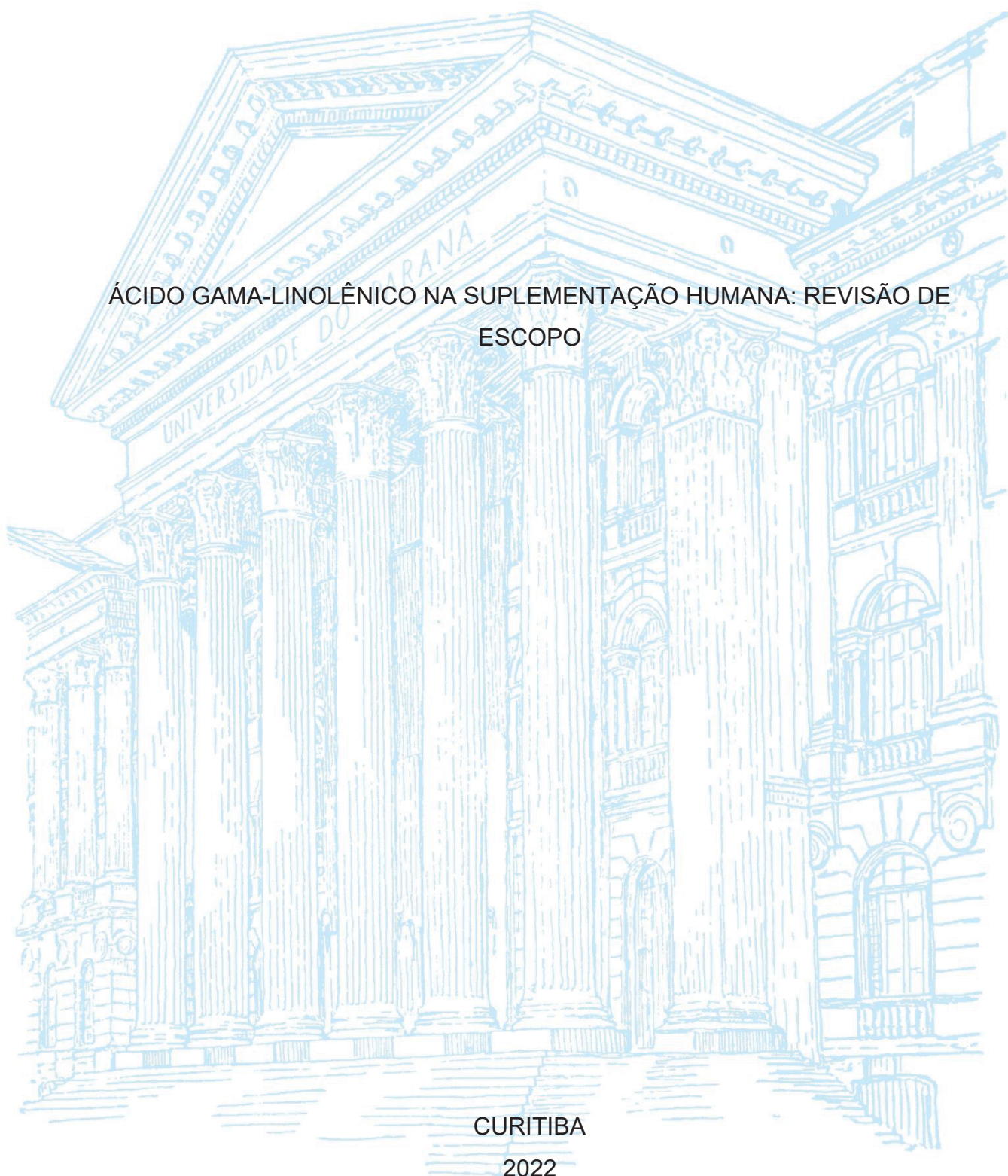


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCELA SANTOS FERREIRA

ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO NA SUPLEMENTAÇÃO HUMANA: REVISÃO DE
ESCOPO



CURITIBA

2022

MARCELA SANTOS FERREIRA

ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO NA SUPLEMENTAÇÃO HUMANA: REVISÃO DE
ESCOPO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo
Rocha Garcia

Coorientadores: Prof^a. Dr^a. Helena
Hiemisch Lobo Borba
Prof. Dr. Obdúlio
Gomes Miguel

CURITIBA

2022

Ferreira, Marcela Santos
Ácido gama-linolênico na suplementação humana [recurso eletrônico]: revisão de escopo / Marcela Santos Ferreira – Curitiba, 2022.
1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rocha Garcia
Coorientadores: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba
Prof. Dr. Obdulio Gomes Miguel

1. Ácidos graxos insaturados. 2. Borago. 3. Prímula. 4. Ribes. 5. Anti-inflamatórios. I. Garcia, Carlos Eduardo Rocha. II. Borba, Helena Hiemisch Lobo. III. Miguel, Obdulio Gomes. IV. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

CDD 615.1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÉUTICAS - 40001016042P8

ATA Nº450

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRA EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

No dia dezesseis de março de dois mil e vinte e dois às 14:00 horas, na sala Ambiente virtual/Teams (sala própria para defesa), Defesa Remota Ambiente Virtual Temas, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **MARCELA SANTOS FERREIRA**, intitulada: **Ácido Gama-Linolênico na Suplementação Humana: Revisão de Escopo**, sob orientação do Prof. Dr. CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ADRIANA LOURENÇO SOARES RUSSO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA), DANIEL ANGELO LONGHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Observações: Esta banca ocorreu de forma remota com base na Portaria de número 36/2020 da CAPES (19/03/2020). A portaria estabelece a possibilidade desta modalidade de realização das bancas em virtude da pandemia de COVID-19.

CURITIBA, 16 de Março de 2022.

Assinatura Eletrônica

21/03/2022 15:48:58.0

CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

21/03/2022 15:29:35.0

ADRIANA LOURENÇO SOARES RUSSO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA)

Assinatura Eletrônica

21/03/2022 09:54:14.0

DANIEL ANGELO LONGHI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 166826

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 166826



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARCELA SANTOS FERREIRA** intitulada: **Ácido Gama-Linolênico na Suplementação Humana: Revisão de Escopo**, sob orientação do Prof. Dr. CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Março de 2022.

Assinatura Eletrônica

21/03/2022 15:48:58.0

CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

21/03/2022 15:29:35.0

ADRIANA LOURENÇO SOARES RUSSO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA)

Assinatura Eletrônica

21/03/2022 09:54:14.0

DANIEL ANGELO LONGHI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 166826

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 166826

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me iluminar e abençoar em todas as etapas da minha vida.

Aos meus familiares, por me incentivarem a conquistar meus sonhos.

Aos meus pais, Zeli e Marcelo, e minha irmã, Duda, por sempre apoiarem as minhas decisões e celebrarem minhas conquistas. Obrigada pela paciência e compreensão, vocês são meu orgulho e meu porto seguro. Amo muito vocês!

Agradeço ao meu namorado, Rodolfo, por estar comigo em todos os momentos e por me ajudar em tudo que preciso. Obrigada pelo companheirismo e amor dedicados a mim todos esses anos. Amo você!

Agradeço a minha amiga e companheira de mestrado, Keli. Nossas infinitas reuniões foram mais leves com sua alegria e amizade. Gratidão pelos momentos de conversa e risada. Foi um prazer conhecer você e o Bruno virtualmente.

Agradeço meus amigos que, mesmo de longe, comemoram e se alegram com concretização dos meus sonhos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Eduardo Rocha Garcia por todos os ensinamentos. Obrigada pela confiança em meu trabalho e pela compreensão. Aos meus coorientadores, obrigada pelo auxílio e disponibilidade.

À Universidade Federal do Paraná, minha eterna gratidão, mais uma vez me acolheu de braços abertos. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas agradeço pelo acolhimento. À CAPES obrigada pelo apoio financeiro.

RESUMO

Introdução: ácidos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICLs) são suplementos alimentares que apresentam singular importância ao organismo de mamíferos. O ácido gama-linolênico (GLA) trata-se de um AGPICL ômega-6 com 18 carbonos e 3 insaturações. As principais fontes de GLA são óleos de sementes vegetais de primula (*Oenothera biennis* L.), borragem (*Borago officinalis* L.) e groselha negra (*Ribes nigrum* L.). Estudos procuram elucidar a ação do GLA frente a condições que afetam a saúde humana. **Objetivo:** mapear as evidências de saúde relacionadas aos efeitos da suplementação oral de GLA em humanos. **Metodologia:** a revisão de escopo envolveu pesquisa em banco de dados (*Pubmed/Medline, Scopus e Web of Science*), utilizando termos previamente definidos, e busca manual. Os estudos foram avaliados por dois revisores independentes e seus dados analisados. Os periódicos científicos fonte dos artigos selecionados foram caracterizadas perante à área de estudo e fator de impacto, segundo *Journal Citation Reports* (JCR), conforme o ano de publicação. **Resultados e discussão:** foram selecionados 126 estudos, publicados entre 1982 e 2021, destacando-se a frequência de produção nos Estados Unidos (n=18), enquanto 2 foram realizadas no Brasil. O desenho de estudo mais frequente foi o ensaio clínico randomizado (n=91). Dentre os participantes, a maioria foram mulheres, totalizando 35 estudos exclusivos nesta população. Foram investigados 50 transtornos, síndromes e doenças frente a intervenção de GLA, sendo as 3 condições mais citadas: modulação de lipídios, artrite reumatoide e dermatite atópica. O desfecho positivo foi observado em aproximadamente 72% (n=88) dos estudos, com maior frequência em (nº de estudos/frequência): modulação de lipídios (13/84%); artrite reumatoide (11/81%); dermatite atópica (9/77%); sintomas de olho seco (7/100%); modulação da resposta imune (5/60%); asma (4/75%); sintomas de menopausa (4/100%); esclerose múltipla (3/100%); síndrome pré-menstrual (3/100%); neuropatia diabética (2/100%); pele seca e sensível (2/100%); acne (2/100%); osteoporose (2/100%); hipertensão (2/100%) e Transtorno do Espectro Autista (2/100%). Mastalgia (n=6), Síndrome de Sjögren (n=2) e psoríase (n=2) apresentaram 50% de desfechos positivos. A nulidade foi o desfecho observado em aproximadamente 25% dos estudos (n=31), sendo mais frequente em (nº de estudos/frequência): Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (4/100%) e pré-eclâmpsia (5/60%). A função plaquetária (n=3), por sua vez, apresentou resultados variáveis distribuindo-se em positivos (33%), nulos (33%) e negativos (33%). Outras duas condições apresentaram também desfechos negativos (nº de estudos/frequência): mastalgia (6/16%) e artrite reumatoide (11/9%). As áreas de estudo dos periódicos científicos mais citadas foram: Ciências da Saúde (80%), Ciências Biológicas (8%) e Ciências Exatas e da Terra (4%). **Conclusão:** esta revisão tornou possível o mapeamento de publicações, evidenciando a prevalência do efeito positivo das intervenções com GLA. Estudos futuros podem avaliar abordagens específicas e proporcionar melhor compreensão sobre as alegações de saúde que acompanham o uso do GLA como suplemento alimentar.

