



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ – MACAÉ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



DRYELLE ALVES VIANA

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 DE ORIGEM ANIMAL OU
VEGETAL: QUAL APRESENTA MAIOR EFICÁCIA?**

MACAÉ – RJ

2022

DRYELLE ALVES VIANA

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 DE ORIGEM ANIMAL OU VEGETAL: QUAL APRESENTA MAIOR EFICÁCIA?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Centro Multidisciplinar UFRJ - Macaé como requisito para obtenção do título de farmacêutico

Orientadora: Prof. Juliana Tomaz Pacheco Latini

MACAÉ - RJ

2022

CIP - Catalogação na Publicação

V614

Viana, Dryelle Alves

Suplementação de ácido graxo Ômega-3 de origem animal ou vegetal : Qual apresenta maior eficácia? / Dryelle Alves Viana - Macaé, 2022.

116 f.

Orientador(a): Juliana Tomaz Pacheco Latini.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Bacharel em Farmácia, 2022.

1. Ácidos graxos ômega-3 . 2. Ácidos graxos essenciais. 3. Biomarcadores
4. Nutrição humana.. I. Tavares, Lattini, Juliana Tomaz Pacheco orient. II. Título.

CDD 615

AGRADECIMENTOS

À Deus que sempre me deu luz e forças para não desistir dos meus objetivos.

À minha orientadora, Professora Doutora Juliana Tomaz Pacheco Latini, pela confiança, credibilidade e, principalmente, paciência e parceria.

Aos meus amigos, pela amizade, apoio e suporte durante estes longos e intermináveis anos.

À minha família, pela força, orientação, compreensão e inspiração.

Ao Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé e todo corpo docente, pelos ensinamentos durante minha formação acadêmica.

Dedico este trabalho aos meus pais, Alexander e Alessandra, pelo apoio, incentivo e principalmente, por se dedicarem, desde que nasci a tirarem o melhor de mim.

RESUMO

Introdução: Lipídeos biológicos são estruturas de grande importância para o funcionamento dos organismos vivos e os mais conhecidos são os ácidos graxos. Estes podem ser classificados de diferentes formas de acordo com sua estrutura. Os poli-insaturados originam metabólitos importantes para o funcionamento fisiológico e são classificados, de acordo com a localização estrutural da sua ligação dupla, em ácidos graxos ômega-3 (ácido α -linolênico, "LNA"), dando origem aos metabólitos EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosapentaenoico), e ácidos graxos ômega-6 (ácido linoleico, "LA"), que são precursores dos metabólitos AA (ácido araquidônico) e DPA (ácido docosapentaenoico). Atuando juntos, essas estruturas possuem importante papel na regulação da homeostase inflamatória e antiinflamatória, vasodilatação e vasoconstrição, broncoconstrição e broncodilatação e agregação e antiagregação plaquetária, entre outras funções. Já é visto na literatura que o equilíbrio entre os metabólitos EPA e DHA é importante por possuírem efeitos antagônicos, sendo o DHA pró-inflamatório e importante para o tecido cerebral, e EPA possuindo função anti-inflamatória com benefícios relacionados à saúde cardiovascular. Entretanto, a fisiologia natural humana não é capaz de produzir estes lipídeos de forma endógena fazendo com que seja necessária a ingestão através da dieta, o que os classificam como Ácidos Graxos Essenciais (AGEs) e são encontrados em animais marinhos, principalmente peixes de água fria e alguns vegetais como linhaça, chia, soja e algas. **Objetivo:** Com isso, este trabalho objetiva analisar estudos publicados dos AGEs de ambos os tipos de ômega-3 (animal e vegetal) para comparar a equivalência e funcionalidade da concentração de EPA e DHA que os alimentos fornecem e para que haja uma melhor orientação na recomendação de ômegas de fontes vegetais, visto que, segundo a Anvisa, a recomendação oficial é somente de fonte animal. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura acerca do ácido graxo ômega-3 utilizando-se de bases científicas eletrônicas como SciELO e Pubmed com os seguintes termos de indexação: ômega-3, ácidos graxos essenciais, ácidos graxos poli-insaturados, ômega-3 vegetal, nutrição humana, leite materno, biomarcadores, suplementação, funcionalidade e seus correspondentes em inglês. O período de tempo dos artigos revisados foi de 2010 a 2022, incluindo artigos citados pertinentes ao tema do trabalho, excluindo aqueles que não discutiam a funcionalidade do ômega-3 na alimentação. **Resultados e conclusão:** Dentre os artigos estudados, observamos que as fontes animais de ômega-3 ainda se mostraram a melhor opção dietética para a inclusão destes ácidos graxos na alimentação para benefício da saúde e fisiologia humana. Porém, óleos de alga são fontes vegetais que têm demonstrado grande potencial para aumento da concentração plasmática de EPA e DHA no organismo e sua ação funcional deve ser mais amplamente estudada.

Palavras-chave: ômega-3, ácidos graxos essenciais, ácidos graxos poli-insaturados, ômega-3 vegetal, nutrição humana, biomarcadores

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Etapas metabólicas da biossíntese de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 a partir de seus precursores.....	14
Figura 2 - Via metabólica dos ácidos graxos ômega-6 e ômega-3.....	15
Figura 3 - Metodologia utilizada seguindo a descrição de revisão bibliográfica sistemática integrativa de Botelho et al. (2011).....	20
Figura 4 - Conversão dos ácidos graxos essenciais das series ômega 3 e 6 em seus metabólitos. Fonte: Barbosa et al, 2007.....	22
Figura 5 - Foto da alga Schizochytrium sp	23
Figura 6 – Foto do peixe “salmão”	23
Tabela 1 - Estudos sobre a eficácia de EPA e DHA de fontes animais na saúde humana	30
Tabela 2 - Estudos sobre a eficácia de EPA e DHA de fontes vegetais na saúde humana.....	34
Tabela 3 - Estudos sobre a eficácia de EPA e DHA na comparação entre fontes vegetais e animais na saúde humana	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	42
-----------------	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA – Ácido Araquidônico

AG – Ácido Graxo

AGE – Ácido Graxo Essencial

AGPI – Ácido Graxo Poli-insaturado

AL – Ácido Linoleico

ALA - Ácido alfa - Linolênico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DHA - Ácido Docosahexaenóico

EPA - Ácido Eicosapentaenoico

PGE - Prostaglandinas

HDL – Lipoproteína de alta intensidade

IMC – Índice de Massa Corporal

SUMÁRIO

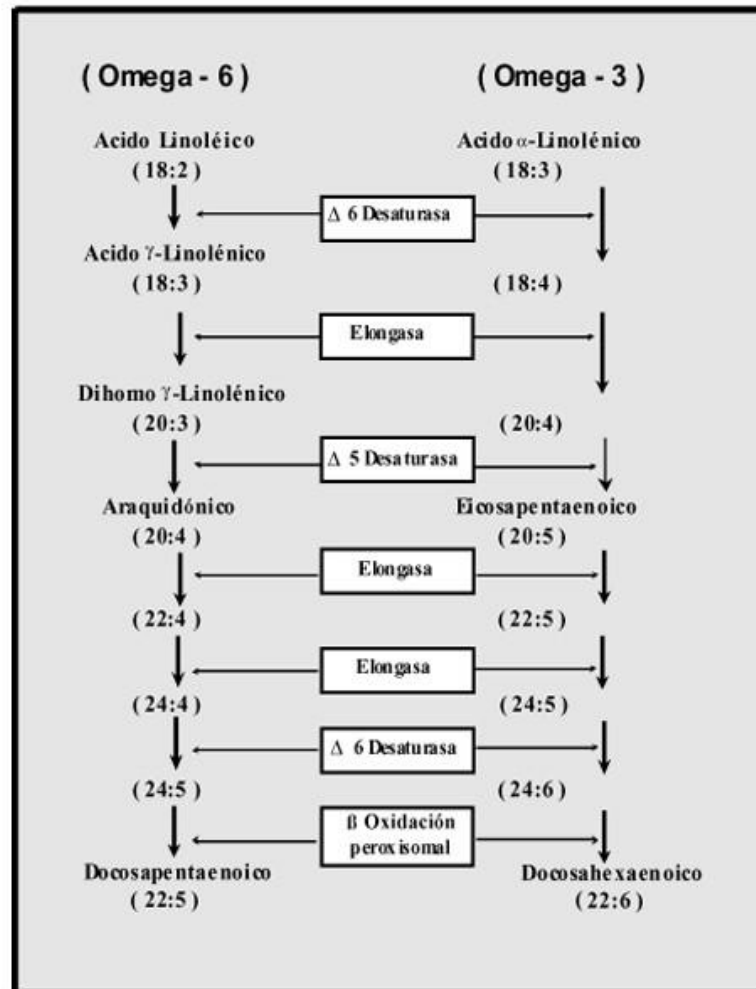
1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVO GERAL.....	18
	Comparar, através de revisão de dados científicos previamente publicados, a eficiência, equivalência e biodisponibilidade de fontes animais e vegetais de suplementação de ômega-3, evidenciando diferenças provenientes de seu consumo nas concentrações plasmáticas de ALA, EPA e DHA.	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4	METODOLOGIA	19
5	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ANALISADOS	21
5.1	ÔMEGA TRÊS E SUAS FONTES ALIMENTARES.....	21
5.3	ESTUDOS RELACIONADOS A EFICÁCIA DE EPA E DHA DE FONTES ANIMAIS NA ALIMENTAÇÃO E SAÚDE HUMANA	26
5.4	ESTUDOS RELACIONADOS A EFICÁCIA DE EPA E DHA DE FONTES VEGETAIS NA ALIMENTAÇÃO E SAÚDE HUMANA	31
5.5	ESTUDOS DE COMPARAÇÃO RELACIONADOS A EFICÁCIA DE EPA E DHA DE FONTES ANIMAIS E VEGETAIS NA ALIMENTAÇÃO E SAÚDE HUMANA.....	35
5.6	LIMITAÇÕES DESTE TRABALHO	43
6	CONCLUSÃO	44
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

1 INTRODUÇÃO

Os lipídeos são estruturas biológicas que possuem diversas funções no organismo como componentes estruturais de membranas celulares, cofatores enzimáticos e mensageiros intracelulares. A grande maioria dos seres vivos utiliza de gorduras e óleos como formas de armazenamento de energia derivados de ácidos graxos, sendo estes derivados de hidrocarbonetos. De acordo com sua estrutura química, estes ácidos podem ser saturados, monoinsaturados e também poli-insaturados, sendo esta última classe de importância especial na nutrição humana. Entretanto, estes ácidos graxos não são capazes de serem produzidos de forma endógena pelo corpo humano, fazendo com que seja necessária a ingestão dos mesmos através da dieta, os classificando como ácidos graxos essenciais (AGEs), que são encontrados em animais marinhos, principalmente peixes de água fria, e alguns vegetais como linhaça, chia e soja (NELSON, D. L.; COX, M. M, 2014).

Aqueles que possuem ligação dupla entre C-3 e C-4 contando a partir da extremidade mais distante do grupo ácido carboxílico são chamados de ácidos graxos ômega-3 (ω -3) (ácido α -linolênico) (ALA) e os que possuem a ligação dupla entre C-6 e C-7 são os ácidos graxos ômega-6 (ω -6) (ácido linoleico) (LA). Estes, competem por um sistema de enzimas elongase e dessaturases que aumentam sua cadeia carbônica e seu número de ligações duplas, formando seus metabólitos de interesse fisiológico para o organismo, consistindo no EPA (ácido cis-5, 8, 11, 14,17-pentaenóico) e no DHA (ácido cis-4,7,10,13,16,19 docosahexaenóico), derivados do precursor ALA, e a partir do LA originam-se o AA (ácido araquidônico) e o DPA (ácido docosapentaenóico) (NELSON, D. L.; COX, M. M, 2014) como demonstrado na figura 1 a seguir.

Figura 1 – Etapas metabólicas da biossíntese de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 a partir de seus precursores

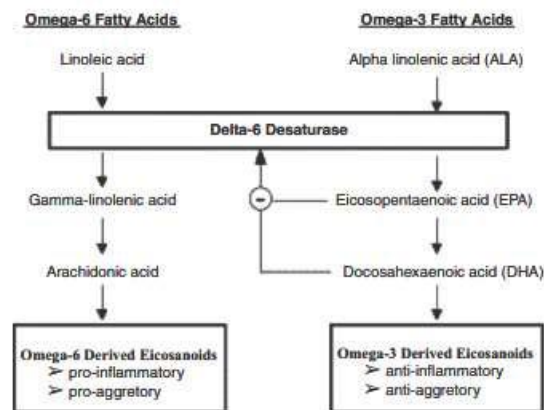


Fonte: VALENZUELA, 2001.

