3 and omega-6 fatty acids and type 2 diabetes. **Current diabetes reports**, v. 13, n. 2, p. 279-288, 2013.

KANAOKA, Yoshihide; BOYCE, Joshua A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 3, p. 1503-1510, 2004.

KAYACELEBI, Arslan Arinc et al. Plasma homoarginine, arginine, asymmetric dimethylarginine and total homocysteine interrelationships in rheumatoid arthritis, coronary artery disease and peripheral artery occlusion disease. **Amino acids**, v. 47, n. 9, p. 1885-1891, 2015.

KITAJKA, Klára et al. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 30, p. 10931-10936, 2004.

KUMAR, Vinay et al., **PATOLOGIA, BASES PATOLÓGICAS DAS DOENÇAS**, 8. ed. Elsevier, 2010

LEWIS, Evan JH et al. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. **Neurology**, v. 88, n. 24, p. 2294-2301, 2017.

LEWIS, Robert A.; AUSTEN, K. Frank; SOBERMAN, Roy J. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 323, n. 10, p. 645-655, 1990.

LUNDSTRÖM, Susanna L. et al. Lipid mediator serum profiles in asthmatics significantly shift following dietary supplementation with omega-3 fatty acids. **Molecular nutrition & food research**, v. 57, n. 8, p. 1378-1389, 2013.

MARTIN, Clayton Antunes et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6•; importância e ocorrência em alimentos Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids•; importance and occurrence in foods. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.

MANLEY, Brett J. et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. **Pediatrics**, p. peds. 2010-2405, 2011.

MEHTA, Dolly; MALIK, Asrar B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. **Physiological reviews**, v. 86, n. 1, p. 279-367, 2006.

MICKLEBOROUGH, Timothy D. et al. Marine lipid fraction PCSO-524TM(lyprinol®/omega XL®) of the New Zealand green lipped mussel attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction in asthma. **Respiratory medicine**, v. 107, n. 8, p. 1152-1163, 2013.

MOCKING, Roel JT et al. Biological effects of add-on eicosapentaenoic acid supplementation in diabetes mellitus and co-morbid depression: a randomized controlled trial. **PLoS one**, v. 7, n. 11, p. e49431, 2012.

NATARAJ, Chandra et al. Receptors for prostaglandin E 2 that regulate cellular immune responses in the mouse. **The Journal of clinical investigation**, v. 108, n. 8, p. 1229-1235, 2001.

NATIONAL ASTHMA EDUCATION et al. **Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma**. DIANE Publishing, 1998.

NELSON, David L .; COX, Michael M. Lehninger princípios de bioquímica. **São Paulo: Sarvier** , v. 3, 2002.

NOAKES, Paul S. et al. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 95, n. 2, p. 395-404, 2012.

NOBILI, Valerio et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. **Archives of disease in childhood**, v. 96, n. 4, p. 350-353, 2011.

NOTENBOOM, M. L. et al. Maternal fatty acid status in pregnancy and childhood atopic manifestations: KOALA Birth Cohort Study. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 41, n. 3, p. 407-416, 2011.

PALMER, D. J. et al. Randomized controlled trial of fish oil supplementation in pregnancy on childhood allergies. **Allergy**, v. 68, n. 11, p. 1370-1376, 2013.

PALMER, D. J. et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. **Bmj**, v. 344, p. e184, 2012.

PARK, Yongsoon et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 24, n. 7, p. 1367-1372, 2013.

PESTKA, James J. n-3 polyunsaturated fatty acids and autoimmune-mediated glomerulonephritis. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 82, n. 4-6, p. 251-258, 2010.

PILKINGTON, Suzanne M. et al. Randomized controlled trial of oral omega-3 PUFA in solar-simulated radiation-induced suppression of human cutaneous immune responses-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 97, n. 3, p. 646-652, 2013.

PRICE, Oliver J. et al. Vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in athletes with exercise-induced bronchoconstriction: a pilot study. **Expert review of respiratory medicine**, v. 9, n. 3, p. 369-378, 2015.

PROUDMAN, Susanna M. et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 74, n. 1, p. 89-95, 2015.

PROUDMAN, Susanna M. et al. Plasma n-3 fatty acids and clinical outcomes in recent-onset rheumatoid arthritis. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 6, p. 885-890, 2015.

RAJAEI, Elham et al. The effect of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis receiving DMARDs therapy: double-blind randomized controlled trial. **Global journal of health science**, v. 8, n. 7, p. 18, 2016.

RAMIREZ-RAMIREZ, V1 et al. Efficacy of fish oil on serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2013, 2013.