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

ABSTRACT

Introduction: long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) are food supplements that are of singular importance to the mammalian organism. Gamma-linolenic acid (GLA) is an ω -6 LC-PUFA with 18 carbons and 3 unsaturations. The main source of GLA is vegetable seed oils of evening primrose (*Oenothera biennis* L.), borage (*Borago officinalis* L.), and black currant (*Ribes nigrum* L.). Studies seek to elucidate the action of GLA against conditions with affect human health. **Objective:** to map the health evidence related to the effects of oral GLA supplementation in humans. **Methodology:** this scoping review involved a data base search (Pubmed/Medline, Scopus, and Web of Science), using previously defined terms, and manual search. The studies were evaluated by two independent reviewers and their data was analyzed. The source journals of the selected articles were characterized according to the study area and impact factor, according to Journal Citation Reports (JCR), according to year of publication. **Results and discussion:** 126 studies were selected, published between 1982 and 2021, highlighting the frequency of production in the United States (n=18), while 2 were produced in Brazil. The most frequent study design was the randomized clinical trial (n=91). Among the participants, the majority were women, totaling 35 studies exclusive in this population. Fifty disorders, syndromes, and diseases were investigated against GLA intervention, with the 3 most cited conditions being: lipid modulation, rheumatoid arthritis, and atopic dermatitis. The positive outcome was observed in approximately 72% (n=88) of the studies, more frequently in (number of studies/frequency): lipid modulation (13/84%); rheumatoid arthritis (11/81%); atopic dermatitis (9/77%); dry eye symptoms (7/100%); modulation of the immune response (5/60%); asthma (4/75%); menopausal symptoms (4/100%); multiple sclerosis (3/100%); premenstrual syndrome (3/100%); diabetic neuropathy (2/100%); dry and sensitive skin (2/100%); acne (2/100%); osteoporosis (2/100%); hypertension (2/100%) and Autism Spectrum Disorder (2/100%). Mastalgia (n=6), Sjogren's Syndrome (n=2) and psoriasis (n=2) had 50% positive outcomes. Nullity was the outcome observed in approximately 25% of the studies (n=31), being more frequent in (number of studies/frequency): attention deficit hyperactivity disorder (4/100%) and preeclampsia (5/60%). The platelet function (n=3) presented variable results, being distributed in positive (33%), null (33%), and negative (33%). Two other conditions also presented negative outcomes (number of studies/frequency): mastalgia (6/16%) and rheumatoid arthritis (11/9%). The study areas of the most cited source journals were: Health Sciences (80%), Biological Sciences (8%), and Exact and Earth Sciences (4%). **Conclusion:** this review made it possible to map publications, showing the prevalence of the positive effect of interventions with GLA. Future studies can evaluate specific approaches and provide a better understanding of the health claims that accompany the use of GLA as a dietary supplement.

Keywords: long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs); borage (*Borago officinalis* L.); primrose (*Oenothera biennis* L.); black currant (*Ribes nigrum* L.); anti-inflammatory.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DO ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO.....	26
FIGURA 2 – METABOLIZAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-6	27
FIGURA 3 – ASPECTOS FÍSICOS DA PRÍMULA	29
FIGURA 4 – ASPECTOS FÍSICOS DA BORRAGEM	30
FIGURA 5 – ASPECTOS FÍSICOS DA GROSELHA NEGRA.....	31
FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE DADOS	72

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ESTRUTURA DO ACRÔNIMO PCC	68
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – NOMENCLATURA E CLASSIFICAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS.....	24
TABELA 2 – NOMENCLATURA DOS PRINCIPAIS ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS DE CADEIA LONGA E SEUS METABÓLITOS	25
TABELA 3 – LIMITES DOS NUTRIENTES A SEREM FORNECIDOS PELO SUPLEMENTO ALIMENTAR ÔMEGA-6, SEGUNDO RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADO PELO FABRICANTE (g).....	34
TABELA 4 – LISTA DE DESIGNAÇÕES E COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DOS ÓLEOS E GORDURAS VEGETAIS, INCLUINDO OS ÓLEOS E GORDURAS FRACIONADOS (%)	34
TABELA 5 – CONDIÇÕES DE SAÚDE AVALIADAS NAS INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO JUNTO AO GÊNERO FEMININO (n=35)	77
TABELA 6 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À MODULAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS E PERFIL LIPÍDICO E DISLIPIDEMIAS (n=16).....	100
TABELA 7 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À ARTRITE REUMATOIDE E PSORÍASE (n=13)	105
TABELA 8 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À CONDIÇÕES ATÓPICAS (n=14)	109
TABELA 9 – ESTUDO DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À SINTOMAS DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL (n=11).....	113
TABELA 10 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À SECURA OCULAR (n=7)	116
TABELA 11 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À PRÉ-ECLÂMPSIA (n=5)	118
TABELA 12 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE, INFLAMAÇÃO E REATIVIDADE ENDOTELIAL (n=6).....	119
TABELA 13 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À DISTÚRBIOS DE NEURODIVERSIDADE (n=7)	121
TABELA 14 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À SINTOMAS DA MENOPAUSA (n=4).....	123

TABELA 15 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À ESCLEROSE MÚLTIPLA (n=3).....	124
TABELA 16 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À FUNÇÃO PLAQUETÁRIA (n=3).....	125
TABELA 17 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À ACNE E PELE SECA E SENSÍVEL (n=4).....	126
TABELA 18 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À DIABETES, SÍNDROME METABÓLICA E NEUROPATIA DIABÉTICA (n=3).....	127
TABELA 19 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-INOLÊNICO FRENTE À CÂNCERES E CONDIÇÕES ASSOCIADAS (n=3).....	128
TABELA 20 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-INOLÊNICO FRENTE À PROBLEMAS RENAIIS (n=4).....	129
TABELA 21 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-INOLÊNICO FRENTE À PROBLEMAS ÓSSEOS (n=3).....	131
TABELA 22 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-INOLÊNICO FRENTE À CONDIÇÕES VARIADAS (n=20)	132

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – ORIGEM DOS ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=87)	73
GRÁFICO 2 – ANO DE INÍCIO DA REALIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=38)	74
GRÁFICO 3 – ANO DE PUBLICAÇÃO DOS ARTIGOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=126)	74
GRÁFICO 4 – FREQUENCIA (%) DOS DESENHOS DE ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=126)	75
GRÁFICO 5 – ÁREAS DE ESTUDO (%) DOS PERIÓDICOS CIENTÍFICOS FONTE DAS PUBLICAÇÕES SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=79).....	76
GRÁFICO 7 - FATOR DE IMPACTO DOS PERIÓDICOS CIENTÍFICOS FONTE DAS PUBLICAÇÕES SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO JOURNAL CITATION REPORTS (n=67).....	76
GRÁFICO 8 – CONDIÇÕES DE SAÚDE AVALIADAS NOS ESTUDOS SOBRE SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=126).....	80

LISTA DE SIGLAS

ω - Ômega

AA – Ácido Araquidônico

ABIAD – Associação Brasileira de Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres

AG – Ácido Graxo

AGPICL – Ácido Graxo Poli-insaturado de Cadeia Longa

AINE – Anti-Inflamatório não Esteroidal

ALA – Ácido Alfa-linolênico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CL – Colesterol

COX – Cicloxigenase

cPLA2 – Fosfolipase A2 Cistosólica

D5D – Delta-5-dessaturase

D6D – Delta-6-dessaturase

DGLA – Ácido Dihomo-gama-linolênico

DHA – Ácido Docosaheptaenoico

EPA – Ácido Eicosapentaenoico

GLA – Ácido Gama-linolênico

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

IgE – Imunoglobulina E

IL – Interleucina

IMC – Índice De Massa Corporal

IN – Instrução Normativa

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada

JBI – Joanna Briggs Institute

JCR – Journal Citation Reports

LA – Ácido Linoleico

LC – PUFA – Ácido Graxo Poli-insaturado de Cadeia Longa

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

LOX – Lipoxigenase

MBE – Medicina Baseada em Evidência

OB – Óleo de Semente de Borragem

OGN – Óleo de Semente de Groselha Negra

OP – Óleo de Semente De Prímula

PGE1 – Prostaglandina de Classe E1

PRISMA-ScR - Research and Reporting Methods PRISMA Extension for Scoping Reviews

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

SBE – Saúde Baseada em Evidências

SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

TG – Triglicerídeo

TNF – Fator de Necrose Tumoral

LISTA DE ABREVIATURAS

mmHg – Milímetros de Mercúrio

n – Número de Artigos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	OBJETIVOS	22
1.1.1	Objetivo geral	22
1.1.2	Objetivos específicos.....	22
2	REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1	ÁCIDOS GRAXOS	23
2.2	ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO.....	24
2.3	METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS DE CADEIA LONGA	26
2.4	FONTES DE OBTENÇÃO DO ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO.....	28
2.4.1	Prímula	28
2.4.2	Borragem.....	29
2.4.3	Groselha negra.....	30
2.4.4	Outras fontes.....	31
2.5	ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR.....	32
2.5.1	Consumo dos suplementos alimentares.....	32
2.5.2	Aspectos legais do ácido gama-linolênico no Brasil	33
2.6	CONDIÇÕES POSSIVELMENTE BENEFICIADAS COM A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO.....	34
2.6.1	Artrite reumatoide	34
2.6.2	Síndrome pré-menstrual e prostanoídes endometriais	35
2.6.2.1	Mastalgia	36
2.6.2.2	Modulação de prostanoídes endometriais	37
2.6.3	Condições atópicas	37
2.6.3.1	Dermatite atópica	37
2.6.3.2	Asma	38

2.6.4	Modulação de lipídios	39
2.6.4.1	Fosfolipídios de membrana	40
2.6.4.2	Dislipidemia	40
2.6.5	Pele seca e sensível.....	41
2.6.5.1	Acne	41
2.6.6	Secura ocular	42
2.6.6.1	Disfunção da glândula meibomiana.....	43
2.6.7	Síndrome de Sjögren.....	43
2.6.8	Modulação da resposta imune.....	44
2.6.9	Pré-eclâmpsia.....	45
2.6.10	Osteoporose	46
2.6.11	Psoríase	47
2.6.12	Câncer de mama	48
2.6.13	Câncer colorretal	48
2.6.14	Menopausa.....	49
2.6.14.1	Ondas de calor	50
2.6.15	Esclerose múltipla	50
2.6.16	Esclerose sistêmica.....	51
2.6.17	Charcot-Marie-Tooth	52
2.6.18	Diabetes tipo 2 e Síndrome Metabólica	53
2.6.18.1	Neuropatia diabética.....	54
2.6.19	Hepatite B.....	55
2.6.20	Doença arterial periférica	55
2.6.21	Função plaquetária.....	56
2.6.22	Deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase	56
2.6.23	Celulite	57
2.6.24	Problemas renais.....	58