Embora sejam metabolizados pelas mesmas enzimas, o efeito dos derivados de ômega-3 e ômega-6 são concorrentes. O AA é precursor de eicosanoides inflamatórios como prostaglandinas PGE2 (DENNIS, E. A.; NORRIS, P. C., 2015). Porém, a partir do EPA são formadas prostaglandinas anti-inflamatórias como PGE3 (FREDMAN, G.; TABAS, I., 2017). Portanto, para que haja harmonia fisiológica, deve-se manter um equilíbrio entre as quantidades de tais ômegas no organismo (DENNIS, E. A.; NORRIS, P. C., 2015). Segundo o Dietary Reference Intakes (DRI) a proporção de consumo do ômega-6 para o ômega-3 é de 2:1. Já para a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e para a Organização Mundial de Saúde (OMS) a razão entre os ácidos graxos deve ser de

5:1 a 10:1. A conversão de ômega-6 e ômega-3 em seus metabólitos é exposto a seguir (Figura 2).

Figura 2 – Via metabólica dos ácidos graxos ômega-6 e ômega-3



Fonte: DEFILIPPIS E SPERLING, 2005.

Os AGEs são componentes importantes dos fosfolípidos das membranas e matriz estrutural das células, fazendo parte da inibição da agregação plaquetária, da formação de trombos e também impede o processo inflamatório (KUMARATILAKE et al., 1997; ANDRADE E DO CARMO, 2006; SUÁREZ-MAHECHA et al., 2002). Além disso, a portaria nº 398 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde brasileira de 1999, explica que alimentos funcionais são os que oferecem benefícios à saúde além de sua nutrição básica, e sendo assim, os metabólitos do ômega-3, EPA e DHA são considerados alimentos funcionais desde que se enquadrem nos critérios definidos pela Resolução nº 19 de 1999 da Anvisa, que dita o que é necessário para que um alimento tenha sua alegação funcional considerada. Alguns nutrientes e não nutrientes já possuem seus benefícios descritos pela Anvisa de acordo com alegações padronizadas, sendo a do EPA e DHA apresentada da seguinte forma: “O consumo de ácidos graxos ômega 3 auxilia na manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos, desde que associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis” (ANVISA, 2016).

Alguns estudos demonstraram que o consumo de ômega-3 está associado a menor incidência de doenças cardiovasculares em populações que consumiam maior quantidade de peixes como um estudo epidemiológico realizado por SIMOPOULOS (1991) e estudos realizados por WAITZBERG (2007) e que associa este AGE com a diminuição dos níveis de colesterol total, pressão arterial, aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e diminuição de triglicerídeos. Entre os benefícios citados, alguns outros estão em estudo como o efeito benéfico do ômega-3 na cicatrização de feridas (CARDOSO et al. 2004), auxílio no tratamento de tumores (HARDMAN, 2004) e composição dos lipídeos do leite materno (PERRIN et al. 2018)

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2016) a alegação funcional para o consumo dos metabólitos de ômega-3, EPA e DHA, tem como fontes diversas espécies marinhas, visto que há uma maior quantidade de ALA quando comparada a vegetal, e alguns micro-organismos específicos como óleo de krill e óleo de microalga *Schizochytrium* sp. Porém, ao longo dos últimos anos surgiram estudos discutindo a qualidade das fontes vegetais como uma boa fonte de ômega-3, o que pode possibilitar o surgimento de estratégias dietéticas para que minorias populacionais como vegetarianos, veganos e alérgicos a componentes dos suplementos de óleo de peixe também consigam ter acesso a quantidade necessária de ácidos graxos essenciais ALA e seus benefícios.

Com isso, este trabalho se constitui de uma revisão de literatura, que objetiva analisar estudos publicados dos AGEs de ambos os tipos de ômega-3 (animal e vegetal) para comparar a equivalência e funcionalidade destes no intuito de esclarecer dúvidas e fornecer subsídios para recomendação de suplementos de ômega três de fontes vegetais por profissionais especializados.

2 JUSTIFICATIVA

Por conta de fatores culturais, estilos de vida, hábitos dietéticos e restrições de saúde a componentes alérgenos como a tropomiosina, que pode ser contaminante de suplementos alimentares de óleo de peixe (GENOV, 2009), grande parte da população de países como o Brasil possui carência de níveis recomendados de ingestão de ômega-3 para que seus metabólitos EPA e DHA estejam em equilíbrio a níveis fisiológicos saudáveis para que tenham seus efeitos positivos no organismo. Considerando que estes metabólitos possuem efeitos benéficos à saúde comprovados na literatura científica, que este ácido graxo é considerado pela ANVISA um alimento funcional não produzido pelo organismo humano, é importante que mais estudos sejam feitos para elucidar questões relacionadas as melhores estratégias de suplementação deste, proveniente de fontes animais e/ou vegetais, levando em consideração que os de fonte vegetal tem o custo muito mais elevado do que os de fonte animal. Com isso, este estudo espera comparar a eficácia de alimentos animais e vegetais como fontes de EPA e DHA para que possa contribuir com uma maior diversificação de alternativas de recomendações oficiais de alimentos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar, através de revisão de dados científicos previamente publicados, a eficiência, equivalência e biodisponibilidade de fontes animais e vegetais de suplementação de ômega-3, evidenciando diferenças provenientes de seu consumo nas concentrações plasmáticas de ALA, EPA e DHA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para que o objetivo geral seja alcançado, são requeridos alguns objetivos específicos, que são:

- Compreender a função e importância dos ácidos graxos essenciais na fisiologia humana.
- Verificar a relação do ômega-3 com os benefícios que o mesmo traz à saúde.
- Descrever os impactos conhecidos da carência destes ácidos graxos na dieta.
- Descrever as principais fontes animais e vegetais de ômega-3.
- Discutir e comparar, baseado em estudos anteriormente publicados, a eficácia de conversão e absorção dos metabólitos de ômega-3 quando oferecidos de fontes animais e vegetais.
- Fornecer subsídios e esclarecer dúvidas de profissionais especializados acerca da recomendação de suplementos de ômega três de fontes vegetais.

4 METODOLOGIA

Neste estudo, foi utilizada a metodologia de revisão bibliográfica sistemática, sendo uma síntese de estudos com objetivos e métodos evidenciados, além de uma metodologia clara e reprodutível (BOTELHO, 2011). O intuito foi responder a problemática: O ômega-3 de origem vegetal apresenta a mesma funcionalidade em relação a conversão e eficácia que o ômega-3 de origem animal?

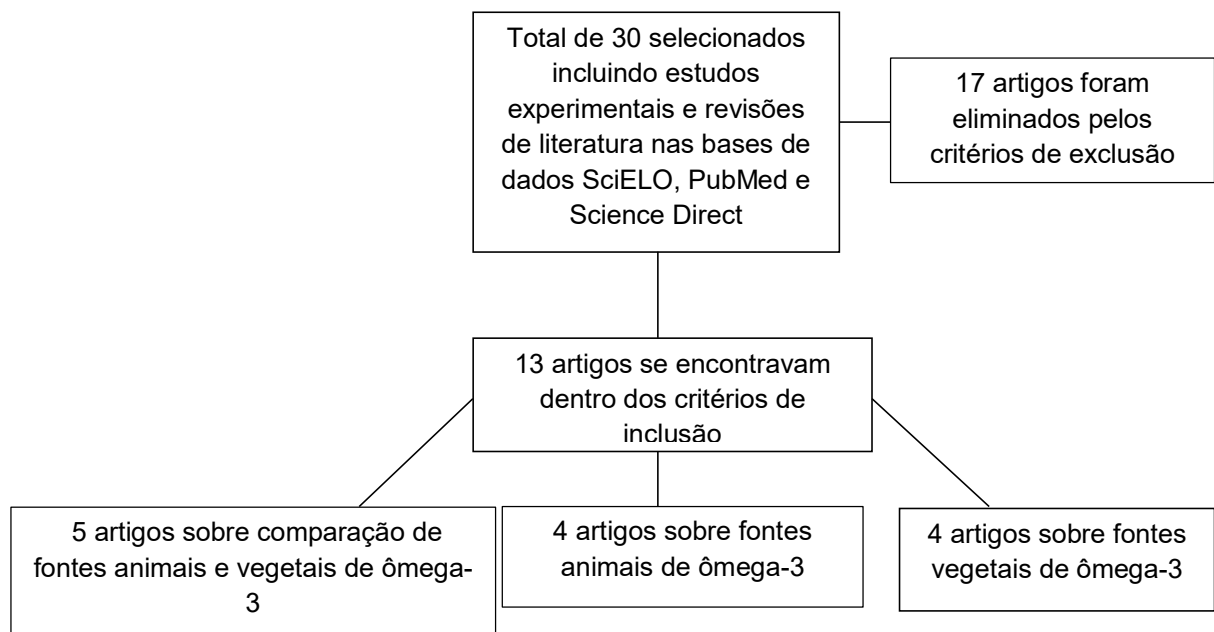
Para isso, foi feito um levantamento bibliográfico a partir das bases de dados CAPES, PubMed, SciELO e Science Direct, no período de julho de 2021 a maio de 2022. A busca foi conduzida em inglês e português através de palavras-chaves como ácidos graxos poli-insaturados, ácidos graxos, ômega-3, EPA, DHA, microalgas, vegetarianos, ácido docosahexaenóico, ácido eicosapentaenoico, suplementação, ácido alfa-linoleico, óleo de peixe, ômega-3 vegetal, nutrição humana, leite materno, biomarcadores e seus correspondentes em Inglês. Além disso, foram utilizados termos como “fontes vegetais de ômega-3”, “alimentos fonte de ácidos graxos essenciais” e “eficácia de fontes de ômega-3 vegetal”.

Como critério de escolha foram selecionados artigos preferencialmente produzidos no período de 2010 a 2022, para que os dados obtidos fossem mais recentes mas artigos mais antigos que enriqueceram o trabalho foram incluídos, considerando a partir de 1997, um de 1992 e um de 1972, quando também expusessem resultados de estudos experimentais ou revisões sistemáticas da literatura que fizessem a comparação da eficácia na saúde humana de alimentos contendo EPA e DHA de origem animal e origem vegetal de forma direta, submetendo as populações experimentais a condições semelhantes de alimentação para tal comparação. Esta seleção foi feita através da leitura de títulos e resumos dos artigos e aqueles que não objetivavam comparar a eficácia direta dos efeitos de EPA e DHA das diferentes fontes na alimentação e saúde, quando se referiam a objetivos como tratamento de doenças específicas através da alimentação com ômega-3 sem diferenciação de fontes alimentares como animal ou vegetal, comparando claramente os efeitos dos dois tipos de fontes alimentícias na fisiologia, foram descartados, bem como artigos repetidos. Através desta seleção, 13 artigos

foram selecionados como estudos principais de revisão de dados, porém citações contidas nestes foram utilizadas para a produção da discussão dos dados apresentados neste trabalho.

Após o levantamento dos artigos literários selecionados, foram construídos quadros contendo informações dos mesmos para elaboração dos resultados. Vale ressaltar que a metodologia aplicada nesta revisão segue a descrição de revisão bibliográfica sistemática integrativa de Botelho et al (2011) e está ilustrada na figura 3 a seguir:

Figura 3 – Processo metodológico da revisão bibliográfica sistemática abordada no trabalho



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ANALISADOS

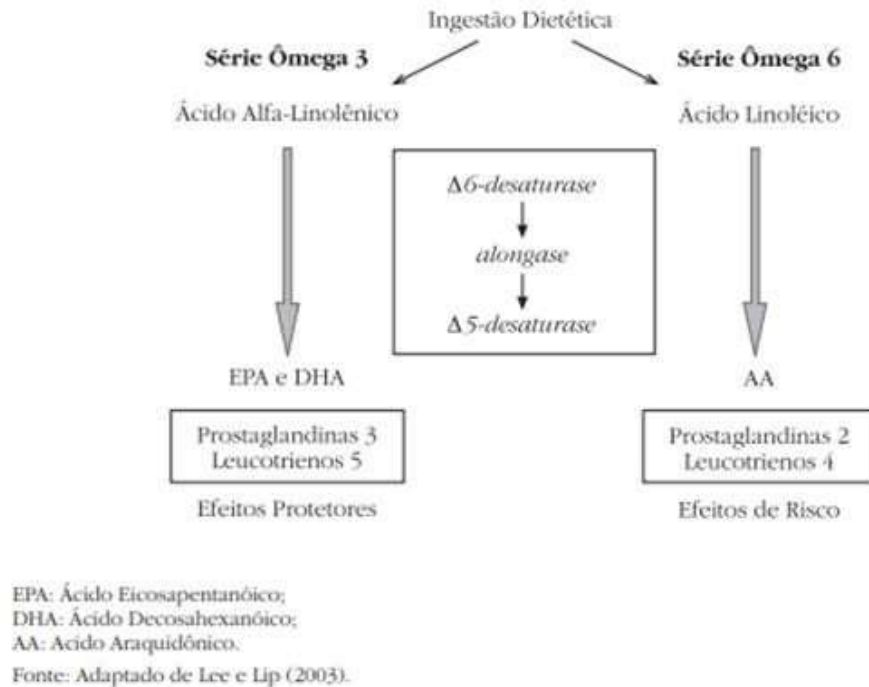
5.1 ÔMEGA TRÊS E SUAS FONTES ALIMENTARES

Uma dieta equilibrada em ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6 é importante para manter os níveis fisiológicos adequados de seus metabólitos para que assim, possam desenvolver funções importantes no organismo, como funções pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, de forma regulada (SIMOUPOLOS, 2014).