REILLY, Kelly B. et al. 12/15-Lipoxygenase activity mediates inflammatory monocyte/endothelial interactions and atherosclerosis in vivo. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 10, p. 9440-9450, 2004.

REISMAN, J. et al. Treating asthma with omega-3 fatty acids: where is the evidence? A systematic review. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 6, n. 1, p. 26, 2006.

ROMERO, Vivian C. et al. Developmental programming for allergy: a secondary analysis of the Mothers, Omega-3, and Mental Health Study. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 208, n. 4, p. 316. e1-316. e6, 2013.

SHINTO, Lynne et al. Omega-3 fatty acids for depression in multiple sclerosis: a randomized pilot study. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0147195, 2016.

SHODA, Hiromi et al. Dietary omega-3 fatty acids suppress experimental autoimmune uveitis in association with inhibition of Th1 and Th17 cell function. **PloS one**, v. 10, n. 9, p. e0138241, 2015.

SIDDQUI, Rafat A.; HARVEY, Kevin A.; ZALOGA, Gary P. Modulation of enzymatic activities by n-3 polyunsaturated fatty acids to support cardiovascular health. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 19, n. 7, p. 417-437, 2008.

SIMOPOULOS, A. P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 60, n. 9, p. 502-507, 2006.

SINGH, Medha et al. Effect of omega-3 and vitamin E supplementation on dry mouth in patients with Sjögren's syndrome. **Special Care in Dentistry**, v. 30, n. 6, p. 225-229, 2010.

SØRENSEN, I. M. et al. Serum long chain n-3 fatty acids (EPA and DHA) in the pregnant mother are independent of risk of type 1 diabetes in the offspring. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 28, n. 5, p. 431-438, 2012.

STANDL, Marie et al. Cord blood LC-PUFA composition and allergic diseases during the first 10 yr. Results from the LISA plus study. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 4, p. 344-350, 2014.

SU, Kuan-Pin; WANG, Sheng-Min; PAE, Chi-Un. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for major depressive disorder. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 22, n. 12, p. 1519-1534, 2013.

TAJALIZADEKHOOB, Yaser et al. The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 261, n. 8, p. 539-549, 2011.

TARDIVO, Ana Paula et al. Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome. **Climacteric**, v. 18, n. 2, p. 290-298, 2015.

TORKILDSEN, Øivind et al. ω-3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Archives of neurology**, v. 69, n. 8, p. 1044-1051, 2012.

THIJS, C. et al. Fatty acids in breast milk and development of atopic eczema and allergic sensitisation in infancy. **Allergy**, v. 66, n. 1, p. 58-67, 2011.

TITOVA, Olga E. et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. **Age**, v. 35, n. 4, p. 1495-1505, 2013.

UCHIYAMA-TANAKA, Yoko; MORI, Yasukiyo. Effects of eicosapentaenoic acid supplementation on immunoglobulin A nephropathy. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 14, n. 3, p. 303-307, 2010.

VANE, John R.; BOTTING, Regina M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The American journal of medicine**, v. 104, n. 3S1, p. 2S-8S, 1998.

VESELINOVIC, Mirjana et al. Clinical benefits of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis. **Nutrients**, v. 9, n. 4, p. 325, 2017.

WANDA, Kudełka; DOROTA, Łobaza. Charakterystyka żywności funkcjonalnej. 2007.

WANTEN, Geert JA; CALDER, Philip C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 5, p. 1171-1184, 2007.

WARSTEDT, Kristina et al. High levels of omega-3 fatty acids in milk from omega-3 fatty acid-supplemented mothers are related to less immunoglobulin E-associated disease in infancy. **Acta Paediatrica**, v. 105, n. 11, p. 1337-1347, 2016.

WERGELAND, S. et al. Vitamin D, HLA-DRB 1 and Epstein–Barr virus antibody levels in a prospective cohort of multiple sclerosis patients. **European journal of neurology**, v. 23, n. 6, p. 1064-1070, 2016.

WILLIAMS, Neil C. et al. Comparable reductions in hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation after supplementation with 6· 2 and 3· 1 g/d of long-chain n-3 PUFA in adults with asthma. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 10, p. 1379-1389, 2017.

YOUSDIM, Kuresh A.; MARTIN, Antonio; JOSEPH, James A. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 18, n. 4-5, p. 383-399, 2000.

YU, Ya-Mei et al. Maternal PUFA status and offspring allergic diseases up to the age of 18 months. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 6, p. 975-983, 2015.