2.6.24.1	Deformidade de eritrócitos.....	58
2.6.24.2	Prurido urêmico	58
2.6.24.3	Hipoalbuminemia	59
2.6.25	Urolitíase	59
2.6.26	Hipertensão	60
2.6.27	Dano genético causado por difenilhidantoína.....	60
2.6.28	Inibição da perda de peso em quimioterapia.....	61
2.6.29	Distúrbios de neurodiversidade	61
2.6.29.1	Dislexia	61
2.6.29.2	Transtorno do Espectro Autista	62
2.6.29.3	Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade.....	63
2.6.30	Fibrose cística	63
2.6.31	Função cognitiva	64
2.6.32	Síndrome de Sjögren-Larsson.....	64
2.7	SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS	65
2.7.1	Revisão de escopo.....	66
3	METODOLOGIA	68
3.1	IDENTIFICAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA.....	68
3.2	IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES.....	68
3.2.1	Estratégia de busca.....	68
3.2.2	Crerios de inclusão e exclusão	69
3.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	69
3.4	EXTRAÇÃO DOS DADOS	69
3.5	SUMARIZAÇÃO DOS DADOS.....	71
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
4.1	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO	73

4.2	PERFIL DOS PARTICIPANTES E CONTEXTOS ESTUDADOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO.....	77
4.3	ELEMENTOS DE INTERVENÇÃO DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO.....	78
4.4	MEDIDAS DE DESFECHO DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO.....	79
4.5	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO RELACIONADOS ÀS CONDIÇÕES DE SAÚDE	81
4.5.1	Modulação de lipídios e dislipidemias	81
4.5.2	Artrite reumatoide e psoríase	83
4.5.3	Condições atópicas	85
4.5.4	Síndrome pré-menstrual	86
4.5.5	Secura ocular	88
4.5.6	Pré-eclâmpsia.....	88
4.5.7	Modulação da resposta imune, inflamação e reatividade endotelial.....	89
4.5.8	Distúrbios de neurodiversidade	90
4.5.9	Menopausa.....	91
4.5.10	Esclerose múltipla	91
4.5.11	Função plaquetária.....	92
4.5.12	Pele seca e sensível.....	92
4.5.13	Diabetes, Síndrome Metabólica e condições associadas.....	93
4.5.14	Cânceres e condições associadas	94
4.5.15	Problemas renais.....	94
4.5.16	Problemas ósseos	96
4.5.17	Condições variadas	96
	5 CONCLUSÃO	138
	REFERÊNCIAS.....	139
	APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	181

APÊNDICE II – MOTIVO DA EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	183
---	------------

1 INTRODUÇÃO

O consumo de suplementos alimentares encontra-se em ascensão global. A comercialização isenta de prescrição, aquisição facilitada em lojas virtuais e físicas e propagandas da mídia, contribuem para o crescimento do consumo (KAMINSKI; KREGIELSKA-NAROWNA; BOGDANSKI, 2020; MOLIN et al., 2019). Os suplementos alimentares são compostos por substâncias isoladas ou combinadas, incluindo enzimas, vitamina, mineral, aminoácido, composto botânico e substâncias que contribuem para a saúde geral dos indivíduos (DWYER; COATES; SMITH, 2018).

Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICLs, ou LC-PUFAs como são conhecidos na língua inglesa) são considerados suplementos alimentares pela legislação brasileira e denominados popularmente como “óleos especiais”, devido às suas propriedades nutracêutica e cosmecêutica (BRASIL, 2018a; BALIC et al., 2020). Os AGPICLs compreendem um grupo de nutrientes essenciais para o desenvolvimento cerebral e cognitivo e podem atuar positivamente em doenças cardiovasculares, diabetes, doenças hepáticas e cânceres (DAS, 2006; FERREIRA; ROCHA; GARCIA, 2021; LEE et al., 2016).

Os principais representantes de AGPICLs são de classe ômega-3 e ômega-6, compostos importantes para a manutenção fisiológica do organismo humano (GRANDINI et al., 2020). AGPICLs com mais de 20 carbonos na cadeia principal são precursores de hormônios responsáveis por modular a resposta inflamatória do organismo (LEE et al., 2016).

O ácido gama-linolênico (GLA), pertencente à família do ômega-6, contém 18 carbonos e 3 insaturações na cadeia carbônica (DAS, 2013). A fonte de obtenção direta ocorre por meio da ingestão de óleos de sementes de três principais vegetais: prímula (*Oenothera biennis* L.), borragem (*Borago officinalis* L.) e groselha negra (*Ribes nigrum* L.) (HIME et al., 2021; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

Os metabólitos do GLA produzem eicosanoides anti-inflamatórios, justificando o seu estudo em doenças que apresentam características inflamatórias, como artrite reumatoide (HIME et al., 2021; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). O GLA também apresenta função estrutural da membrana e, por isso, estudos de intervenção em condições como a dermatite atópica são realizados (FOSTER; HARDY; ALANY, 2010; SIMON et al., 2014).

A literatura científica, entretanto, necessita de evidências robustas frente aos benefícios à saúde a partir da suplementação com GLA. Estas informações estão ausentes na legislação brasileira, assim como concentrações permitidas e alegações em saúde.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Mapear as evidências de saúde relacionadas aos efeitos da suplementação oral de GLA em humanos.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar os estudos publicados sobre a suplementação de GLA em humanos;
- Classificar a área de estudo e o fator de impacto dos periódicos científicos fonte dos artigos selecionados na revisão de escopo;
- Caracterizar a origem e o período de início da intervenção com GLA, ano da publicação, desenho de estudo e objetivo dos artigos;
- Analisar o perfil e número dos participantes descritos nos estudos sobre suplementação de GLA;
- Avaliar os contextos da administração e os esquemas da intervenção de GLA;
- Caracterizar os parâmetros avaliados, conclusão do autor do estudo e desfecho da administração de GLA descritos nas publicações;
- Realizar análise qualitativa e quantitativa dos dados extraídos dos estudos sobre a suplementação de GLA.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ÁCIDOS GRAXOS

Ácidos graxos (AGs) são um conjunto diversificado de moléculas que atuam na estrutura celular, fornecem energia e realizam sinalização molecular (DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018; KALISH; FALLON; PUDER, 2015). Os AGs são ácidos carboxílicos saturados ou insaturados que apresentam até 36 átomos de carbono na cadeia carbônica (TVRZICKA et al., 2011).

Os AGs dispõem de uma cadeia de hidrocarboneto, com a presença, em extremidades opostas, de um grupo metil e um ácido carboxílico. Os compostos são classificados com base nas insaturações presentes nas cadeias carbônicas (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). AGs saturados não apresentam duplas ligações entre os carbonos. Os monoinsaturados possuem apenas uma dupla ligação e os AGs poli-insaturados caracterizam-se pela presença de duas ou mais insaturações ao longo da cadeia principal. A quantidade de átomos de carbono também classifica os AGs, sendo 12 ou mais carbonos considerados AGs de cadeia longa. Os AGPICLs são metabolizados no organismo e produzem compostos com 22 carbonos ou mais, denominados AGs poli-insaturados de cadeia muito longa (SAINI; KEUM, 2018).

A nomenclatura dos AGs pode ser descrita de 3 maneiras principais: sistema ômega (ω), nome comum e nomenclatura IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada). O metabolismo insere átomos a partir da extremidade ácida da cadeia carbônica, assim, este primeiro método nomeia os AGs de acordo com a posição da primeira insaturação a partir da extremidade metil. De forma oposta, a IUPAC nomeia os AGs a partir da cadeia carboxílica. A nomenclatura comum é determinada conforme as insaturações da cadeia carbônica (FERREIRA; ROCHA; GARCIA, 2021; VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014).

A representação dos AGs pode ser realizada através de expressão numérica. O primeiro número apresenta a quantidade de carbonos na cadeia e, separado por dois pontos, o segundo representa o número de duplas ligações entre carbonos. O ácido oleico (18:1), ácido linoleico (18:2) e ácido linolênico (18:3) são exemplos de nomes comuns seguidos por suas expressões numéricas (TABELA 1) (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014).

TABELA 1 – NOMENCLATURA E CLASSIFICAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

Expressão numérica	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura comum	Sistema ômega
(18:1)	Ácido cis-9-octadecenóico	Ácido oleico	Ômega-9
(18:2)	Ácido cis-9,12-octadecadienoico	Ácido linoleico	Ômega-6
(18:3)	Ácido cis-9,12,15-octadecatrienoico	Ácido linolênico	Ômega-3

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada).

O ácido oleico, componente encontrado no óleo extraído da oliveira (*Olea europaea* L.), é o representante mais estudado da classe dos AG monoinsaturados e pertence ao grupo ômega-9 (VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014). As alegações do ácido oleico são estudadas frente às condições de saúde (CHOWDHURY et al., 2014; SCHWINGSHACKL; HOFFMANN, 2014).

O ácido alfa-linolênico (ALA) pertence ao ômega-3 e apresenta duplas ligações situadas em carbono 3, 6 e 9 e 18 carbonos na cadeia principal (18:3). O ALA é encontrado principalmente em óleo extraído de peixes, sobretudo animais de águas frias e marinhos, e em fontes vegetais, como óleo de linhaça (ABEDI; SAHARI, 2014; SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2018). A partir da ingestão de ALA, o mesmo é metabolizado em compostos com aplicações cognitivas e anti-inflamatórias, como ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) (TABELA 2) (GANG et al., 2016; VACLAVIK; CHRISTIAN, 2014).

O ácido linoleico (LA), GLA e seus metabólitos: ácido dihomo-gama-linolênico (DGLA) e ácido araquidônico (AA), pertencem à família ômega-6 (TABELA 2) (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). O LA está presente em abundância na dieta Ocidental, por meio da ingestão de óleos vegetais, como óleo de soja, óleo básico da alimentação desta população, e alimentos derivados do óleo de soja, como a margarina (INNES; CALDER, 2018).