O ácido alfa-linolênico, representante da família ômega-3, origina os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) que são precursores das prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5. Estes mediadores químicos são responsáveis por efeitos biológicos protetores contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O mecanismo de ação ainda não é totalmente elucidado, mas deduz-se que seja pelos seus efeitos antitrombóticos, antiateroscleróticos e anti-inflamatórios (DIN, NEWBY, FLANPAN, 2004) (HARRIS, ASSAD, POSTON, 2006) (WYNDER et al., 1997).

Já o ácido linoleico, que representa a família ômega-6, é convertido em ácido araquidônico, que é precursor de mediadores químicos que estão envolvidos em processos de infecção, inflamação, lesão tecidual, modulação do sistema imune e agregação plaquetária, além de estarem relacionados ao crescimento, desenvolvimento e metástases tumorais. São estes mediadores as prostaglandinas 2 e leucotrienos 4 inflamatórios (DIN, NEWBY, FLANPAN, 2004) (WYNDER et al., 1997). O processo de conversão aos mediadores está representado na Figura 4.

Figura 4 – Conversão dos ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6 e seus metabólitos



Ambos os ômega 3 e 6 competem por uma mesma via de conversão a seus metabólitos, através de enzimas de dessaturação, sendo que estas têm mais afinidade pelo ômega-3 do que pelo ômega-6. Os metabólitos do ômega-3 EPA e DHA bloqueiam a ação da enzima $\Delta 6$ dessaturase e inibe a conversão de ômega-6 em ácido araquidônico e, conseqüentemente, a produção de prostaglandinas 2 e leucotrienos 4. Essa inibição age como um efeito protetor do ômega-3 de impedir a proliferação de efeitos inflamatórios, possivelmente nocivos, oriundos dos mediadores químicos do ômega-6 (STOLL, 1998).

Sobre suas ocorrências em alimentos, tanto o ômega-3 quanto o ômega-6 são encontrados em fontes vegetais e animais na alimentação humana. Entretanto, nas hortaliças, o ômega-6 é encontrado em maior quantidade, assim como em algumas espécies de cereais e leguminosas (KRIS-ETHERTON et al., 2000) (SIMOPOULOS, 2002). Já o ácido graxo ômega-3 é encontrado de forma mais restrita a peixes gordurosos de água salgada como fontes mais concentradas deste

ácido graxo, e algumas fontes vegetais vêm sendo estudadas, como as algas (LANE et al, 2013). Estes alimentos estão representados nas figuras abaixo.

Figura 5 – Foto do peixe “salmão”



Fonte: Disponível em: <https://agro20.com.br/salmao/>, acessado em 21 de junho de 2022.

Figura 6 – Foto da alga Schizochytrium sp.



Fonte: Disponível em: <https://catarinensepharma.com.br/blog/omega-3-tudo-que-voce-precisa-saber-sobre-dha-e-epa/>, acessado em 21 de junho de 2022.

Por conta dos hábitos alimentares, populações com menor ingestão de peixes tendem a ter uma deficiência de ácidos graxos ômega-3 na dieta, fazendo com que a ingestão dos AGEs não seja de forma equilibrada e tenham mais mediadores químicos inflamatórios no organismo do que anti-inflamatórios, o que está sendo associado ao desenvolvimento de doenças como as cardiovasculares (BERRY, 2001) (HARRIS, ASSAD, POSTON, 2006), assim como o déficit destes metabólitos pode influenciar a níveis neuronais e de retina, visto que desempenham importante papel na fisiologia destas áreas (SIMOPOULOS & BAZAN, 2009). Por conta desta carência, a alternativa encontrada foi a suplementação de óleos contendo EPA e DHA através de suplementos comercializados.

A ANVISA regulamenta a alegação funcional para suplementos de óleo de peixes, óleo de krill e óleo de microalgas *Schizochytrium* sp. Entretanto, essa suplementação quando à base de fontes vegetais, encontram algumas resistências de adesão, como altos valores de custo associada a forma de apresentação que nem sempre é encapsulada, mas sim líquida, muitas vezes com sabor desagradável, sendo a suplementação de óleo de peixe a mais viável por possuírem apresentações em cápsulas e preço mais acessível. Com isso, as minorias que possuem alguma restrição ao consumo de ômega-3 de fonte animal tendem a ter deficiência deste AGE na alimentação, dando relevância a produção desta revisão bibliográfica sistemática para que sejam analisadas outras fontes vegetais de EPA e DHA com eficácia equivalente às fontes animais.

5.2 FUNCIONALIDADE DO ÁCIDO GRAXO ÔMEGA 3.

Os metabólitos do omega-3 são extremamente importantes na inibição da agregação plaquetária, da formação de trombos e na desestimulação do processo inflamatório (KUMARATILAKE et al., 1997; ANDRADE E DO CARMO, 2006; SUÁREZ-MAHECHA et al., 2002). Além disso, são alimentos funcionais reconhecidos pela Anvisa com alegação funcional padrão de manutenção de níveis saudáveis de triglicerídeos (ANVISA, 2016).

Outra ação benéfica já estudada relacionada ao EPA e DHA é a diminuição do risco de doenças cardiovasculares através de estudos como o epidemiológico

feito por Simopoulos (1991) o qual demonstrava menor incidência destas doenças em populações com maior consumo de peixes, além de estudos como o realizado por Waitzberg (2007), autor que associou o ômega-3 à diminuição dos níveis de colesterol total, pressão arterial, aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e diminuição de triglicerídeos.

Além destes efeitos benéficos, os metabólitos deste AGE tem sido estudados nos processos relacionados a inflamação e cicatrização, por serem componentes importantes na modulação destes processos (CANDREVA, 2017).

Em relação aos aspectos neurológicos, os lipídeos, assim como outros nutrientes, possuem importância particular no desenvolvimento neuronal dos mamíferos. Estes, formam 60% da massa do tecido cerebral e são compostos em grande proporção por ácidos graxos (SIMOPOULOS E BAZAN et al., 2002). Fosfolipídeos compostos de ômega-3 e ômega-6 tem funções na propagação do sinal neuronal e na integridade e fluidez da membrana celular nervosa, permitindo a funcionalidade de proteínas quinases e receptores de neurotransmissores que participam ativamente de sistemas celulares sinalizadores. Portanto, o equilíbrio dos AGPI são essenciais para a homeostase fisiológica também neuronal (YOUNG & MARTIN, 2003) visto que os ácidos graxos ômega-3 também aumentam a expressão de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e GDNF (fator neurotrófico derivado da glia), e regulam os processos oxidativos celulares através do equilíbrio entre a capacidade antioxidante da célula e a produção de espécies reativas de oxigênio (BOUSQUET et al, 2011).

Atualmente, devido às condições pandêmicas causadas pelo COVID-19 uma das grandes preocupações da população é no que se diz respeito à imunidade. Os metabólitos do ácido graxo ômega-3 possuem atividade anti-inflamatória conhecida, e alguns autores realizaram estudos para testar até que ponto a quantidade de EPA e DHA pode influenciar na resposta do sistema imune a esse tipo de doença.

Schwerbrock et al (2009) produziu um estudo experimental utilizando o vírus influenza, infectando grupos de camundongos e adicionando óleo de peixe na ração de um destes grupos. Foi percebida uma piora na recuperação destes animais, sugerindo que a atividade anti-inflamatória do ômega-3 possa aumentar a morbidade

e mortalidade na infecção por esses vírus. Em contrapartida, Gutierrez et al (2019) fez um estudo de análise sobre o efeito do ômega-3 e seus metabólitos nas células do sistema imune e concluiu que há efeito sobre todas as células, tanto do sistema imune inato quanto adaptativo, mas curiosamente algumas células são ativadas pelo ômega-3 dietético como macrófagos e neutrófilos, por exemplo, mostrando que não atuam totalmente como imunossuppressores inespecíficos. Além disso, concluiu que fatores dietéticos importantes devem ser considerados para uma correta interpretação desses efeitos como a concentração de EPA e DHA utilizada na dieta e a diferença de complexidade na forma de alimentação entre humanos e animais.

Portanto, mais estudos são necessários para que os efeitos do AG ômega-3 em relação a doenças como Influenza e COVID-19 seja consolidado, devido a divergência da literatura quanto aos efeitos imunológicos de seus metabólitos. Paschoal et al (2013) produziu um estudo de comparação de atividade anti-inflamatória de EPA e DHA para ver qual dos metabólitos possui mais atividade em relação a redução da inflamação e concluiu que há diferença entre ambos, podendo ser uma alternativa futura para terapias de tratamento de algumas doenças.

5.3 ESTUDOS RELACIONADOS À EFICÁCIA DE EPA E DHA DE FONTES ANIMAIS NA ALIMENTAÇÃO E SAÚDE HUMANA

As principais fontes de origem animal de ômega-3 são peixes de água salgada como salmão, sardinha, anchova e atum, entre outros. Através destas fontes são produzidos óleos de suplementação de óleo de peixe, além do consumo direto feito pelas populações (VALENZUELA et al 2015).

Em 2015, Shahidi produziu um artigo comentando sobre as controvérsias do uso de ácidos graxos ômega-3 e óleos marinhos na saúde cardiovascular e também de forma geral. Os efeitos dos metabólitos do ômega-3 são muito benéficos, especialmente os de cadeia longa, como EPA, DHA e DPA. Dentre estes efeitos estão cardioproteção via redução de triacilgliceróis e reduzindo a incidência e gravidade de arritmias. Além disso, auxilia no tratamento de transtornos mentais, diabetes mellittus tipo 2, doenças inflamatórias, entre outros (Shahidi & Finley, 2001). Entretanto, alguns artigos publicados em agosto de 2014 (Fodor et al, 2014) e

em setembro de 2012 (Rizos et al, 2012) levantaram novas controvérsias quanto ao efeito benéfico dos produtos contendo ômega-3, assim, este estudo realizou uma análise crítica superficial levando em conta todos esses artigos para possibilitar uma conclusão sobre a funcionalidade destes alimentos.

Bang e Dyerberg em 1972 produziram um artigo sobre a saúde cardiovascular dos esquimós da Groelândia em comparação aos seus homólogos dinamarqueses, demonstrando melhoria na saúde cardiovascular do primeiro grupo. Fondor et al. em 2014 fez uma crítica em seu artigo afirmando que os arquivos hospitalares estavam irregulares, imprecisos e incompletos por armazenamento incorreto, e que a mortalidade dos esquimós era o dobro da população não esquimó. Entretanto, a crítica não levou em consideração as diferenças genéticas entre os povos, além da diferença de estilos de vida e hábitos dietéticos, sendo estes dados muito relevantes no levantamento de resultados. Um exemplo do efeito benéfico do ômega-3 é alta a prevalência de diabetes do tipo 2 na população esquimó, que foi atenuada quando estes passaram a ingerir o suplemento. Por fim, a análise crítica realizada por este estudo concluiu os efeitos benéficos deste ácido graxo se sobrepujam as críticas realizadas ao mesmo.

Fernandes et al em 2012 realizou um estudo sobre riscos e benefícios relacionados ao consumo de peixes para a saúde humana visto que a literatura mostra benefícios metabólicos do ômega-3, porém algumas pesquisas identificaram e quantificaram níveis de contaminação de pescados em 17 peixes e verificaram os possíveis riscos relacionados ao seu consumo por contaminação de metais pesados, poluentes organoclorados e dioxinas (SIOEN et al 2008, BURGER et al 2005, BURGER et al 2006, MORGANO et al 2005). Por conta da recomendação de consumo dos peixes como fonte de ômega-3 e a carência de estudos na literatura, principalmente no Brasil, sobre contaminação, esta pesquisa objetivou identificar e discutir evidências científicas relacionadas aos riscos e benefícios de consumo de pescados para a saúde humana. A metodologia utilizada foi a de revisão sistemática da literatura de estudos realizados no período de 2003 a 2001. Foram 152 artigos selecionados, dos quais 81 discutiram sobre os possíveis benefícios do consumo de pescados, 61 estavam relacionados ao consumo de pescados contaminados e os possíveis riscos para a saúde humana, e 10 avaliaram, ao mesmo tempo, o risco-benefício do consumo dos pescados perante seus riscos de contaminação.

Dentre os estudos encontrados, 13 estudos avaliaram a relação entre o consumo de pescados e doenças cardiovasculares como doença isquêmica do coração, doenças cardiovasculares não especificadas, progressão da aterosclerose, fibrilação atrial, arritmia, acidente vascular cerebral, infarto e tromboembolismo venoso. Outros 6 estudos analisaram tipos distintos de câncer (não especificado, próstata, mama, cólon e células renais). Além desses, 5 apresentavam algum transtorno psicológico e/ou neurológico (depressão, transtornos mentais, função cognitiva, sintomas psicóticos, risco de suicídio) e apenas 1 estudo relatava catarata.