2.2 ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO

A primeira identificação do GLA ocorreu com a caracterização do óleo da semente de primula. O AG recém descoberto apresentava características físicas

diferentes das encontradas em substâncias conhecidas com tripla insaturação, como ALA, previamente encontrada no óleo de linhaça. A nova substância foi classificada como gama-isômero e, posterior à caracterização da estrutura química, foi intitulada como GLA, nomenclatura comum utilizada atualmente (HUANG; ZIBOH, 2001). O GLA apresenta em sua estrutura 18 carbonos e 3 insaturações, em posição 6, 9 e 12 (FIGURA 1). As fontes de GLA são óleos de sementes vegetais, como prímula, borragem e groselha negra, e leite humano (DAS, 2013; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

TABELA 2 – NOMENCLATURA DOS PRINCIPAIS ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS DE CADEIA LONGA E SEUS METABÓLITOS

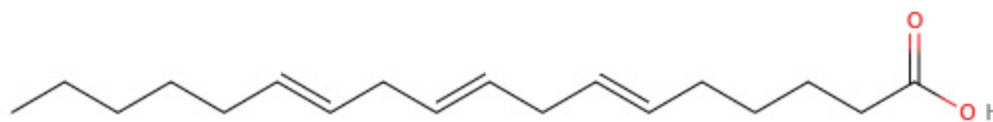
Expressão numérica	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura comum	Sigla	Sistema ômega
(18:3)	Ácido cis-9,12,15-octadecatrienóico	Ácido alfa-linolênico	ALA	Ômega-3
(20:5)	Ácido cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenóico	Ácido eicosapentaenoico	EPA	Ômega-3
(22:6)	Ácidocis- 4,7,10,13,16,19-docosahexaenóico	Ácido docosa-hexaenoico	DHA	Ômega-3
(18:2)	Ácido cis-9,12-octadecadienoico	Ácido linoleico		Ômega-6
(18:3)	Ácido cis-6,9,12-octadecadienoico	Ácido gama-linolênico	GLA	Ômega-6
(20:3)	Ácido cis-8,11,14-eicosatetraenoico	Ácido dihomo-gama-linolênico	DGLA	Ômega-6
(22:4)	Ácido cis-5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico	Ácido araquidônico	AA	Ômega-6

FONTE: Ferreira; Rocha; Garcia (2021); Kalish; Fallon; Puder, (2015).
 LEGENDA: IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada).

Estudos realizados nas décadas de 80 e 90 demonstram que óleos botânicos enriquecidos de GLA eram capazes de aliviar sintomas de artrite reumatoide e dermatite atópica. No entanto, revisões e meta-análises recentes questionam os estudos anteriores por serem realizados com número relativamente baixo de indivíduos, projetos não ideais, variações na suplementação de GLA e diferenças nos critérios de seleção dos participantes (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). Alguns estudos também avaliam a suplementação de GLA combinada ao ômega-3, inclusive em dietas enterais e observaram melhora nos desfechos de pacientes em

situação de ventilação mecânica (PONTES-ARRUDA et al., 2011; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DO ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO



Ácido gama-linolênico (18:3)

FONTE: A autora (2022).

2.3 METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS DE CADEIA LONGA

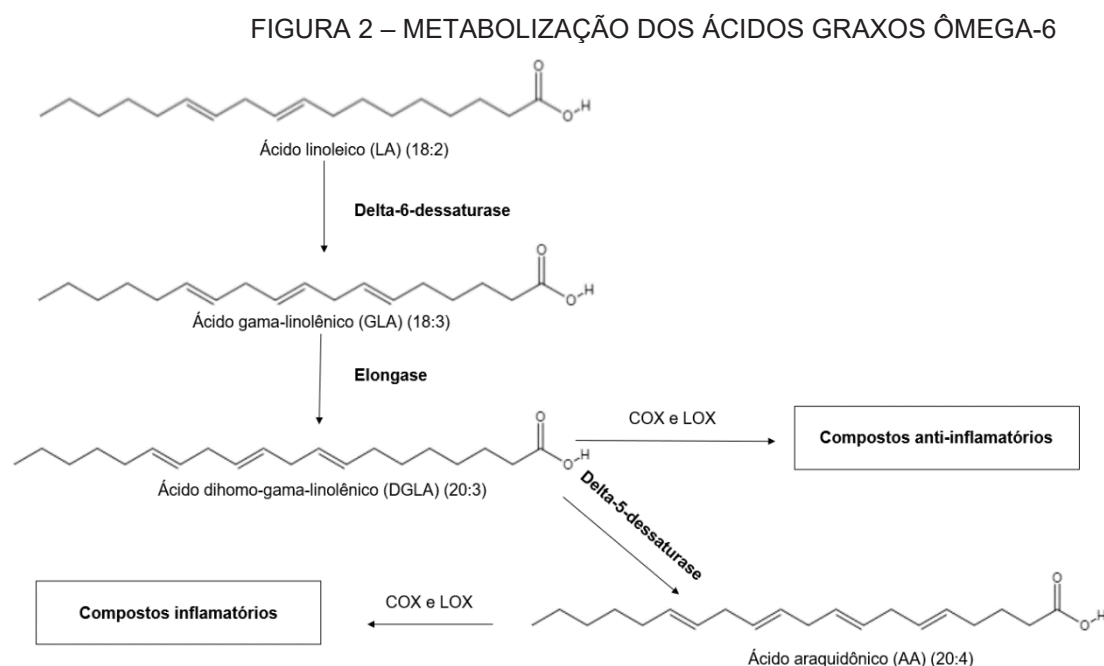
O metabolismo dos ômega 3 e 6 envolve enzimas dessaturases e elongases (DAS, 2020). A via ômega-3 inicia com a ingestão de ALA e posterior metabolização pela enzima delta-6-dessaturase (D6D), resultando em ácido estearidônico, que por sua vez é convertido em ácido eicosatetraenoico por meio da elongase-5. Este último é metabolizado à EPA, mediante ação da enzima delta-5-dessaturase (D5D) e a formação de DHA ocorre a partir do EPA, após ações enzimáticas (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

A via de metabolização ômega-6 (FIGURA 2) inicia com LA sendo convertido em GLA, mediante ação da enzima D6D. Esta etapa não é necessária quando há ingestão de óleos de sementes ricas em GLA (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). A diminuição da ação da D6D é um marcador de envelhecimento celular e fatores como diabetes, consumo de álcool, exposição à radiação aceleram o envelhecimento celular, resultando em diminuição da conversão de LA em GLA, causando exacerbação de processos inflamatórios (HORROBIN, 1981; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018).

Após a formação ou ingestão do GLA, ocorre inserção de carbonos na cadeia principal formando o composto DGLA (INNES; CALDER, 2018). Esta segunda etapa é catabolizada pela elongase-5 de forma rápida, resultando em baixos níveis de GLA circulantes no organismo. Em algumas células, o DGLA pode ser metabolizado pelas vias cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) em leucotrienos e prostaglandinas anti-inflamatórias, particularmente prostaglandina de classe E1 (PGE₁), e tromboxanos antiagregantes plaquetários. Estes metabólitos suprimem a inflamação,

promovem vasodilatação, diminuem a pressão arterial, inibem agregação plaquetária e exercem atividade antineoplásica (PONTES-ARRUDA; ARAGÃO; ALBUQUERQUE, 2006; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018).

A partir do DGLA pode ocorrer a síntese de AA, em consequência da ação da enzima D5D, adicionando insaturação ao composto. O AA, de forma oposta e competitiva, é substrato das vias COX e LOX, contudo produz eicosanoides pró-inflamatórios, proliferativos e agregantes plaquetários. Em contrapartida, estudos demonstram que a conversão de GLA em AA ocorre em menor escala (INNES; CALDER, 2018; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016). Além disso, os metabólitos de DGLA são antagonistas da síntese de AA. A administração concomitante de GLA e ômega-3 aumentam os níveis de DGLA, não impactando os níveis de AA (BARHAM et al., 2000; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).



FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: COX (cicloxigenase); LOX (lipoxigenase).

As vias de metabolização dos AGPICLs são influenciadas por vitaminas, principalmente B1, B6, B12 e C, minerais e oligoelementos, visto que a deficiência destes compostos resulta em exacerbação da produção de compostos inflamatórios (DAS, 2020). Além disso, dieta rica em produtos cárneos e ovos, aumenta os níveis de AA plasmático e, como consequência, os níveis de eicosanoides inflamatórios,

desequilibrando a razão AA/DGLA, fator crítico para manutenção dos processos inflamatórios que ocorrem no plasma, tecidos e células (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016; VANCE, 1998). Por sua vez, AA e DHA estão em abundância nas células cerebrais, sendo o AA seletivamente hidrolisado nos fosfolípidios da membrana celular por meio da enzima fosfolipase A2 cistosólica dependente de cálcio (cPLA2), enquanto o AA livre, liberado pela enzima, pode ser convertido em eicosanoides (ALASHMALI; HOPPERTON; BAZINET, 2016).

Os eicosanoides são hormônios parácrinos, substâncias que atuam somente em células próximas ao local de síntese. Estes hormônios estão envolvidos em muitas atividades do organismo vertebrado, como atuação na função reprodutiva, inflamação, febre, dores associadas a ferimentos ou doenças, formação de coágulos sanguíneos, regulação da pressão sanguínea e secreção de ácido gástrico. Prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos são exemplos de eicosanoides. As prostaglandinas realizam estimulação do músculo liso intrauterino durante a menstruação e trabalho de parto, atuam em órgãos específicos e regulam o fluxo sanguíneo. Os leucotrienos são sinalizadores biológicos, com atuações consistentes no sistema pulmonar. Os tromboxanos são produzidos pelas plaquetas e atuam na formação de coágulo e redução do fluxo sanguíneo local (NELSON; COX, 2014).

2.4 FONTES DE OBTENÇÃO DO ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO

Cloroplastos e retículo endoplasmático presentes em plantas e bactérias apresentam enzimas que produzem LA, ausentes nos mamíferos (NELSON; COX, 2014). As fontes de GLA possuem a enzima D6D na sua composição e, em consequência, convertem LA em GLA (TOMIC-SMILJANIC et al., 2019).

2.4.1 Prímula

O gênero *Oenothera* sp. é composto por 145 espécies, em sua maioria nativas da América do Norte. Atualmente se desenvolvem em diversas áreas climáticas e habitats (GREINER; KÖHL, 2014). A espécie *Oenothera biennis* L. consiste em uma planta bienal de flores amarelas, as quais se abrem apenas ao anoitecer (FIGURA 3). Por esta razão, a espécie é popularmente conhecida como prímula da noite (STECKEL et al., 2019; STONEMETZ, 2008).

O óleo das sementes de *Oenothera biennis* L. detém altas quantidades de AGPICLS, dentre eles 8 a 10% de GLA. A composição depende de fatores como idade da semente, cultivo e condições de crescimento (TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018). As safras podem influenciar as quantidades de AGs nas sementes, destacando-se a safra de primavera com maior quantidade de GLA (GREINER; KÖHL, 2014). O óleo de semente de prímula (OP) é popularmente conhecido como óleo de onagra e óleo de prímula da noite (OLIVEIRA; VIEIRA; SILVA, 2020).