Entre os principais estudos, 14 (56%) mostraram relação benéfica entre consumo de peixes e menor risco de algumas doenças como câncer de próstata (AUGUSTSSON et al 2004) carcinomas renais (WOLK et al, 2006), de morte por doença isquêmica do coração (MOZAFFARIAN et al, 2003) e por insuficiência cardíaca (KORALEK et al, 2006), de infarto agudo do miocárdio e eventos coronarianos não fatais (ISO et al, 2006). Ademais, demonstraram menor risco de síndrome coronariana aguda (BJERREGAARD et al, 2010), tromboembolismo venoso (STEFFEN et al, 2008), progressão da aterosclerose (ERKKILA et al, 2004), acidente vascular cerebral (FOLSOM et al, 2004)(KORALEK et al, 2006), fibrilação atrial (FOLSOM et al, 2004) (FROST e VESTERGAARD, 2005) (BROUWER et al, 2005) (BERRY et al, 2010), arritmia (FOLSOM e DEMISSIE, 2004) (FROST e VESTERGAARD, 2005), depressão (HAKKARAINEN et al, 2004), assim como redução do risco de suicídio (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011) e com transtornos mentais em geral (SANCHEZ-VILLEGAS et al, 2007).

Na revisão foi visto que os estudos mais recentes relacionam os pescado a benefícios à saúde dos consumidores, principalmente relacionados a doenças cardíacas. Quanto aos contaminantes, pesquisas foram realizadas quantificando-os em pescados para que fossem comparados os valores reportados aos valores recomendados, e também descobrir os riscos relacionados ao consumo. Entre os contaminantes mais estudados, os principais foram metais pesados, principalmente mercúrio, Bifenilos Policlorados (PCB) e os Ésteres Difenil Polibromados (PBDE).

Outro estudo sobre a eficácia do ômega-3 na saúde humana foi realizado por Brito et al (2019) que analisou outras pesquisas feitas através de revisão bibliográfica sobre a suplementação com ácidos graxos ômega-3 em praticantes de

exercícios físicos intensos em indivíduos adultos. Dentre os artigos selecionados foram incluídas diversas modalidades como musculação, corrida, natação e luta livre. Ao final da revisão, foi possível concluir que a suplementação com ômega-3 melhorou o metabolismo lipídico, a função pulmonar dos atletas durante e após a atividade, suprimiu marcadores inflamatórios em exercícios de resistência e desempenhou função protetora em relação ao processo inflamatório intenso resultante de treinamento físico intenso.

Santos e Cardoso (2019) fizeram um levantamento através de revisão sistemática da literatura científica sobre o efeito da suplementação de ômega-3 isolado ou associado em pacientes idosos com Doença de Alzheimer. Foram analisados 10 estudos que pesquisaram uma população idosa na faixa etária 74 anos e com diagnóstico de Doença de Alzheimer leve ou moderado. Os participantes foram divididos aleatoriamente em quatro blocos através do uso de envelopes selados e, em seguida, foi criada uma tabela computadorizada com números aleatórios referentes a quem ia receber 4 cápsulas diárias de 430 mg de DHA, 150 mg de EPA (EPAX1050TG; Pronova BiocareA/S, Lysaker, Norway) e 4 mg de tocoferol por 6 meses ou 1 cápsula de placebo com 1 grama de óleo de milho, deste 0,6g de ácido linoleico, além de 4mg de tocoferol em cápsula, uma vez ao dia por igual período.

Nos resultados, a suplementação favoreceu menor declínio no score de minixame de estado mental (MEEM), retardo da disfunção, mais domínio sobre a agitação do inventário neuropsiquiátrico (NPI), melhora nos sintomas depressivos pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Além disso, foi observado aumento de apetite, peso, IMC, EPA, DHA e redução de mediadores inflamatórios. Com isso, a revisão concluiu que a suplementação com ômega-3 foi benéfica em pacientes com Doença de Alzheimer com grau leve a moderado.

Tabela 1 – Estudos sobre a eficácia de EPA e DHA de fontes animais na saúde humana.

Autores/ano	Tipo de estudo	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
SHAIDI, 2015	Revisão sistemática da literatura	Realizou uma análise crítica superficial de artigos que apresentavam benefícios e críticas sobre o ômega-3 para concluir sobre a funcionalidade destes alimentos.	As críticas possuíam inconsistências nas análises dos estudos que demonstraram benefícios.	As críticas aos estudos foram inconsistentes não sendo relevantes para descredibilizar os estudos que apontaram benefícios.
FERNANDES et al, 2012	Revisão sistemática da literatura	Revisão da literatura para comparar o risco-benefício do consumo de pescados e à exposição da população a possíveis contaminantes.	13 estudos avaliaram a relação entre o consumo de pescados e doenças cardiovasculares. Outros 6 estudos analisaram tipos distintos de câncer, 5 apresentavam algum transtorno psicológico e/ou neurológico e apenas 1 estudo relatava catarata.	Após a revisão, foram encontrados muitos estudos confirmando os benefícios do consumo de pescados e ômega-3, no entanto, pesquisas e estudos sobre os contaminantes não apresentaram resultados consistentes devido a muitas variáveis significantes de um estudo para outro como dosagem, hábitos, tipo de preparação, métodos e análises estatísticas.
BRITO et al, 2019	Revisão sistemática da literatura	Revisão de estudos que demonstrassem benefícios da suplementação de ômega-3 em pessoas que praticavam exercício físico intenso.	A suplementação em pessoas que seguem o regime de exercício físico intenso resultou em melhoras e benefícios a aspectos como resistência a fadiga e proteção contra processos inflamatórios.	A suplementação de ômega-3 demonstrou fornecer vários benefícios importantes aos praticantes de exercício físico intenso.
SANTOS e CARDOSO, 2019	Revisão sistemática da literatura	Fez um levantamento de estudos da literatura que realizavam suplementação de ômega-3 em pacientes idosos com Doença de Alzheimer	Houve melhora dos sintomas da Doença de forma geral, a níveis séricos e de retardo de sintomas característicos da doença.	A suplementação com ômega-3 exerceu efeito positivo sobre os pacientes

5.4 ESTUDOS RELACIONADOS À EFICÁCIA DE EPA E DHA DE FONTES VEGETAIS NA ALIMENTAÇÃO E SAÚDE HUMANA

Como fontes vegetais de ômega-3 têm-se a semente de linhaça, noz, echium e algas. Uma revisão bibliográfica realizada por Lane et al, (2013), comparou a biodisponibilidade e o uso potencial de fontes vegetarianas de ômega-3 através da suplementação de óleo de linhaça, óleo de semente de Echium, óleo de noz e óleo de alga. Comparando as suplementações observou-se que o óleo de linhaça pode chegar até 50% de ALA quando prensado a frio (BREIVIK, 2007), mas depois de alguns estudos foi visto que não há um consenso de dose mínima por dia para que isso ocorra, mesmo avaliando estudos que utilizaram doses crescentes, como Francois et al. (2003) que utilizou a dose de 20 gramas de óleo de linhaça por dia e observou o aumento de ALA e EPA mas sem alteração dos níveis de DHA. Além disso, quando avaliados, os estudos sobre óleo de semente de Echium não demonstraram resultados significativos no aumento de EPA e nenhum no aumento de DHA, embora tenha sido demonstrado haver necessidade de mais estudos para uma conclusão final (LANE et al, 2013).

Com relação ao óleo de noz, foi visto no estudo realizado por Simopoulos (2002) que a ingestão de óleo de noz através da dieta em pessoas obesas obteve um bom efeito cardioprotetor, mas não houve nenhuma evidência de que o ALA foi convertido com sucesso em DHA, embora ainda sejam necessárias mais pesquisas para tal conclusão. Por fim, o último óleo a ser avaliado foi o óleo de alga, por ser a principal fonte de DHA na cadeia alimentar (ARTERBURN et al., 2007) e estar disponível no mercado para fortificação de alimentos. Três estudos foram avaliados, Arterburn et al. (2007), Sanders et al. (2006) e Geppert et al. (2006), utilizando doses diárias baixas entre 0,6 – 1,5 g/d. Arterburn et al. (2007) descobriu um aumento de 3,03g por 100g de ácidos graxos, Sanders et al. (2006) observou um aumento de 27% do DHA e Geppert et al. (2006) observou que a suplementação de DHA diminuiu os níveis plasmáticos de triacilglicerol em 23%. Com isso, foi concluído que todos os óleos são capazes de aumentar a concentração plasmática de EPA mas somente o óleo de alga é capaz de aumentar os níveis de DHA, sendo a fonte vegetal que demonstrou ter mais potencial de resultados.

Perini et. al (2010), discutiu sobre o metabolismo dos AGEs ômega-3 e ômega-6 em mamíferos, citando estudos principalmente com ratos, visto que a comparação é viável com os humanos porque os ratos também possuem as mesmas enzimas de conversão dos AGEs em seus metabólitos. De acordo com a revisão, as dietas com fonte animal de ômega-3 demonstraram conversão efetiva de ácido alfa-linoleico em EPA e DHA, porém quando a fonte de ômega-3 na dieta foi o óleo de linhaça, essa conversão se mostrou eficiente para EPA mas insuficiente para DHA, pois não houve alterações significativas na concentração após a ingestão do óleo.

Valenzuela et al (2014), expôs em seu estudo razões conhecidas na literatura para que as microalgas sejam a melhor opção de fonte vegetal de ômega-3. Em estudos anteriores foi verificado que peixes alimentados com rações ricas em fontes vegetais de ômega-3 (canola, linhaça, chia) não obtiveram uma conversão eficiente em seus metabólitos principais (VALENZUELA et al, 2012), causando uma deficiência imunológica e tornando os peixes mais susceptíveis a infecções (VALENZUELA, 2014). Com o avanço dos estudos, microalgas como *Schizochytrium* SP, *Phaeodactylum tricornutum* e *Isochrysis galbana* foram se mostrando a melhor opção de fonte vegetal de ômega-3, pois acumulam EPA e DHA em forma de microgotas citoplasmáticas de triglicerídeos (óleo) e também nos fosfolídeos de suas membranas (plasma e retículo) (BURRI et al, 2012) (FRADIQUE et al, 2013), este fator é muito interessante porque em forma de fosfolídeos o ômega-3 aumenta muito sua biodisponibilidade no sistema digestivo quando comparado a forma de triglicerídeo (SCHUCHARDT, 2013). Esses fatores transformam as microalgas em uma opção de ótimo custo-benefício para nutrição animal e humana (ADARMEVEJA et al, 2012). Além disso, podem ser cultivadas em larga escala, podem ser processadas de forma a ficar mais viável ao consumo (liofilizados, microencapsulados, etc) e podem ser comercializadas em forma de suplemento ou utilizadas para enriquecer alimentos (VALENZUELA et al, 2014.)

Craddock et al. (2017) fizeram uma revisão sistemática da literatura para verificar se há uma melhora da concentração plasmática de DHA em vegetarianos através da suplementação com algas. As doses de DHA fornecidas por meio de suplementos de algas variaram de 172 mg/dia a 2,14 g/dia no estudo. Cinco estudos (CONQUER, 1996; CONQUER, 1997; GEPPERT et al., 2005; RYAN, 2015; WU et

al, 2006) investigaram os efeitos da suplementação de DHA em vegetarianos, e um estudo incluindo veganos exclusivamente (SARTER et al, 2015). A duração do estudo variou de 2 semanas a 4 meses, com tamanhos de amostra variando de 20 a 108 participantes. Todos os estudos relataram aumentos nos níveis de DHA e/ou índices de ômega-3. Sarter et al (2015) e Geppert et al. (2005) obtiveram um aumento de 55% a 82% nos índices de ômega-3 nos grupos suplementados, assim como houve o aumento dos fosfolipídios séricos totais de DHA de 238% a 246% e 209% a 225% nos fosfolipídios plaquetários (CONQUER et al, 1996; CONQUER et al, 1997). Somente um estudo explorou o DHA plasmático como porcentagem total de ácidos graxos e relatou um aumento de 59% em relação a linha de base (RYAN, 2015). Com esses resultados foi possível observar que a suplementação com algas é interessante para o aumento dos níveis de DHA em vegetarianos, e que também pode ser utilizado de forma a aumentar níveis de DHA em onívoros também. Entretanto, não há um consenso de dosagem eficaz para que haja esse efeito fisiológico, sendo necessária a realização de mais estudos para que haja uma recomendação.

Tabela 2 – Estudos sobre a eficácia de EPA e DHA de fontes vegetais na saúde humana.

Autores/ano	Tipo de estudo	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
LANE et. al, 2013	Revisão sistemática da literatura	Analisou e comparou estudos sobre a biodisponibilidade e o uso potencial de suplementação de óleo de linhaça, óleo de semente de Echium, óleo de noz e óleo de alga	Suplementação com óleo de linhaça e óleo de semente de Echium aumentaram EPA mas não DHA. Óleo de noz também não aumentou DHA, somente óleo de alga.	Todos os óleos são capazes de aumentar a concentração plasmática de EPA mas somente o óleo de alga é capaz de aumentar os níveis de DHA, sendo a fonte vegetal que demonstrou ter mais potencial de resultados.
PERINI et. al, 2010	Revisão sistemática da literatura	Discutiu sobre o metabolismo dos AGEs ômega-3 e ômega-6 em mamíferos, citando estudos principalmente com ratos.	Suplementação de ômega-3 através de fontes animais aumentaram os níveis de EPA e DHA, já através do óleo de linhaça só houve aumento de EPA.	Suplementação com óleo de linhaça foi ineficiente para o aumento de DHA, somente EPA.
VALENZUELA et. al, 2014	Revisão sistemática da literatura	Analisou resultados encontrados em estudos na literatura sobre microalgas como fonte vegetal de ômega-3.	Peixes alimentados com rações ricas em canola, linhaça e chia não demonstraram conversão eficiente em EPA e DHA. Com o avanço dos estudos, experimentos utilizando microalgas foram se mostrando eficientes no aumento da concentração destes metabólitos.	As microalgas são, potencialmente, as fontes vegetais de ômega-3 mais adequadas para suplementação.
CRADDOCK et. al, 2017	Revisão sistemática da literatura	Foi feita uma análise de estudos da literatura verificando se há uma melhora da concentração plasmática do metabólito DHA em vegetarianos através da suplementação com algas.	Cinco estudos avaliaram os efeitos da suplementação com algas nos níveis de DHA e todos relataram aumento significativo.	Foi observada que a suplementação com algas é uma estratégia interessante para o aumento dos níveis de DHA em vegetarianos e em onívoros.

5.5 ESTUDOS DE COMPARAÇÃO RELACIONADOS A EFICÁCIA DE EPA E DHA DE FONTES ANIMAIS E VEGETAIS NA ALIMENTAÇÃO E SAÚDE HUMANA

Sarter et al. em 2014 realizou um estudo coorte dividido em 2 fases para que fosse feita uma comparação dos níveis de ômega-3 entre populações veganas e onívoras que recebiam suplementação do AGEs, sendo a fonte de suplementação da população vegana derivada de algas. Além disso, o estudo avaliou as variantes de idade e sexo. O objetivo da Fase 1 era determinar os níveis de ômega-3 em veganos a longo prazo e investigar diferenças relacionadas à idade e/ou sexo, e também comparar a um coorte de onívoros em relação ao status de ômega-3 com dados obtidos, desta população, pelo próprio laboratório. Após, na Fase 2 o objetivo era determinar e avaliar até que ponto o status de ômega-3 pode ser melhorado em veganos através da suplementação de EPA e DHA.

Como resultado, na Fase 1 os participantes foram selecionados através de sites sociais veganos com exigência de ter 20 anos ou mais e já ser vegano por pelo menos 1 ano e não fazer o uso de suplementos de ômega-3, deram seu consentimento e foram instruídos a coletar 1 gota de sangue do dedo e enviar imediatamente para o laboratório responsável através de um kit recebido, e as amostras foram analisadas no dia de chegada. 296 pessoas foram qualificadas para a Fase 1 do estudo. Como resultado, considerando o índice de < 4% indesejável, 64% do coorte caiu nesta categoria, 27% eram < 3% e 1% e < 2%, indicando níveis muito baixos de ômega-3. Com relação à idade, quanto mais velho mais aumentou o status de ômega-3 (nos onívoros isso se explicou por maior consumo de peixe nessa idade, nos veganos não foi evidenciado), além disso, mulheres tem status maior do que os homens e presume-se que seja devido a síntese aprimorada de EPA e DHA a partir de ALA na pré menopausa. Concluiu-se então que os processos fisiológicos pós-ingestão são mais essenciais do que a quantidade ingerida.

Após, na Fase 2, uma amostra da população da Fase 1 com níveis de ômega-3 inferiores a 4% ou menos foi convidada a suplementar o AGE através de suplemento vegetal, fornecendo 172mg de DHA e 82mg de EPA por 0,75 mL. Foi visto que uma dose relativamente baixa de 243mg/dia aumentou significativamente o índice de ômega-3, 1,7% em 4 meses. Isso se compara, de forma positiva, a um estudo com um grupo de onívoros que aumentou 1,8% em 5 meses (Flock et al.

2013). Outro estudo utilizou a dose de 850 mg e aumentaram os níveis de ômega-3 em 1,5% em 2 meses (Skulas-Ray et al. 2011).

Ao final, o estudo concluiu que os veganos são responsivos à metabolização do EPA e DHA assim como os onívoros, e a suplementação com derivados de algas é eficiente ao aumento destes metabólitos a nível sanguíneo. Entretanto, ainda existem variáveis entre os estudos que podem ser questionáveis, sendo assim, mais estudos são importantes para a confirmação da hipótese de que a suplementação com algas será equivalente aos níveis de EPA e DHA de populações onívoras.

Welch et al em 2010 recrutou uma população de 14.442 pessoas entre 39 e 78 anos que foram divididas em grupos: comedores de peixe que não comem carne, comedores de carne que não comem peixe, vegetarianos e/ou veganos. O objetivo deste estudo foi avaliar a ingestão detalhada de ômega-3 e suas fontes de alimentos, e verificar a ingestão de ômega-3 total e os níveis plasmáticos de ALA, EPA e DHA. Essa avaliação foi feita através de um diário dietético feito por cada participante ao longo de 7 dias. O estudo obteve o resultado de que o ômega-3 dietético total, ALA, EPA, DHA e ácido linoleico foram maiores em homens do que em mulheres e a ingestão total foi maior em comedores de peixe do que em veganos (em homens) e em comedores de carne (em mulheres).

O ALA ingerido foi mais alto em comedores de peixe e menor em veganos e em comedores de carne. As principais fontes de ALA da população foram cereais e grupos de alimentos vegetais (42%). Nos comedores de peixe, os cereais/vegetais contribuíram com 41% nos homens e 45% nas mulheres, enquanto o peixe contribuiu com 14%. Nos comedores de carne, cereais/vegetais contribuíram com 44% nos homens e 47% nas mulheres, enquanto a carne contribuiu com 17%, e por fim, veganos e vegetarianos obtiveram 63% de contribuição de cereais/vegetais em homens e 73% em mulheres.

Em relação a ingestão de EPA, os comedores de carne apresentaram 15% em homens e 18% em mulheres. Comedores de peixe obtiveram 82% através do peixe enquanto veganos e vegetarianos apresentaram somente 15% em homens e 9% em mulheres.

Com as análises, diferenças significativas foram encontradas na ingestão total de ômega-3 total, ALA, EPA e DHA entre comedores de peixe e não comedores de peixe. A ingestão do ômega-3 em não comedores de peixe foi de 57% e em comedores de peixe de 80% e a concentração plasmática obteve diferenças menores entre os grupos, o que pode ser justificado pelo resultado da ingestão de ALA que demonstra que vegetarianos/veganos possuem vantagem através da ingestão de cereais e vegetais, isso pode levar a um aumento da conversão de ALA em metabólitos, porém estudos mais aprofundados são necessários porque só houve estimativa estatística de resultados, não houve estudo metabólico e de curto prazo, apesar de ser aplicado em uma grande população.

Um estudo transversal e observacional realizado por Perri et al. em 2019 recrutou 74 mulheres lactantes nos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar os níveis de ácidos graxos e fator neurotrófico do cérebro (BNDF) no leite materno já que a quantidade de ácidos graxos essenciais, principalmente o DHA, e o BNDF demonstraram ter importância no neurodesenvolvimento do cérebro na infância e resultados visuais em alguns estudos observacionais (INNIS, 2014; WU, 2004; RATHOD et al, 2014; BONDAR, 2016). Foram 26 mulheres seguindo padrões de dieta vegana, 22 seguindo o padrão de dieta vegetariana e 26 mulheres onívoras, que tiveram uma única amostra de leite materno colhida para análise e responderam a um questionário para expor o seu tipo de dieta e uso de suplementos. Esses autores relataram níveis mais elevados de BNDF sérico em bebês amamentados do que em bebês alimentados por fórmulas. Entretanto, nenhum estudo avaliou a relação da quantidade de BNDF com a dieta. Dez participantes (13,5%) relataram usar suplementos de DHA/EPA, com diferenças no uso de suplementos por padrão de dieta, sendo dessas 10: 26,9% veganas, 9,1% vegetarianas e 3,9% onívoras ($p=0,052$).

Os ácidos graxos ômega-3 medidos foram ALA, EPA e DHA. Nos resultados, 11 das 74 mulheres teve DHA indetectável (14,9%) e 39 das 74 mulheres teve EPA também indetectável (52,7%), sem ter diferença observada na prevalência de amostras indetectáveis por grupos de dieta, diferentemente da ALA que foi o único dos ômega-3 que foi observado em quantidades diferentes de acordo com a dieta. Uma observação importante é que 82% das mulheres como um todo apresentou menos de 0,3% nas concentrações de DHA no leite materno. Ficou evidente que o

uso de suplementação influencia positivamente na quantidade de ALA e DHA e composição total de ômega-3 do leite. Não houve BDNF detectável em nenhuma das amostras.

Em 2017, houve um estudo feito por Burdge et al (2017) revisando sistematicamente a literatura cujo objetivo foi comparar o impacto de dietas vegetarianas no status de EPA e DHA em mulheres grávidas e não-grávidas. Durante a revisão, foi concluído que as grávidas não conseguiam converter com eficiência ALA em EPA e DHA, fazendo com que as mulheres grávidas não conseguissem compensar os níveis de concentração dos metabólitos EPA e DHA durante a gravidez. Porém, a suplementação de DHA e EPA é uma estratégia que tem se demonstrado interessante mas representa um desafio para veganos e vegetarianos não comedores de peixe, o que pode ser solucionado com suplementos extraídos de algas marinhas por representarem uma potencial fonte de EPA e DHA e se encaixa nos padrões dietéticos (SALEM, 2015). Sem surpresas, o consumo de suplementos de óleo de algas aumentou a concentração de DHA no sangue de homens e/ou mulheres vegetarianos (CONQUER, 1997; SARTER, 2015; GEPPERT et al 2006; WU et al 2006). Um dos estudos da revisão investigou o efeito sobre EPA e DHA de uma intervenção dietética de enriquecimento de DHA no ovo, na dieta de homens lacto-ovo-vegetarianos e mulheres (GEPPERT, 2006). Foram dados aos indivíduos ovos enriquecidos com DHA (DHA 500mg, EPA 40mg, ALA 1g/gema) ou ovos padrões (DHA 110mg, EPA insignificante e ALA 0,15g). Nos indivíduos que consumiram os ovos enriquecidos houve um aumento de DHA de 4,5 vezes em comparação com a dieta dos que consumiram ovos padrões. Entretanto, não houve o aumento de EPA eritrocitário. Outro grupo, dentro deste mesmo estudo, consumiu nozes (2,95g de ALA), que disponibilizou 3 vezes mais ALA do que a dieta com ovo padrão, mas houve uma diminuição significativa na proporção de DHA em fosfolípídeos eritrocitários e não houve alteração nos níveis de EPA, contrastando com outros estudos que demonstraram que a ingestão maior de ALA, aumenta os níveis de EPA (BURDGE, 2006).

Ryan (2014) realizou um estudo experimental de bioequivalência para evidenciar que óleo de algas são uma boa alternativa para substituição de óleos de peixe em relação aos níveis de DHA. Foram divididos 3 grupos: OF (onívoros comedores de peixe), AO (onívoros ingerindo óleo de alga) e V

(vegetarianos/veganos ingerindo óleo de alga). Os níveis basais de DHA da população vegetariana/vegana encontravam-se muito abaixo quando comparados aos consumidores de pescado, e todos foram orientados a consumir 600mg de DHA por dia através de seus respectivos suplementos, fracionando em 200mg no café da manhã, no almoço e no jantar, durante 2 semanas. Ao final, o grupo onívoro que suplementou óleo de alga (AO) obtiveram uma concentração de DHA maior do que os onívoros comedores de peixe, mas não houve diferenças discrepantes entre os 3 grupos, evidenciando que o óleo de alga tem potencial de aumento dos níveis de DHA de forma rápida mesmo que o nível basal esteja baixo.

Concluiu-se então que em 2 semanas, mesmo com concentrações basais bem abaixo, veganos e vegetarianos conseguiram igualar os níveis após a suplementação demonstrando que óleos de algas são uma alternativa eficiente para a substituição de óleo de peixe.

Tabela 3 – Estudos sobre a eficácia de EPA e DHA na comparação entre fontes vegetais e animais na saúde.