FIGURA 3 – ASPECTOS FÍSICOS DA PRÍMULA



FONTE: Departamento de Agricultura dos Estados Unidos - Serviço de Conservação de Recursos Naturais (2021).

OP foi a primeira fonte comercial utilizada como suplemento alimentar (GUNSTONE, 1992). Atualmente, a aplicação principal ocorre em saúde da mulher, incluindo condições como mastalgia, síndrome pré-menstrual, ondas de calor relacionadas à menopausa e pré-eclâmpsia (MAHBOUBI, 2019).

2.4.2 BorrAGEM

A família Boraginaceae é composta por plantas sub cosmopolitas com ocorrência de aproximadamente 130 gêneros, sendo conhecida pelos efeitos terapêuticos dos seus compostos (GUERRERO et al., 2020). As espécies incluídas no gênero *Borago* sp. são utilizadas em produtos destinados à saúde humana, incluindo a espécie *Borago officinalis* L. (RAMEZANI et al., 2020). Esta espécie é nativa da Europa, Ásia e África, apresentando tanto valor medicinal quanto culinário,

mediante o uso de suas flores azuladas e sementes (FIGURA 4) (ASADI-SAMANI; BAHMANI; RAFIEIAN-KOPAEI, 2014; BEAUBAIRE; SIMON, 1987).

Em países como Alemanha e Itália, a borragem é utilizada na formulação de molhos. No Irã, por sua vez, a erva é usada para a formulação de chás destinados à melhora de sintomas de resfriado, gripe, bronquite, artrite reumatoide e problemas renais (LOZANO-BAENA et al., 2016). A concentração de GLA presente na fração lipídica da semente de borragem alcança entre 20 e 30% (ASADI-SAMANI; BAHMANI; RAFIEIAN-KOPAEI, 2014). As condições ecológicas do local de cultivo afetam a concentração dos componentes da semente de borragem (MORTEZA et al., 2014). Os usos etnobotânicos do óleo de semente de borragem (OB) associam-se a doenças inflamatórias e minimização de sintomas da síndrome pré-menstrual (RAMEZANI et al., 2020).

FIGURA 4 – ASPECTOS FÍSICOS DA BORRAGEM



FONTE: Departamento de Agricultura dos Estados Unidos - Serviço de Conservação de Recursos Naturais (2001).

2.4.3 Groselha negra

A família Grossulariaceae apresenta apenas dois gêneros, sendo o de interesse, *Ribes* sp., composto por 169 espécies relevantes para a medicina popular, fins ornamentais e comestíveis (KENDIR et al., 2019). Estes vegetais são arbustos cultivados na Europa e Ásia e a Polônia se destaca como principal exportadora mundial da espécie *Ribes nigrum* L. (CORTEZ; DE MEJIA, 2019). Esta espécie, popularmente conhecida como groselha negra, devido ao aspecto dos frutos, é amplamente usada para o processamento de sucos, licores e geleias. O óleo presente na semente têm aplicação na saúde e alimentação (FIGURA 5) (LYASHENKO et al., 2019). No entanto, no início dos anos 1900, o cultivo desta planta foi banido nos Estados Unidos, sob alegação de se comportar como vetor fúngico, causando prejuízo

à indústria da madeira. Em 2003, após reavaliação, cada estado passou a regulamentar a legalidade do cultivo (GOLAPAN et al., 2014).

A groselha negra contém quantidades importantes de vitamina C, polifenóis, principalmente, antocianinas, as quais são utilizadas no tratamento de desordens cardiovasculares (SERRANO; ROS; NIETO, 2018; SLIMESTAD; SOLHEIM, 2002). O óleo de semente de groselha negra (OGN), por sua vez, apresenta concentrações próximas a 20% de GLA (LYASHENKO et al., 2019). Pesquisas demonstram que a suplementação com OGN em doses discretas, promovem aumento de compostos anti-inflamatórios no organismo (LINNAMAA et al., 2013).

FIGURA 5 – ASPECTOS FÍSICOS DA GROSELHA NEGRA



FONTE: Cortez, R. E; Mejia, E. G. (2019).

2.4.4 Outras fontes

Cannabis sativa, *Humulus lupulus*, *Daucus carota* e *Symphytum officinale* são exemplos de compostos vegetais com altas concentrações de GLA, porém, não são exploradas como fontes de suplementação, assim como a alga marinha, *Spirulina maxima* (GUNSTONE, 1992). O leite materno, entretanto, apresenta quantidades relevantes de GLA, variando entre 0,1 e 3,0% da fração lipídica, diretamente relacionadas à dieta materna (DAS, 2006).

O gênero *Echium* sp., também pertencente à família Boraginacea, consiste em 67 espécies nativas da África e Europa importantes para fins ornamentais. As espécies são utilizadas tradicionalmente na medicina mediterrânea, predominando as funções sedativas, anti-inflamatórias, ansiolíticas e antioxidantes, com aplicações em

fissura das mãos, escoriações e picadas de cobras (JIN et al., 2020). Em relação à análise fitoquímica, *Echium* sp. contém ALA, ácido estearidônico e GLA (KITESSA; YOUNG, 2009).

Uma rota metabólica de produção de GLA foi identificada no fungo *Mucor circinelloides*, um fungo filamentosso oleaginoso que detém quantidades aproximadas a 25% do composto na fração. A ação da enzima D6D apresenta importante relação na produção de altas concentrações de GLA nos fungos *M. circinelloides* (BOTHÁ et al., 1997; IJIMA et al., 2000; ZHANG et al., 2017).

2.5 ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO COMO SUPLEMENTO ALIMENTAR

2.5.1 Consumo dos suplementos alimentares

O consumo de suplementos alimentares aumenta no Brasil, assim como no mundo. Entre os anos de 2010 e 2016, o crescimento do consumo brasileiro alcançou 233%, resultando em 1,49 bilhão de reais de faturamento (MOLIN et al., 2019). O elevado número de pessoas consumindo suplementos alimentares por iniciativa própria ou indicação sem a recomendação profissional, tornou-se um problema de saúde pública. Na literatura, efeitos indesejáveis são relatados, como danos hepáticos e óbitos em razão da ingestão equivocada de suplementos alimentares (MOLIN et al., 2019).

A Associação Brasileira de Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD) realizou, em 2020, uma pesquisa intitulada “Hábitos de Consumo de Suplementos Alimentares no Brasil”. Em comparação à primeira pesquisa realizada em 2015, houve aumento de 10% do consumo pelos brasileiros, constatando a presença dos suplementos em 59% dos lares. Aproximadamente 50% dos consumidores relataram maior consumo durante a pandemia de COVID-19. Além disso, a pesquisa demonstra que a maior parte das aquisições de suplementos alimentares ocorre mediante recomendação dos profissionais de saúde e a aquisição ocorre em farmácias em 76% das vezes (ABIAD, 2020).

Associações profissionais como a Sociedade Canadense de Farmacêuticos Hospitalares, Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde e Colégio Americano de Farmácia Clínica, reforçam que a responsabilidade dos profissionais farmacêuticos inclui monitoramento e prevenção de interações entre medicamentos e

suplementos (NAKHAL et al., 2020). No Brasil, o Conselho Federal de Farmácia, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n° 661, publicada em 25 de outubro de 2018, dispõe sobre os cuidados dos profissionais farmacêuticos relacionados à suplementos alimentares, reforçando a atuação do profissional na dispensação do produto, promovendo o uso racional do mesmo (BRASIL, 2018b).

2.5.2 Aspectos legais do ácido gama-linolênico no Brasil

As primeiras legislações específicas para suplementos alimentares foram publicadas em 2018. Anteriormente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentava a maioria de suplementos alimentares em diferentes categorias regulatórias, como alimentos para atletas, suplementos vitamínicos e/ou minerais, novos alimentos e/ou novos ingredientes, alimentos de propriedade funcional e/ou saúde, medicamentos específicos e fitoterápicos. Após reuniões de debate, definiram-se regulamentações para suplementos alimentares (BRASIL, 2018a; MOLIN et al., 2019).

A RDC 243, de 26 de julho de 2018, originada destes debates, dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares, incluindo requisitos para a composição, qualidade, segurança e rotulagem. Segundo a resolução, suplemento alimentar é um produto para ingestão oral, apresentado em formas farmacêuticas, destinado a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (BRASIL, 2018a).

Combinado à esta resolução e de maneira complementar, publicou-se a Instrução Normativa (IN) n° 28, de mesma data. A IN estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. OP e OB, representados pelas espécies *Oenothera biennis* L. e *Borago officinalis* L. respectivamente, estão regulamentados nesta IN. OGN não tem aprovação como suplemento alimentar até o presente momento. Apesar de não determinar as concentrações permitidas de GLA e suas fontes, a IN n° 28 estabelece concentrações permitidas do ômega-6 (TABELA 3) (BRASIL, 2018c).

A IN n° 87, publicada em 15 de março de 2021, estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição dos AGs e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. A resolução

autoriza sementes de prímula e borragem para uso como suplemento alimentar, assim como na IN nº 28, e demonstra a composição de AGs das espécies (TABELA 4) (BRASIL, 2021).

TABELA 3 – LIMITES DOS NUTRIENTES A SEREM FORNECIDOS PELO SUPLEMENTO ALIMENTAR ÔMEGA-6, SEGUNDO RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADO PELO FABRICANTE (g).

Limites	4 a 8 anos	9 a 18 anos	≥19 anos	Gestantes	Lactantes
Mínimo	1,5	2,4	2,55	1,95	1,95
Máximo	15	24	25,5	19,5	19,5

FONTE: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2018).

TABELA 4 – LISTA DE DESIGNAÇÕES E COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DOS ÓLEOS E GORDURAS VEGETAIS, INCLUINDO OS ÓLEOS E GORDURAS FRACIONADOS (%)

Ácidos graxos	Óleo de borragem	Óleo de prímula
C16:0	8,0 – 11,0	4,0 – 10,0
C18:0	2,0 – 5,0	1,0 – 4,0
C18:1	14,0 – 24,0	5,0 – 14,0
C18:2	34,0 – 42,0	65,0 – 85,0
C18:3	Ômega-6: 18,0 – 24,0	Ômega-6: 7,0 – 14,0
C20:0	0,0 – 0,5	-
C20:1	2,0 – 6,0	-
C22:0	0,0 – 0,8	-
C22:1	0,0 – 5,0	-
C24:1	0,0 – 4,5	-

FONTE: Adaptado de Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2021).