Autores/ano	Tipo de estudo	Protocolo de intervenção	Resultados	Conclusões
SARTER et al. 2014	Estudo experimental	Fase 1 - determinar os níveis de ômega-3 em veganos a longo prazo e investigar diferenças relacionadas à idade e/ou sexo, e também comparar a um coorte de onívoros em relação ao status de ômega-3 Fase 2 – indivíduos com níveis de ômega-3 abaixo de 4% começaram suplementação com ômega-3 de fonte vegetal	Na Fase 2 foi visto que uma dose relativamente baixa de 243mg/dia aumentou significativamente o índice de ômega-3, 1,7% em 4 meses.	Veganos metabolizam EPA e DHA assim como os onívoros e a suplementação com derivados de algas é eficiente para o aumento dos níveis séricos de ômega-3.
WELCH et. al, 2010	Estudo experimental	População foi dividida em grupos: comedores de peixe que não comem carne, comedores de carne que não comem peixe, vegetarianos e/ou veganos. O estudo avaliou a ingestão detalhada de ômega-3 e suas fontes de alimentos e verificou a ingestão total e os níveis plasmáticos de ALA, EPA e DHA. Essa avaliação foi feita através de um diário dietético feito por cada participante ao longo de 7 dias.	Ômega-3 dietético total, ALA, EPA, DHA e ácido linoleico foram maiores em homens do que em mulheres e a ingestão total foi maior em comedores de peixe do que em veganos e em comedores de carne. O ALA foi mais alto em comedores de peixe e menor em veganos e em comedores de carne. Na ingestão de EPA, os comedores de carne apresentaram 15% em homens e 18% em mulheres. Comedores de peixe obtiveram 82% através do peixe enquanto veganos e vegetarianos apresentaram somente 15% em homens e 9% em mulheres.	A ingestão do ômega-3 em não comedores de peixe foi menor e em comedores de peixe de 80%. Sendo assim, comedores de peixe possuem maior quantidade de ômega-3 no organismo.

PERRI et. al, 2019	Estudo experimental	Foram 26 mulheres seguindo padrões de dieta vegana, 22 seguindo o padrão de dieta vegetariana e 26 mulheres onívoras, que tiveram uma única amostra de leite materno colhida para análise e responderam a um questionário para expor o seu tipo de dieta e uso de suplementos.	<p>Dez participantes 13,5% relataram usar suplementos de DHA/EPA, com diferenças no uso de suplementos por padrão de dieta, sendo dessas 10: 26,9% veganas, 9,1% vegetarianas e 3,9% onívoras.</p> <p>Os ácidos graxos ômega-3 medidos foram ALA, EPA e DHA. Nos resultados, 11 das 74 mulheres tiveram DHA indetectável e 39 das 74 mulheres teve EPA também indetectável sem ter diferença observada entre grupos de dieta, diferentemente da ALA que foi o único dos metabólitos de ômega-3 que foi observado em quantidades diferentes de acordo com a dieta.</p> <p>No geral 82% das mulheres apresentou menos de 0,3% nas concentrações de DHA no leite materno.</p>	<p>A suplementação influencia de forma positiva na quantidade de ALA e DHA e composição total de ômega-3 do leite materno. Não houve BDNF detectável em nenhuma das amostras.</p> <p>Além disso, lactantes que consomem vegetais ricos em gorduras insaturadas como base dietética tem influencia nos perfis lipídicos do leite, mas não foi observada diferença significativa de DHA.</p>
BURDGE et. al, 2017	Revisão bibliográfica	<p>Foi comparado o impacto de dietas vegetarianas no status de EPA e DHA em mulheres grávidas e não-grávidas, avaliando, também, se a dieta vegetariana materna influencia o desenvolvimento de seus filhos.</p> <p>Um dos estudos da revisão investigou o efeito sobre EPA e DHA de uma intervenção dietética de enriquecimento de DHA no ovo, na dieta de homens lacto-ovo-vegetarianos e mulheres. Foram dados aos indivíduos ovos enriquecidos com DHA ou ovos padrões. Outro grupo, dentro deste mesmo estudo, consumiu nozes.</p>	<p>O consumo de suplementos de óleo de algas aumentou a concentração de DHA no sangue de homens e/ou mulheres vegetarianos.</p> <p>Nos indivíduos que consumiram os ovos enriquecidos houve um aumento de DHA de 4,5 vezes em comparação com a dieta dos que consumiram ovos padrões. Entretanto, não houve o aumento de EPA eritrocitário.</p> <p>O grupo que consumiu nozes disponibilizou 3 vezes mais ALA do que a dieta com ovo padrão, mas houve uma diminuição significativa na proporção de DHA em fosfolípidos eritrocitários e não houve alteração nos níveis de EPA.</p>	<p>Durante a revisão, foi concluído que as grávidas sem suplementação não conseguiam converter com eficiência ALA em EPA e DHA. Além disso, todos os estudos demonstraram que estratégias alimentares específicas podem ser aceitáveis por veganos e vegetarianos para que haja um aumento nos níveis de EPA e DHA.</p>
RYAN, 2014	Estudo experimental de bioequivalência. Foram divididos 3 grupos: OF (onívoros comedores de peixe), AO (onívoros ingerindo óleo de alga) e V (vegetarianos/veganos ingerindo óleo de alga).	<p>Foram divididos 3 grupos: OF (onívoros comedores de peixe), AO (onívoros ingerindo óleo de alga) e V (vegetarianos/veganos ingerindo óleo de alga).</p> <p>Foi um estudo experimental de bioequivalência para evidenciar que óleos de algas são uma boa alternativa para substituição de óleos de peixe em relação aos níveis de DHA.</p>	<p>Os níveis basais de DHA da população vegetariana/vegana era muito abaixo da população comedora de peixe, e todos foram orientados a consumir 600mg de DHA/dia através de suplementos, fracionando em 200mg no café da manhã, no almoço e no jantar, durante 2 semanas. Ao final, o grupo AO que suplementou óleo</p>	<p>O óleo de alga tem potencial de aumento dos níveis de DHA de forma rápida mesmo que o nível basal esteja baixo.</p>

			de alga obteve uma concentração de DHA maior do que os onívoros comedores de peixe, mas não houve diferenças discrepantes entre os 3 grupos.	
--	--	--	--	--

Veganos e vegetarianos possuem concentrações menores de EPA e DHA a níveis fisiológicos mesmo que os níveis de concentração de LA, ALA e AA sejam variáveis. O que se imagina é que a alta ingestão de LA faz com que haja uma inibição por competição da conversão de ALA em EPA e DHA. A maioria dos estudos mostra que só tem o nível de DHA aumentado aqueles que fazem a suplementação com óleo de alga. Nem sempre quando o ômega-3 circulante é aumentado, está havendo um equilíbrio na produção dos seus metabólitos funcionais porque são competitivos pelas mesmas enzimas, portanto, o ideal é que o fornecimento dos mesmo seja de forma pré-formada para que haja o controle mais preciso da quantidade que estará em circulação fisiológica, e diferentemente da suplementação com ômega-3 vegetal, a suplementação utilizando fontes animais aumenta, de forma equilibrada, a quantidade de EPA e DHA por já serem comercializados em quantidades específicas de cada um.

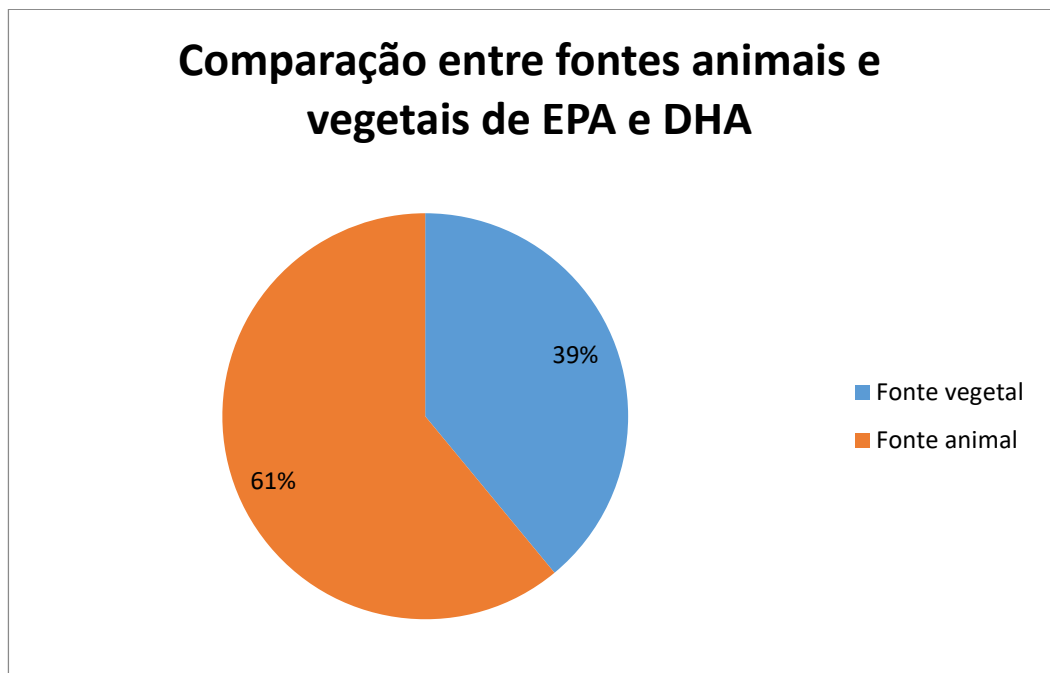
Dentre os suplementos de fonte vegetal estudados, o único que demonstrou ser uma alternativa eficaz para o aumento dos níveis de DHA foram os derivados de algas. Os outros óleos vegetais aumentam os níveis de ALA e EPA mas não de DHA. Com isso, o uso deste suplemento demonstra ser interessante para ser utilizado em estratégias alimentares para o aumento, exclusivo ou não, deste metabólito, mas ainda são necessários mais estudos. O que se demonstra como ponto negativo é que o uso deste tipo de suplemento não é muito aderido por não ser muito difundido e produzido em grande quantidade como os de fonte animal, além do alto custo para produção e comercialização.

Outro ponto a ser abordado é que cada país tem sua recomendação de ingestão diária de AGEs mas não há uma recomendação oficial para ingestão de

fontes vegetais, fazendo com que a população vegetariana e vegana não tenha dados oficiais para incluir nas estratégias alimentares, o que juntamente com a falta de estudos e oferta dos suplementos de fonte vegetal, faz com que essa parte da população tenha dificuldade para atingir níveis saudáveis de ômega-3 e principalmente de seus metabólitos em níveis equilibrados. Além disso, a falta de recomendações oficiais faz com que os estudos científicos não tenham uma padronização de dosagem, aumentando a margem de erro de resultados nas conclusões e a dificuldade de ter um consenso.

O gráfico abaixo foi elaborado para apresentar, de forma resumida, os dados descritos neste trabalho. Nele, podemos observar que 61% dos artigos analisados concluíram que a fonte animal de ômega-3 foi a fonte mais eficaz para atingir níveis sérico saudáveis de EPA e DHA, enquanto 39% expuseram as microalgas como fonte potencial de ômega-3 vegetal possuindo a mesma eficácia de quando são ingeridos os alimentos de fonte animal na conversão e eficácia de seus metabólitos, o que corrobora com a alegação funcional da ANVISA deste ácido graxo estar relacionada apenas com produtos marinhos

Gráfico 1 – Porcentagem de resultados apresentada pela revisão sistemática realizada.



Fonte: Autor desta Revisão Sistemática

5.6 LIMITAÇÕES DESTE TRABALHO

Na realização desta revisão sistemática algumas limitações foram encontradas. A maioria dos estudos encontrados nos bancos de dados relacionam o consumo de ômega-3 com doenças e outros assuntos, na maioria das vezes utilizando várias fontes de alimentos de EPA e DHA, mas sem o objetivo de comparar a eficácia dos alimentos levando em conta a diferença de origem, e sim o efeito geral do ácido graxo em relação às doenças. Poucos são os estudos que comparam, de fato, as diferenças e eficácia das fontes animais e vegetais de ômega-3 e os níveis séricos de seus metabólitos EPA e DHA, o que demonstra que ainda são necessários muitos estudos nesta área para que se tenha uma comparação válida entre os dois tipos de fontes.

Com isso, atualmente, ainda não é viável que a ANVISA faça novas recomendações seguras acerca da alegação funcional de fontes vegetais de ômega-3 pela falta de estudos específicos que comprovem sua eficácia, o que dificulta a incorporação destes metabólitos na alimentação de pessoas que não são adeptas às fontes animais do ácido graxo.

6 CONCLUSÃO

Dentre os artigos estudados, foi observado que as fontes animais de ômega-3 ainda se mostram a melhor opção dietética para a inclusão destes ácidos graxos na alimentação trazendo benefícios à saúde e fisiologia humana. Porém, óleos de alga são fontes vegetais que têm demonstrado grande potencial para aumento da concentração plasmática de EPA e DHA no organismo e sua ação funcional deve ser mais amplamente estudada.

Portanto, mais estudos são necessários para que haja uma orientação melhor da população vegana e vegetariana pelo fato de que muitas vezes há a ingestão de determinadas fontes vegetais de ômega-3, mas não se sabe sobre o desequilíbrio de EPA e DHA que essas fontes ofertam, além da possibilidade da ingestão de fibras em excesso proveniente desses alimentos. A linhaça, a princípio, teve menor eficiência, sendo suplemento ou alimento, como fonte de metabólitos do ômega-3 quando comparada a outras fontes vegetais em relação às comparações analisadas neste estudo, o que é desfavorável por ser uma das fontes mais comumente consumidas e conhecidas por essa população, enquanto a melhor fonte de DHA são as algas e microalgas, que raramente são utilizadas.

Assim, atualmente os suplementos de fontes animais de ômega-3 são mais eficientes e eficazes por conta do custo-benefício, da precisão de quantidade e concentrações disponibilizadas e realmente absorvidas pelo organismo humano, e, de acordo com a revisão da literatura, algas são a principal fonte vegetal com potencial de aumentar níveis de DHA, porém são necessários mais estudos para evidenciar sua relação com os níveis de EPA, sua dosagem ideal e se, de fato, podem vir a ser utilizadas em estratégias de suplementação alimentar e, dessa forma, fornecer subsídios e esclarecer dúvidas de profissionais especializados acerca da recomendação de suplementos de ômega três de fontes vegetais.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 6 ADARME-VEJA, C., LIM, D., TIMMINS, M., VERNEN, F., LI, Y., SCHENK, P. M. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. *Microbial Cell Factories*, n. 11, p. 11:96, 25 jul. 2012.
- 7 BENEFICE, E. A., LUNA-MONRROY, S. A. B., LOPEZ-RODRIGUEZ, R. C. Fishing activity, health characteristics and mercury exposure of Amerindian women living alongside the Beni River (Amazonian Bolivia). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, n. 213, v.6, p. 458-64, 2010.
- 8 SCHUCHARDT, C., HAHN, A. Bioavailability of long-chain fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, v. 89, p. 1-8, 2013.
- 9 SHAHID, F., Omega-3 fatty acids and marine oils in cardiovascular and general health: A critical overview of controversies and realities, *Journal of Functional Foods*, v. 19, p. 797-800, 2015.
- 10 SHAHIDI, F., FINLEY, J. W. Omega-3 fatty acids: Chemistry, nutrition and health effects. *ACS Symposium Series*, v. 788, 2001.
- 11 SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in wild plants, nuts and seeds. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, v. 11, n.6, p. S163-173, 2002.
- 12 SIMOPOULOS, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 56, n.8, p. 365-379, 2002.
- 13 SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *The American Journal of Clinical Nutrition.*, v.54, n.3, 1991.
- 14 SIMOPOULOS, A. P. Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food Reviews International*, v. 20, n. 1, p. 77-90, 2004.
- 15 SIOEN, I., BILAU, M., VERDONCK, F., VERBEKE, W., WILLEMS, J. L., DE HENAUW, S., VAN CAMP, J. Probabilistic intake assessment of polybrominated diphenyl ethers and omega-3 fatty acids through fish consumption. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 52, n. 2, p. 250-257, 2008.
- 16 BERRY, J. D., PRINEAS, R. J., HORN, L. V., PASSMAN, R., LARSON, J., GOLDBERGER, J., SNETSELAAR, R. D., TINKER, L., LIU, K., LLOYD-JONES D. M. Dietary Fish Intake and Incident Atrial Fibrillation (from the Women's Health Initiative). *The American Journal of Cardiology*, v. 105, n. 6, p. 844-848, 15 mar. 2010.

- 17 SKULAS-RAY, A. C., KRIS-ETHERTON, P. M., HARRIS, W. S., VANDEN H. J. P., WAGNER, P. R., WEST, S. G. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 93, n. 2, p. 243-252, fev. 2011.
- 18 STEFFEN, L. M., FOLSOM, A. R., CUSHMAN, M., JACOBS, D. R., ROSAMOND, W. D. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Circulation*, v. 115, p. 188-195, 2007.
- 19 STOLL, B. A. Breast cancer and western diet: role of fatty acids and antioxidant vitamins. *European Journal of Cancer*, v. 34, n. 12, p. 1852-1856, 1998.
- 20 SUÁREZ-MAHECHA, H.; FRANCISCO, A.; BEIRÃO, L. H. BLOCK, J. M.; SACCOL, A.; PARDO-CARRASCO, S. Importância de Ácidos Graxos Poliinsaturados Presentes em Peixes de Cultivo e de Ambiente Natural para a Nutrição Humana. *Boletim do Instituto de Pesca, São Paulo*, v. 28, n. 1, 2002.
- 21 VALENZUELA, A., SANHUEZA, J., DE LA BARRA F. El aceite de pescado: ayer un desecho industrial, hoy un producto de alto valor nutricional. *Revista Chilena Nutrición*, v. 39, n. 2, p. 201-209, 2012.
- 22 VALENZUELA, A., VALENZUELA, R. Ácidos grasos omega-3 en la nutrición ¿Cómo aportarlos? *Revista Chilena Nutrición*, v. 41, p. 205-211, 2014.
- 23 VALENZUELA, A., NIETO, S. Acido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Revista Médica de Chile*, v. 129, n. 10, p. 1203-1211, 2001.
- 24 VALENZUELA, A. B., SANHUEZA, J. C., VALENZUELA, R. B. R, Las microalgas: una fuente renovable para la obtención de ácidos grasos omega-3 de cadena larga para la nutrición humana y animal, *Revista Chilena de Nutrición*, v. 42, n. 3, 2015.
- 25 VLACHOPOULOS, C., RICHTER, D., STEFANADIS, C. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease events. *Journal of the American Medical Association*, 2013.
- 26 BERRY, E. M. Are diets high in omega-6 polyunsaturated fatty acids unhealthy? *European Heart Journal Supplements*, v. 3, p. 37-41, 2001.

- 27 WAITZBERG, D. L. Ômega-3: o que existe de concreto. Nutrilite, 2007. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/265874955_Omega-3_o_que_existe_de_concreto>. Acesso em: 20 mai. 2022.
- 28 WELCH, A. A., SHAKYA-SHRESTHA, S., LENTJES, M. A., WAREHAM, N. J., KHAW, K., Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the precursor-product ratio of α -linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC-Norfolk cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 92, p. 1040-1051, 2010.
- 29 WENNBERG, M., BERGDAHL, I. A., STEGMAYR, B., HALLMANS, G., LUNDH, T., SKERFVING, S., STROMBERG U., VESSBY, B, JANSSON, J. Fish intake, mercury, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke in Northern Sweden. *British Journal of Nutrition*, v. 98, n. 5, p. 1038-1045, 2007.
- 30 WOLK, A., LARSSON, S. C., JOHANSSON, J. E., EKMAN, P. Longterm fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA*, v. 296, n. 11, p. 1371-1376, 2006.
- 31 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy on diet, physical activity and health: list of all documents and publications. Geneva: WHO; 2004.
- 32 WU, A., YING, Z., GOMEZ-PINILLA, F. Dietary omega-3 fatty acids normalize bdnf levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *Journal of Neurotrauma*, v. 21, n. 10, p.1457–1467, 2004.
- 33 WU, W. H., LU, S. C., WANG, T. F., JOU, H. J., WANG, T. A. Effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids, estrogen metabolism, and in vivo oxidative stress in postmenopausal vegetarian women. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 60, p. 386–392.
- 34 WYNDER, L. E.; COHEN, L. A.; MUSCAT, J. E.; WINTERS, B.; DWYER, J. T.; BLACKBURN, G. Breast cancer: weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 89, n. 11, p. 766-775, 1997.
- 35 YOSHIDA, H., MAWATARI, M., IKEDA, I., IMAIZUMI, K., SETO, A., TSUJI, H. Effect of dietary seal and fish oils and triacylglycerol metabolism in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, v. 45, p. 411-421, 1999.

- 36 BJERREGAARD, L. J., JOENSEN, A. M., DETHLEFSEN, C., JENSEN, M. K., JOHNSEN, S. P., TJONNELAND, A., RASMUSSEN, L. H., OVERVAD, K., SCHIMIDT, E. B. Fish intake and acute coronary syndrome. *European Heart Journal*, v. 31, n. 1, p. 29-34, set. 2010.
- 37 CANDREVA, T. Cicatrização de Feridas em Camundongos Fat-1: Envolvimento da Via Anti-Inflamatória Colinérgica. Dissertação de mestrado, Limeira: UNICAMP, 84p, 2017.
- 38 SIMOPOULOS, A. P., BAZAN, N. G. Omega-3 Fatty Acids, the Brain and Retina. Basel: Karger, 2009.
- 39 YOUNG, C & MARTIN, A. Omega-3 em transtornos de humor: revisão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 25, n. 3, p. 184-187, 2003.
- 40 BONDAR, N. P., MERKULOVA, T. I. Brain-derived neurotrophic factor and early-life stress: multifaceted interplay. *Journal of Bioscience*, v. 41, n.4, p. 751–758, 2016.
- 41 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n°. 398 de 30 de abril de 1999. Diário Oficial [da] União, Poder Executivo, 1999.
- 42 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n° 19 de 30 de abril de 1999. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 10 dez 1999.
- 43 Brasil. Ministério da Saúde. Guia Alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília: MS; 2006.
- 44 BREIVIK, H. Long-Chain Omega-3 Speciality Oils. The Oily Press, Bridgwater, 2007.
- 45 BRITO, J. V. R., JESUS, F. M., BESERRA, J. F., LEÃO, A. M., EDUARDO, N. Suplementação de ômega-3 em praticante de exercício físico intenso, *REVISA*, v. 8, n. 2, p. 215-227, 2019.
- 46 BROUWER, I. A., HEERINGA, J., GELEIJNSE, J.M., ZOCK, P.L., WITTEMAN, J. C. M. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *American Heart Journal*, v. 151, n. 4, p. 857-62, 2006.
- 47 BURDGE, G. C. & CALDER, P. C. Dietary α -linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutrition Research Review*, v. 19, p. 26–52, 2006.

- 48 BURDGE, G. C., TAN, S., HENRY, C. J., Long-chain n-3 PUFA in vegetarian women: a metabolic perspective, *Journal of Nutritional Science*, 2017.
- 49 BURGER J, GOCHFELD M. Heavy metals in commercial fish in New Jersey. *Environmental Research*, v. 99, n. 3, p. 403-12, 2005.
- 50 BURGER, J., GOCHFELD, M. Mercury in fish available in supermarkets in Illinois: are there regional differences. *Science of the Total Environment*, v. 367, n. 2-3, p. 1010-6, 2006.
- 51 BURNS-WHITMORE, B., FROYEN, E. HESKEY, C., PARKER, T., SAN PABLO, G., Alpha-linolenic and linoleic fatty acids in the vegan diet: do they require dietary reference intake/adequate intake special consideration? *Nutrients*, v. 11, n. 10, p. 2365, 2019.
- 52 BURRI, L., HOEM, N., BANNI, S., BERGE, K. Marine omega-3 phospholipids: metabolism and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 13, p. 15401-19, 2012.
- 53 CONQUER, J. A. & HOLUB, B. J. Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects. *The Journal of Nutrition*, v. 126, p. 3032–3039, 1996.
- 54 CONQUER, J. A. & HOLUB, B. J. Dietary docosahexaenoic acid as a source of eicosapentaenoic acid in vegetarians and omnivores. *Lipids*, v. 32, p. 341–345, 1997.
- 55 ANDRADE, P. M. M.; DO CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. *Rev Mn-Metabólica*, v. 8, n. 3, 2006.
- 56 CRADDOCK, J. C., NEALE, E. P., PROBST, Y. C., PEOPLES, G. E. Algal supplementation of vegetarian eating patterns improves plasma and serum docosahexaenoic acid concentrations and omega-3 indices: a systematic literature review, *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v. 30, p. 693-699, 2017.
- 57 DEFILIPPIS, N. P. AND SPERLING, S. Understanding Omega-3's. *American Heart Journal*, p. 151:157, 2006.
- 58 DEL BRITO, J. V. R., DE JESUS, F. M., BESERRA, J. F., LEÃO, A. M., EDUARDO, N. Suplementação de omega-3 em praticante de exercício físico intenso. *Revisa*, v. 8 n. 2, p. 215-27, 2019.