2.6 CONDIÇÕES POSSIVELMENTE BENEFICIADAS COM A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO

2.6.1 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune comum, associada à deficiência progressiva, complicações sistêmicas, morte precoce e aumento de custos socioeconômicos (DAWCZYNSKI et al., 2011). Esta condição interfere na qualidade

de vida dos pacientes, diminuindo as funções físicas e incapacitando a realização de atividades diárias (WIENS et al., 2017). Afeta 1% da população Ocidental, entre 40 e 50 anos em maior escala, especialmente mulheres, fator correlacionado às modificações hormonais (FAVALLI et al., 2019). Hábitos como tabagismo, modificações da microbiota intestinal e periodontite são exemplos de fatores ambientais que precedem modificações epigenéticas e, por consequência, aumentam a suscetibilidade genética à doença (MCINNES; SCHETT, 2011).

A doença afeta articulações, cartilagens e ossos causando inflamação local devido à alta concentração de macrófagos e células T no líquido sinovial (DAWCZYNSKI et al., 2011). A sinovite é caracterizada pela infiltração de leucócitos no compartimento sinovial e migração celular ao local, resultado da ativação endotelial nos microvasos, aumentando a expressão de moléculas de adesão e quimiocinas, resultando em dores nas articulações e exacerbação das reações inflamatórias. Diante da progressão da artrite reumatoide, condições sistêmicas podem ser desenvolvidas, como problemas hepáticos, cerebrais, musculares e ósseos. Além disso, há maior risco de desenvolver doença cardiovascular, incluindo infarto agudo do miocárdio, eventos cerebrovasculares, insuficiência cardíaca e instabilidade de placa aterosclerótica (MCINNES; SCHETT, 2011).

Medicações que inibem a inflamação, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), são administrados para o manejo da condição. No entanto, os AINEs podem causar efeitos adversos importantes, como dores abdominais, tontura, diarreia, edema, úlcera, sangramento, náusea, erupções na pele, insuficiência renal, confusão, entre outros sintomas (SMOLEN et al., 2018). Produtos que não promovam efeitos adversos de importância clínica são pesquisados para diminuir os sintomas de doenças como artrite reumatoide. Sementes de óleos vegetais com propriedades anti-inflamatórias, como fontes de GLA, podem ser uma alternativa segura para pacientes com a condição (KUMAR et al., 2008; TOMIC-SMILJANIC et al., 2019).

2.6.2 Síndrome pré-menstrual e prostanoídes endometriais

A síndrome pré-menstrual inclui sintomas somáticos, emocionais e comportamentais, acometendo mulheres durante o ciclo menstrual. Aproximadamente 150 sintomas clínicos estão associados à síndrome, destacando-se ansiedade, depressão, fadiga, cefaleia, insônia, mastalgia, dor nas costas, irritabilidade e

síndrome do intestino irritável (LEVIN, 2004; MAHBOUBI, 2019; WANG; CHEN; LIU, 2008). Apesar das causas serem desconhecidas, alguns autores alegam associação às alterações em neurotransmissores, prostaglandinas, estrogênio, progesterona e minerais durante o período (SAKI et al., 2015).

Ao longo do ciclo menstrual, algumas mulheres podem apresentar aumento nos níveis de prolactina, resultando em exacerbação dos sintomas (ROCHA FILHO et al., 2011). Pesquisas confirmam que a ausência ou concentrações diminuídas da PGE1, metabólito de GLA, exacerbam os efeitos das prostaglandinas inflamatórias. O equilíbrio das concentrações de eicosanoides inflamatórios e anti-inflamatórios atenua as ações biológicas da prolactina. Diante disso, GLA tem sido estudado como alternativa para melhora dos sintomas da síndrome pré-menstrual (ROCHA FILHO et al., 2011).

2.6.2.1 Mastalgia

Dor na mama, sinônimo de mastalgia, é causa comum de mulheres procurarem ginecologistas. A condição diminui a qualidade de vida e aumenta as preocupações com o câncer de mama e, logo, promove ansiedade nas mulheres. A mastalgia do tipo cíclica está associada ao aparecimento em 2 a 5 dias anterior ao período menstrual com nódulos suaves na mama, afetando as relações sexuais, físicas e sociais (JAISWAL; THAKUR, 2021; TABRIZI et al., 2021).

Estudos observaram uma diminuição na concentração de progesterona e aumento de estrogênio em mulheres com dor mamária. Outras pesquisas afirmam que a atividade exacerbada de prolactina e o nível elevado de metabolismo de lipídios são fatores contribuintes para o desenvolvimento das dores (JAISWAL; THAKUR, 2021). O tratamento da mastalgia com medicação hormonal pode não ser bem tolerado, devido aos efeitos colaterais (LAI et al., 2021; TABRIZI et al., 2021). Em alguns países, OP é considerado primeira linha de tratamento para o manejo da mastalgia, acreditando-se que há regulação da liberação hormonal e ação anti-inflamatória com a administração deste composto (MAHBOUBI, 2019).

2.6.2.2 Modulação de prostanoídes endometriais

As prostaglandinas desempenham papel importante na fisiologia do endométrio, principalmente nos mecanismos de menstruação, decidualização e implantação. A produção exacerbada do AA implica em função endometrial anormal e problemas como sangramento uterino disfuncional e dismenorreia. Evidências demonstram que a produção das prostaglandinas pode ser regulada pela suplementação de AGPICs, incluindo GLA (GRAHAM; FRANKS; BONNEY, 1994).

2.6.3 Condições atópicas

Atopia refere-se a uma pré disposição genética individual ou hereditária caracterizada pela produção de anticorpos imunoglobulina E (IgE) em resposta ao contato com alérgenos ambientais, resultando em síndrome clínica. A tríade atópica inclui a asma, dermatite atópica e rinite (KOZELINSKI; et al., 2020).

2.6.3.1 Dermatite atópica

Nos Estados Unidos, aproximadamente 11% das crianças e 7% dos adultos apresentam diagnóstico de dermatite atópica. A fisiopatologia da doença ainda não está totalmente fundamentada, contudo estudos demonstram que a disfunção na barreira da pele e a desregulação do sistema imune contribuem para a patologia. A barreira física e funcional da epiderme possui papel fundamental no curso da doença, assim como as proteínas que compõem as estruturas da pele são essenciais para a manutenção da função epidérmica. Deficiência nestas proteínas, facilitam a entrada de alérgenos e pioram a condição dérmica (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

As camadas mais externas da epiderme, estrato córneo e junções estreitas no estrato granuloso formam a barreira proteica e lipídica, a qual impede a perda de água transepidérmica, invasão de patógenos, inflamação por alérgenos, toxinas e irritantes. Na dermatite atópica, a barreira está danificada devido à diminuição da expressão de proteínas dérmicas e deficiência de AGPICs e ceramidas. Danos físicos e gatilhos ambientais aumentam a produção de citocinas locais e mobilização de macrófagos, acelerando a inflamação (PUAR; CHOVIYA; PALLER, 2021).

O LA constitui 12% dos AGs cutâneos e seus metabólitos são importantes fatores para a manutenção da fisiologia e homeostase da pele. A fosfolipase A2 é a principal enzima lipolítica que promove a biossíntese dos eicosanoides provenientes de AGPICLs e medeia a liberação de AA para a pele. Em condições de estresse oxidativo, a fosfolipase A2 apresenta ação acelerada e, logo, aumenta os processos inflamatórios locais por exacerbar a liberação de AA (NICOLAOU, 2013). A inflamação local causa prejuízo à barreira dérmica, coceira e aspecto avermelhado da pele (PUAR; CHOVIATIYA; PALLER, 2021).

Indivíduos com dermatite atópica apresentam baixas concentrações de ômega-6 no plasma e em membranas eritrocitárias. Níveis aumentados de LA são identificados no leite materno de mães de crianças que desenvolveram a condição, indicando possível redução da ação de D6D em indivíduos com a pré disposição (FOSTER; HARDY; ALANY, 2010; LEHMANN et al., 1995; SIMON et al., 2014; THIJIS et al., 2000). O equilíbrio da razão entre AA/DGLA parece ser fator determinante para a progressão da doença (FOSTER; HARDY; ALANY, 2010).

A suplementação com GLA possivelmente melhora as concentrações de DGLA, amenizando os sintomas de inflamação sem comprometer a composição dos fosfolipídios de membranas (FOSTER; HARDY; ALANY, 2010). A suplementação de mães atópicas e bebês nascidos com pré disposição genética é importante para avaliar a resposta nos sintomas de dermatite atópica (THIJIS et al., 2000; WOLTIL et al., 1999).

2.6.3.2 Asma

A asma é uma doença crônica não transmissível comum e afeta 334 milhões de pessoas no mundo, com maior prevalência em países desenvolvidos. Em crianças, a prevalência da asma é maior no sexo masculino, contudo em adultos a prevalência é oposta, indicando uma mudança durante a fase da puberdade (PAPI et al., 2018). O histórico familiar de atopia aumenta o risco de desenvolver a asma, assim como a poluição do ar, obesidade infantil, infecções respiratórias e exposição ocupacional à alérgenos (ALHASSAN et al., 2016).

Segundo as Diretrizes do Instituto Nacional de Saúde sobre a asma, a doença é caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. As principais células e elementos celulares envolvidos na patologia da asma são mastócitos, eosinófilos,

linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais. Em indivíduos suscetíveis, a inflamação causa episódios recorrentes de respiração ofegante, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente à noite ou ao amanhecer (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2007; MIMS, 2015). O processo da doença é complexo, multifatorial e imunomediado (PATEL; TEACH, 2019).

A asma é desencadeada por gatilhos alérgicos, como pólenes, bolores, animais e ácaros, ou ar frio, exercícios e fumaça de cigarro. A imunomediação ocorre por meio da ativação de linfócitos e a produção de interleucinas (IL), resultando em inflamação das vias aéreas e broncoespasmo, secreção de muco e obstrução de fluxo de ar (ALHASSAN et al., 2016). Leucócitos de sujeitos atópicos parecem ter maior probabilidade de produzir leucotrienos, quando comparados à indivíduos saudáveis. A biossíntese dos leucotrienos e suas ações nos receptores específicos são alvos terapêuticos para pacientes com asma (SURETTE; STULL; LINDEMANN, 2008).

A suplementação com AGPICL possivelmente diminui a síntese de leucotrienos tanto em indivíduos saudáveis, quanto em pacientes com asma leve e moderada, justificando os ensaios com intervenção de GLA (SURETTE; STULL; LINDEMANN, 2008). Os metabólitos produzidos pelo GLA, como PGE1, podem atuar amenizando a inflamação (ARM et al., 2013).

2.6.4 Modulação de lipídios

Colesterol (CL) e triglicerídeos (TGs) são insolúveis em água e, por esta razão, devem ser transportados no organismo associados a lipoproteínas sanguíneas. As lipoproteínas são estruturas complexas que apresentam um núcleo hidrofóbico composto de lipídios apolares, principalmente ésteres de CL e TG. O núcleo é circundado por camada hidrofílica, composta por fosfolipídios, CL livre e apolipoproteínas. As lipoproteínas são divididas em classes, destacando-se: lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) (FEINGOLD, 2019).