- 59 DELGADO-LISTA, J., PÉREZ-MARTINEZ, P., LOPEZ-MIRANDA, J., JIMÉNEZ, F. P. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *British Journal of Nutrition*, v. 107, p. 20-213, 2012.
- 60 DENNIS, E. A., NORRIS, P. C. Eicosanoid storm in infection and inflammation, *Nature Reviews Immunology*, v. 15, p. 511–523, 2015.
- 61 DIN, J. N., NEWBY, D. E., FLANPAN, A. D. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ.*, v. 328, n. 3, p. 30-35, 2004.
- 62 DOMINGO, J. L., BOCIO, A., FALCÓ, G., LLOBET, J. M. Benefits and risks of fish consumption. Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology*, v. 230, n. 2-3, p. 219-226, 2007.
- 63 ERKKILÄ, A. T., LICHTENSTEIN, A. H., MOZAFFARIAN, D., HERRINGTON, D. M. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 80, n. 3, p. 626-632, 2004.
- 64 ANGELIS, R. C. D.; TIRAPÉGUI, J. *Fisiologia da nutrição humana: aspectos básicos aplicados e funcionais*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2007.
- 65 FERNANDES, A. C., MEDEIROS, C. O., BERNARDO, G. L., EBONE, M. V., DI PIETRO, P. F., ASSIS, M. A. A., VASCONCELOS, F. A. G., Benefits and risks of fish consumption for the human health, *Revista de Nutrição*, v. 25, n.2, p. 283-295, 2012.
- 66 FLOCK, M. R., SKULAS-RAY, A. C., HARRIS, W. S., ETHERTON, T. D., FLEMING, J. A., KRISETHERTON, P. M. Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*, 2013.
- 67 FODOR, J.G., HELIS, E., YAZDANKHASTI, N., VOHNOUT, B. B., “Fishing” for the origin of the “Eskimos and heart disease” story: Facts or wishful thinking. *The Canadian Journal of Cardiology*, v. 30, p. 864-868, 2014.
- 68 FOLSOM, A. R., DEMISSIE, Z. Fish intake, marine omega-3 fatty acids, and mortality in a cohort of postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology*, v. 160, n. 10, p. 1005-1010, 2004.
- 69 FORAN, J. A., GOOD, D. H., CARPENTER, D. O., HAMILTON, M. C., KNUTH, B. A., SCHWAGER, S. J. Quantitative analysis of the benefits and

- risks of consuming farmed and wild salmon. *The Journal of Nutrition*, v. 135, n. 11, p. 2639-43, 2005.
- 70 FRADIQUE, M., BATISRA, A., NUNES, M., GOUVEIA, L., BANDARRA, N., RAYMUNDO A. Isochrysis galbana and Diacronema vilkaianun biomass in pasta products as PUFA's source. *Food Science Nutrition and Technology*, v. 50, p. 312-319, 2013.
- 71 FRANCOIS, C. A., CONNOR, S. L., BOLEWICZ, L. C. AND CONNOR, W. E. Supplementing lactating woman with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Americal Journal of Clinical Nutrition*, 2003.
- 72 FREDMAN, G., TABAS, I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis. *The Next Frontier for Therapy, The American Journal of Pathology*, v 187, n. 6, jun. 2017.
- 73 ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde. 2016. Disponível em:< <http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegacoes>>. Acesso em: 17 de jun. 2022.
- 74 FROST, L., VESTERGAARD, P. N-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and health study. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 81, n.1, p. 50-54, 2005.
- 75 GEPPERT, J., KRAFT, V., DEMMELMAIR, H., KOLETZKO, B. Docosahexaenoic acid supplementation in vegetarians effectively increases omega-3 index: a randomized trial. *Lipids*, v. 40, p. 807–814, 2005.
- 76 GEPPERT, J., KRAFT, V., DEMMELMAIR, H., KOLETZKO, B. Microalgal docosahexaenoic acid decreases plasma triacylglycerol in normolipidaemic vegetarians: a randomised trial. *British Journal of Nutrition*, v. 95, p. 779–786, 2006.
- 77 GRAY, P., GABRIEL, B., THIES, F. Fish oil supplementation augments post-exercise immune function in young males. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 26, n.8, p.1265-1272, 2012.
- 78 HAKKARAINEN, R., PARTONEN, T., HAUKKA, J., VIRTAMO, J., ALBANES, D., LÖNNQVIST, J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *American Journal of Psychiatry*, v. 161, n. 3, p. 567-569, 2004.

- 79 HARDMAN, W. E. (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. *Journal of Nutrition*, v. 134, 2004.
- 80 ARTERBURN, L. M., OKEN, H. A., HOFFMAN, J. P., BAILEY-HALL, E., CHUNG, G., ROM, D., HAMERSLEY, J. E MCCARTHY, D. Bioequivalence of docosahexaenoic acid from different algal oils in capsules and in a DHA-fortified food. *Lipids*, v. 42 p. 42:14, 2007.
- 81 HARRIS, W. S.; ASSAD, B.; POSTON, C. Tissue Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, v. 98, n. 4, p. 19-26, 2006.
- 82 HARRIS, W., Achieving optimal n-3 fatty acid status: the vegetarian's challenge... or not, *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 100, p. 449s-452s, 2014.
- 83 INNIS, S. M. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 99, n. 3, p. 734S–741S, 2014.
- 84 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal do Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
- 85 ISSO, H., KOBAYASHI, M., ISHIHARA, J., SASAKI, S., OKADA, K., KITA, Y., KOKUBO, Y., TSUGANE, S. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) - study cohort I. *Circulation*, v. 113, n. 2, p. 195-202, 2006.
- 86 KIM, N-S, LEE, B-K. Blood total mercury and fish consumption in the Korean general population in KNHANES III. *Science of the Total Environment*, v. 408, n. 20, p. 4841-7, 2010,
- 87 KORALEK, D. O., PETERS, U., ANDRIOLE, G., REDING, D ., KIRSH, V., SUBAR, A., SCHATZKIN, A., HAYES, R., LEITZMANN, M. A prospective study of dietary alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control*, v. 17, n. 6, p. 783-789, 2006.
- 88 KRIS-ETHERTON, P. M., TAYLOR, D. S., YU-POTH, S., HUTH, P., MORIARTY, K., FISHELL, V., HARGROVE, R. L., ZHAO, G., ETHERTON, T. D. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 71, p. 179S-188, 2000.

- 89 AUGUSTSSON, K., MICHAUD, D. S., RIMM, E. B., LEITZMANN, M. F., STAMPFER, M. J., WILLETT, W. C., GIOVANUCCI, E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, n. 12, v. 1, p. 64:67, 2003.
- 90 KRIS-ETHERTON, P. M., HARRIS, W. S., APPEL, L. J., AMERICAN, H. A. Nutrition committee fish consumption, fish oil, ω -3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, v. 106, p. 2747-2757, 2002.
- 91 KUMARATILAKE, L. M., FERRANTE, A., ROBINSON, B. S., JAEGER, T., POULOS, A. Enhancement of neutrophil-mediated killing of *Plasmodium falciparum* asexual blood forms by fatty acids: importance of fatty acid structure. *Infection and Immunity*, v. 65, n. 10, 1997.
- 92 L. L. R. BOTELHO, C. C. A. CUNHA, M. MACED. O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. *Gestão e Sociedade* v.5, n 11, p. 121-136, 2011.
- 93 LANE, K., DERBYSHIRE, E., LI, W., BRENNAN, C., Bioavailability and Potential Uses of Vegetarian Sources of Omega-3 Fatty Acids: A Review of the Literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 54, n. 5, p. 572–579, 2013.
- 94 LANE, K.; DERBYSHIRE, E.; LI, W.; BRENNAN, C. Bioavailability and Potential Uses of Vegetarian Sources of Omega-3 Fatty Acids: A Review of the Literature, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 54, p. 572-579, 2014.
- 95 LEE, J. H., O'KEEFE, J. H., LAVIE, C.J., MARCHIOLI, R., HARRIS, W. S. Omega-3 Fatty Acids for Cardioprotection. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 83, n. 3, p. 324-332, 2008.
- 96 LEMAHIEU, C., BRUNEEL, C., RYCKEBOSCH, E., MUYLEAERT, K., BUYSE, J., FOUBERT, I. Impact of different omega-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA) sources (flaxseed, *Isochrysis galbana*, fish oil and DHA Gold) on n-3 LC-PUFA enrichment (efficiency) in the egg yolk, *Journal of Functional Foods*, 2015.
- 97 MAHAFFEY, K. R., CLICKNER, R. P., JEFFRIES, R. A. Methylmercury and omega-3 fatty acids: co-occurrence of dietary sources with emphasis on fish and shellfish. *Environmental Research*, v. 107, n.1, p. 20-29, 2008.

- 98 MORGANO, M. A., GOMES, P.C., MANTOVANI, D. M. B., PERRONE, A. A. M., SANTOS, T. F. Níveis de mercúrio total em peixes de água doce de pisciculturas paulistas. *Ciênc Tecnol Aliment*, v. 25, n. 2, p. 250-253, 2005.
- 99 MOZAFFARIAN, D., LEMAITRE, R.N., KULLER, L.H., BURKE, G.L., TRACY, R.P., SISCOVICK, D. S. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed the cardiovascular health study. *Circulation*, v. 107, n. 10, p. 1372-1377, 2003.
- 100 BANG, H. O., DYERBERG, J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Medica Scandinavica*, v. 192, p. 84-94, 1972.
- 101 NASSAR, M. F., YOUNIS, N.T., EL-ARAB, S. E., FAWZI, F. A. Neurodevelopmental outcome and brain-derived neurotrophic factor level in relation to feeding practice in early infancy. *Maternal and Child Nutrition*, v. 7, n. 2, p. 188–197, 2011.
- 102 NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 6ª Edição, 2014. Ed. Artmed.
- 103 PERINI, J. A. L., STEVANATO, F. B., SARGI, S. C., VISENTAINER, J. E. L., DALALIO, M. M. O., MATSHUSHITA, M., SOUZA, N. E., VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune, *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.
- 104 PERRIN, M. T., PAWLAK, R., DEAN, L. L., CHRISTIS, A., FRIEND, L. A cross-sectional study os fatty acids and brain-derived neurotrophic fator (BDNF) in human milk from lactating women following vegan, vegetarian, and omnivore diets. *European Journal of Nutrition*, 2018.
- 105 RATHOD, R., KHAIRE, A., KEMSE, N., KALE, A., JOSHI, S. Maternal omega-3 fatty acid supplementation on vitamin B12 rich diet improves brain omega-3 fatty acids, neurotrophins and cognition in the Wistar rat offspring. *Brain Dev*, v. 36, n. 10, p. 853–863, 2014.
- 106 RIZOS, E. C., NTZANI, E. E., KOSTAPANOS, M. S., ELISAAF, M. S. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, v. 308, p. 1024-1033, 2012.

- 107 RYAN, L., SYMINGTON, A. M. Algal-oil supplements are a viable alternative to fish-oil supplements in terms of docosahexaenoic acid (22:6n-3; DHA). *Journal of Functional Foods*, v. 19, p. 852–858, 2015.
- 108 BARBOSA, K. B. F., VOLP, A. C. P., RENHE, I. R. T., STRINGHETA, P. C. Omega-3 and 6 fatty acids and implications on human health. *Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*, v. 32, n. 2, p. 129-145, São Paulo, ago de 2007.
- 109 SALEM, N. J., EGGERSDORFER, M. Is the world supply of omega-3 fatty acids adequate for optimal human nutrition? *Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 18, p. 147–154, 2015.
- 110 SANCHEZ-VILLEGAS, A., HENRÍQUEZ, P., FIGUEIRAS, A., ORTUÑO, F., LAHORTIGA, F., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *European Journal of Nutrition*, v. 46, n. 6, p. 337-46, 2007.
- 111 SANDERS, T. A., REDDY, S. The influence of a vegetarian diet on the fatty acid composition of human milk and the essential fatty acid status of the infant. *The Journal of Pediatrics*, v. 120, n. 4, p. 71–77, 1992.
- 112 SANDERS, T. A. B., GLEASON, K., GRIFFIN, B. AND MILLER, G. J. Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22:6n-3) and docosapentaenoic acid (22:5n-6) on cardiovascular risk factors in health men and women. *British Journal of Nutrition*, v. 95, 2006.
- 113 SANTOS, C. R. G., CARDOSO, C. K. S., Efeito da suplementação de ômega 3 isolado ou associado em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura científica, *HU Revista*, v. 45, n. 4, p. 452-464, 2019.
- 114 SARTER, B., KELSEY, K. S., SCHWARTZ, T. A., HARRIS, W. S. Blood docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in vegans: associations with age and gender and effects of an algal-derived omega-3 fatty acid supplement. *Clinical Nutrition*, v. 34, p. 212–218, 2015.
- 115 BOUSQUET, M., CALON, F., CICCETTI, F. Impact of omega-3 fatty acids in Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, v. 10, n. 4, p. 453–463, 2011.
- 116 GUTIERREZ, S., SVAHN S. L., JOHANSSON, M. E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019.

- 117 PASCHOAL, V. A., VINOLO, M. A. R., CRISMA, A. R., MAGDALON, J., CURI, R. Eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acid differentially modulate rat neutrophil function in vitro. Springer, 2012.
- 118 SCHWERBROCK, N. M. J., KARLSSON, E. A., SHI Q., SHERIDAN, P. A., BECK, M. A. Fish oil-fed mice have impaired resistance to Influenza infection. *The Journal of Nutrition Nutritional Immunology*, 2009.