LDL são partículas carreadoras de CL e influenciadas pela dieta, uma vez que alta concentração de pequenas partículas de LDL é associada às condições como hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, obesidade, diabetes tipo 2, Síndrome Metabólica e processos infecciosos e inflamatórios, enquanto partículas densas são consideradas aterogênicas, visto que possuem baixa captação pelos receptores,

resultando em tempo de retenção prolongado na circulação. Ademias, partículas densas permeiam facilmente a parede arterial e se ligam aos proteoglicanos, processo suscetível à oxidação e mobilização de macrófagos, podendo resultar em placas aterogênicas (FEINGOLD, 2019).

As partículas de HDL desempenham papel importante no transporte reverso do CL, mecanismo pelo qual HDL é considerado antiaterogênico, visto que transporta o CL dos tecidos periféricos ao fígado. Esta lipoproteína também apresenta propriedades que auxiliam na inibição de aterosclerose, relacionadas as ações antioxidante, anti-inflamatória, antitrombótica e antiapoptótica (FEINGOLD, 2019).

2.6.4.1 Fosfolipídios de membrana

As membranas celulares são compostas por moléculas de lipídios e proteínas, conteúdo indispensável para células eucarióticas e procarióticas. Os lipídios da composição das membranas são divididos em três classes, envolvidas na sinalização celular: fosfolipídios, glicolipídios e esteróis (CHENG; SMITH, 2018). AGs formam duas cadeias ligadas ao grupo fosfatidil das moléculas de fosfolipídios, formando a bicamada da membrana celular, elemento estrutural básico (HAC-WYDRO; WYDRO, 2007).

A organização específica e a composição das membranas influenciam nas propriedades físico-químicas e determinam seu funcionamento adequado. A composição lipídica altera a permeabilidade, rigidez e fluidez da membrana celular (HAC-WYDRO; WYDRO, 2007). Os AGs, como DGLA, podem ser incorporados em fosfolipídios e, mediante ativação celular pela ação da fosfolipase A2, são liberados como AGs livres, moléculas suscetíveis à conversão em eicosanoides (SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

2.6.4.2 Dislipidemia

A dislipidemia é uma disfunção da composição dos lipídios e lipoproteínas no sangue, resultando em manifestações ateroscleróticas. Entre as dislipidemias, destacam-se a hiperlipoproteinemia e hiperlipidemia. A primeira é definida como

qualquer aumento no nível sanguíneo de lipídios ou lipoproteínas e a hiperlipidemia é caracterizada pelo aumento de CL e TGs sanguíneos (ASHCHEULOVA et al., 2017).

A elevação do CL sanguíneo e LDL são fatores de risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, principalmente quando combinado à doença aterosclerótica e diabetes, hábitos de tabagismo, idade, hipertensão e diminuição de HDL (GUPTA et al., 2012). A modificação da dieta é a base para a redução do CL, TG e lipoproteínas em indivíduos com dislipidemia. AGPICLs, como GLA, são agentes hipolipemiantes e reduzem as atividades plaquetárias, fatores importantes para o manejo da aterosclerose e dislipidemias (BOBERG; VESSBY; SELINUS, 1986).

2.6.5 Pele seca e sensível

As funções básicas da pele como barreira de proteção, homeostase, regulação de temperatura e fotoproteção, respondem ao estado nutricional do indivíduo (DE SPIRT et al., 2009). O envelhecimento fisiológico afeta a barreira da pele e pode causar danos em sua estrutura. Mesmo em idosos saudáveis, pele seca e coceira são observadas com frequência, resultado da diminuição da ação da D6D na barreira cutânea (BROSCHÉ; PLATT, 2000). Concentrações diminuídas de lipídios dérmicos estão relacionadas à doenças de escamação cutânea (DE SPIRT et al., 2009). A pele humana não contém enzimas D6D e dependem da formação dos metabólitos de LA serem produzidos no fígado e transportados pela circulação. A suplementação com GLA exclui a necessidade da ação de D6D, podendo auxiliar na manutenção fisiológica da barreira da pele, evitando a perda de água transepidermal (BROSCHÉ; PLATT, 2000).

2.6.5.1 Acne

Acne corresponde a uma desordem multifatorial da glândula pilosebácea (DALL'OGGIO et al., 2021). Afeta 85% dos adolescentes e pode se prolongar até a vida adulta, resultando em impacto negativo na saúde mental dos indivíduos (HABESHIAN; COHEN, 2020). Apesar de ser uma das doenças dermatológicas mais comuns, o mecanismo patogênico ainda não está totalmente esclarecido (JUNG et al., 2014). As características clínicas incluem seborreia, lesões não inflamatórias e inflamatórias e cicatrizes. Em casos graves de acne, há formação de nódulos e cistos

resultantes das lesões. Quatro fatores estão envolvidos na evolução da acne: mediadores inflamatórios, alteração do processo de queratinização, aumento e alteração na produção de sebo sob controle androgênico e colonização folicular por microrganismo (WILLIAMS; DELLAVALLE; GARNER, 2012). Nos casos severos de acne, o tratamento com isotretinoína é frequente, porém este medicamento pode causar efeitos adversos importantes, como teratogenia, pele seca e eritemas, fatores que limitam a adesão ao medicamento (FABBROCINI, et al., 2014). A dieta influencia no desenvolvimento desta condição e acredita-se que os AGPICLs podem resultar em benefícios por meio da inibição da síntese de moléculas inflamatórias (JUNG et al., 2014).

2.6.6 Secura ocular

A doença do olho seco, conhecida também como síndrome do olho seco ou ceratoconjuntivite seca, é uma desordem comum que afeta 10 milhões de pessoas ao redor do mundo. A maior incidência e prevalência em países da Ásia, Europa e América do Norte sugere que fatores culturais e raciais influenciam no desenvolvimento da doença (TSUBOTA et al., 2020). A severidade dos sintomas é variável e pode iniciar com desconforto e evoluir para dor incapacitante e flutuação da visão, afetando diretamente a qualidade de vida dos indivíduos (CLAYTON, 2018).

O desenvolvimento da síndrome do olho seco está relacionado a fatores ambientais, uso de medicamentos, cirurgia ocular, uso intenso de telas de computador, uso de lentes de contato, baixa umidade ambiental e doenças como diabetes (CLAYTON, 2018; LURATI, 2019). Mulheres na pós-menopausa apresentam maior risco de desenvolver a síndrome (LURATI, 2019).

Dois conjuntos de glândulas estão envolvidas na síndrome do olho seco: meibomianas e lacrimais, responsáveis pela secreção de fluidos oculares, mantendo o filme lacrimal na superfície ocular. Estes fluidos possuem três camadas compostas de lipídios, substâncias aquosas e mucina. A camada mais externa é composta por lipídios e proteínas, ambos secretados pela glândula meibomiana, os quais realizam ação lubrificante, antimicrobiana, osmótica e evitam a evaporação do filme lacrimal. A segunda camada é aquosa e secretada pela glândula lacrimal, protegendo a região ocular contra infecções. A glândula meibomiana secreta também a terceira camada

composta de mucina e eletrólitos, promovendo viscosidade ao filme lacrimal (LURATI, 2019).

A patologia da ceratoconjuntivite seca inclui a presença de ILs na superfície ocular e a produção das citocinas é desencadeada pela *secura ocular*, modificando a osmolaridade do filme lacrimal, provocando inflamação local e alimentando o *feedback* positivo do processo. Diante disso, a ação anti-inflamatória dos AGs está sendo estudada como alternativa para o alívio da inflamação da síndrome de olho seco (MOLINA-LEYVA; MOLINA-LEYVA; BUENO-CAVANILLAS, 2017).

2.6.6.1 Disfunção da glândula meibomiana

A disfunção da glândula meibomiana é a principal causa de olho seco por evaporação, caracterizada por anormalidade crônica das glândulas por meio da obstrução do ducto terminal. A obstrução ocorre mediante hiperqueratinização do epitélio ductal, aumentando a viscosidade da camada produzida. Em casos não tratados e graves, a evolução do quadro pode atrofiar a glândula. Estes processos combinados às mudanças quantitativas ou qualitativas da secreção ocular, reduzem as concentrações de lipídios secretados, causando olho seco por evaporação, hiperosmolaridade e instabilidade do filme lacrimal (SABETI et al., 2019).

2.6.7 Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren compreende uma doença reumática caracterizada pela infiltração de linfócitos nas glândulas exócrinas, provocando disfunção e destruição das mesmas. As glândulas salivares e lacrimais são as mais afetadas, resultando em *secura ocular* e oral. Outros sintomas podem estar associados à síndrome, incluindo dores na articulação e cansaço (THORNE; STUCLIFFE, 2017).

As mulheres são nove vezes mais afetadas pela Síndrome de Sjögren, frequentemente desenvolvida pós-menopausa (THORNE; STUCLIFFE, 2017). Na superfície ocular, conjuntiva e glândulas lacrimais há infiltração de células T e aumento da resposta imune. Devido a estas condições, terapia com anti-inflamatórios tópicos parece reduzir a ativação de linfócitos na conjuntiva, melhorando os sintomas de *secura ocular* (ARAGONA et al., 2005).

Em pacientes com a síndrome, níveis de AGPICLs no plasma e membranas eritrocitárias correlacionam-se inversamente aos níveis circulantes de fator reumatoide, anticorpo característico das doenças reumáticas. Estes dados justificam a hipótese de melhora dos sintomas de secura ocular e oral associadas à Síndrome de Sjögren frente à suplementação com o GLA (ARAGONA et al., 2005).

2.6.8 Modulação da resposta imune

Células inflamatórias, como neutrófilos, monócitos e macrófagos, são representantes da resposta imune inata, ou seja, resposta primária do hospedeiro frente a agentes invasores. As citocinas incluem fator de necrose tumoral (TNF) e ILs, as quais agem regulando positivamente a mobilização das moléculas de adesão em células endoteliais vasculares, facilitando a adesão de neutrófilos e monócitos nos locais de infecção. As citocinas também fornecem uma ligação entre as células do sistema imune, que estimulam os linfócitos T e B e células inflamatórias (THIES et al., 2001a).

Após a ativação dos linfócitos T, mediante apresentação do antígeno, há produção das citocinas e divisão celular, etapa intitulada como proliferação. A adição de AGPICLs em células de cultura mostrou diminuição da proliferação de linfócitos, assim como estudos em animais (THIES et al., 2001b). Estudos demonstram que a atividade inflamatória celular e a expressão de moléculas de adesão podem ser influenciadas pela disponibilidade de AGs. As concentrações plasmáticas de moléculas de adesão estão elevadas em processos inflamatórios, assim como em acometidos de doenças cardiovasculares, sendo preditivo de infarto agudo do miocárdio. Além disso, o avanço da idade também está associado ao aumento das concentrações plasmáticas destes compostos (THIES et al., 2001a).

As células imunológicas, especialmente linfócitos, apresentam altas quantidades de AGPICL em seus fosfolipídios de membrana. Evidências demonstram que a dieta pode influenciar na composição dos fosfolipídios e, por consequência, afetar a resposta imune por meio da alteração da fluidez da membrana e da sua atividade associada à enzimas (WU et al., 1999).

A inflamação crônica é responsável pela patogênese de doenças como artrite reumatoide, doença cardiovascular, esclerose múltipla, psoríase e doença inflamatória intestinal. Pacientes com doenças crônicas inflamatórias apresentam dor,

febre e danos teciduais relacionados à ação da resposta imune do organismo, resultando na ativação desregulada de linfócitos e produção exacerbada de mediadores inflamatórios (SCHUBERT et al., 2007).

2.6.9 Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia afeta de 3 a 5% das gestações globalmente e resulta em aproximadamente 42.000 mortes por ano. Países de baixa renda possuem maiores prevalências da complicação, resultado da escassez de recursos, acesso precário a serviços obstétricos e falta de planejamento familiar (CHAPPELL et al., 2021). A pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial, sistêmica e específica do período gestacional, manifestada após a 20ª semana de gestação (PERAÇOLI et al., 2019). Para fins de diagnóstico, a pressão arterial sistólica precisa ser mantida em valores maiores ou iguais a 140mmHg ou a pressão diastólica mantida em valores maiores ou iguais a 90mmHg, associados à proteinúria ou disfunção de órgão (CHAPPELL et al., 2021).

A condição afeta o funcionamento de múltiplos órgãos. No cérebro, causa fortes dores de cabeça, distúrbios visuais ou convulsões eclâmpticas. Quando afeta o fígado, dores epigástricas ou parâmetros bioquímicos de função hepática anormais são frequentes. Nos rins, a doença promove mudança nos parâmetros bioquímicos renais ou proteinúria. O sistema hematológico também pode ser afetado, resultando em hemólise, trombocitopenia e coagulopatia. Nos pulmões, a pré-eclâmpsia pode resultar em baixa saturação e edema pulmonar e quando atinge a placenta, restringe o crescimento fetal (CHAPPELL et al., 2021).

As complicações decorrentes são eclâmpsia, hemorragia intracraniana, lesão renal aguda, hematoma hepático, coagulopatia, descolamento de placenta, morte fetal intrauterina e edema pulmonar (CHAPPELL et al., 2021). Histórico familiar, pré disposição genética, tabagismo, diabetes, doença renal crônica e obesidade são exemplos de fatores que contribuem para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia (PHIPPS et al., 2019). Eicosanoides resultantes da metabolização de AA estão envolvidos no processo da condição (LAIVUORI et al., 1993). Além disso, diminuição dos níveis de AA séricos, fosfolipídios de membrana e ésteres de CL em grávidas normotensas são observados. A diminuição da síntese de AA ocorre mediante administração de GLA, fator essencial para o manejo da pré-eclâmpsia (D'ALMEIDA et al., 2015).

2.6.10 Osteoporose

Osteoporose é uma doença incapacitante, associada à alta morbidade e mortalidade, identificada como problema de saúde pública (ANTHAMATTEN; PARISH, 2019; MUÑOZ-GARACH; GARCIA-FONTANA; MUÑOZ-TORRES, 2020). Esta condição é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por baixa densidade óssea e deterioração do tecido ósseo, resultando em aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura (COMPSTON; MCCLUNG; LESLIE, 2019). As fraturas ocasionadas em decorrência da osteoporose resultam em sequelas (ANTHAMATTEN; PARISH, 2019).

A renovação óssea fisiológica envolve um equilíbrio entre os processos de reabsorção e formação óssea, onde os osteoclastos reabsorvem os ossos por acidificação e digestão proteolítica e os osteoblastos secretam componentes da matriz orgânica do osso. Em mulheres na pós-menopausa, a taxa de renovação óssea aumenta e permanece elevada, resultando em perda óssea progressiva. A ocorrência deste fenômeno é possivelmente relacionada ao encurtamento da vida útil dos osteoblastos e prolongamento da vida útil dos osteoclastos (LANE, 2006).

Aproximadamente 10 milhões de americanos são acometidos pela osteoporose e mais de 43 milhões apresentam baixa densidade óssea, sendo mulheres com maior probabilidade de desenvolvê-la (ANTHAMATTEN; PARISH, 2019). Idosos apresentam densidade óssea diminuída e, com isso, maior risco a fraturas. Como resultado, fatores social e econômico relacionados à osteoporose estão em evidência, em razão do envelhecimento da população global. Além dos riscos relacionados à idade e sexo, outros fatores de interação contribuem para a fratura osteoporótica, incluindo condições clínicas, comportamentais, nutricionais e genéticas (LANE, 2006).

A promoção de hábitos saudáveis é essencial para a redução do risco de desenvolvimento da osteoporose. Garantir a ingestão adequada de nutrientes, particularmente cálcio, realizar exercícios regulares e isenção de hábitos prejudiciais, como ingestão de álcool e tabagismo, influenciam positivamente na qualidade óssea (MUÑOZ-GARACH; GARCIA-FONTANA; MUÑOZ-TORRES, 2020).

A absorção de cálcio e ação da vitamina D possuem estreita relação com os níveis de AGs essenciais (KRUGER et al., 1998; VAN PAPENDORP; COETZER; KRUGER, 1995). A deficiência destes compostos diminui o efeito da vitamina D na

absorção do cálcio, resultando em redução do transporte ativo de cálcio (KRUGER et al., 1998). Estes fenômenos justificam as pesquisas referentes a suplementação de AGPICLs isolados ou combinados ao mineral (BASSEY et al., 2000; KRUGER et al., 1998; VAN PAPENDORP; COETZER; KRUGER, 1995).

2.6.11 Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória crônica formada por placas eritematosas bem demarcadas e esbranquiçadas na pele. Esta condição pode aparecer em qualquer idade, sendo de prevalência variada conforme a localização, sugerindo que a etnia, fatores genéticos e ambientais afetam o início da psoríase (KAMIYA et al., 2019). A doença é inflamatória e imunomediada, associada a doenças metabólicas e comorbidades cardiovasculares (SOROKIN et al., 2018). Indivíduos com psoríase tem maiores chances de desenvolver artrite reumatoide e, assim, a doença é denominada artrite psoriática (KANDA; HOASHI; SAEKI, 2020).

Fatores extrínsecos e intrínsecos influenciam no desenvolvimento da psoríase. Estresse mecânico, poluição do ar, medicamentos, tabagismo e álcool são exemplos de fatores extrínsecos. Os intrínsecos incluem Síndrome Metabólica, obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão e estresse mental (KAMIYA et al., 2019). A patogênese da doença inclui o aumento de TNF e ILs inflamatórias combinados à hiperproliferação e diferenciação atípica de queratinócitos epidérmicos, promovendo proliferação celular (KANDA; HOASHI; SAEKI, 2020).

Indivíduos obesos apresentam elevados níveis de ILs inflamatórias e proteína quimioatraente de monócito em tecido adiposo (PONA et al., 2019). Diante da relação entre a obesidade e o desenvolvimento da psoríase, sugere-se que alguns nutrientes ou alimentos exacerbam a psoríase, como AGs saturados, carne vermelha ou álcool (KANDA; HOASHI; SAEKI, 2020). Mediadores lipídicos bioativos, como GLA, são compostos potentes para regulação da inflamação. Ainda não se conhece a relação entre os mediadores envolvidos na fisiopatologia da psoríase e disfunção metabólica relacionada. Assim, a suplementação é estudada com o objetivo de avaliar a modulação da inflamação em indivíduos com psoríase (SOROKIN et al., 2018).

2.6.12 Câncer de mama

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020 foram diagnosticados 66 mil novos casos, aproximadamente, de câncer de mama em mulheres no Brasil (INCA, 2020). Esta neoplasia é um problema de saúde pública, tanto em países em desenvolvimento, quanto em desenvolvidos (GEBRIM; QUADROS, 2006).

O câncer de mama é um tipo de neoplasia com diferentes apresentações em mulheres (BARZAMAN et al., 2020). Os riscos do seu aparecimento estão relacionados a idade em que a mulher passa pelas três etapas da vida: menarca, primeira gravidez e menopausa. Embora a incidência aumente com a idade, a taxa de aumento ocorre de maneira mais lenta pós-menopausa, indicando que o desenvolvimento do câncer de mama pode ser hormônio-dependente (LIBSON; LIPPMAN, 2014). Discreto aumento do risco do desenvolvimento do câncer está associado a terapia hormonal, descrita em meta-análises. Em paralelo, o Índice de Massa Corporal (IMC) e o câncer de mama apresentam relação complexa, entretanto estudos sugerem que a obesidade influencia no aparecimento da neoplasia. Outro fator extrínseco positivo ao desenvolvimento é o consumo de álcool (LIBSON; LIPPMAN, 2014).

O aumento da incidência de câncer de mama também está relacionado à alterações ao status nutricional (GEBRIM; QUADROS, 2006). Estudos *in vitro* demonstram que os AGPICLs, incluindo GLA, inibem a propagação e a motilidade das células neoplásicas e regulam positivamente a produção de compostos anti-invasivos e antimetastáticos. O mecanismo de modulação dos receptores de hormônios esteroidais parece estar relacionado à suplementação com estes lipídios (KENNY et al., 2000).

2.6.13 Câncer colorretal

O câncer de cólon e reto também possuem alta incidência no Brasil. Aproximadamente 41.000 casos foram diagnosticados no ano de 2020 (INCA, 2020). (THANIKACHALAM; KHAN, 2019). Gênero masculino e aumento da idade apresentam associações ao desenvolvimento do câncer colorretal, assim como etnia afro-americana, doença inflamatória intestinal, obesidade, sedentarismo, consumo de

carnes vermelha e processada, uso de tabaco e álcool, histórico de radiação abdominal, medicações imunossupressoras, diabetes, resistência insulínica, entre outros (DEKKER et al., 2019; THANIKACHALAM; KHAN, 2019). O histórico familiar positivo para a doença parece ter risco variável ao grau de parentesco e idade de diagnóstico (DEKKER et al., 2019).

A patogênese da doença geralmente se inicia com a produção de pólipos, evoluindo para o câncer colorretal em um período estimado de 10 a 15 anos (DEKKER et al., 2019). Citocinas são importantes para a regulação da resposta imune nesta doença, sendo a produção de compostos inflamatórios um processo negativo (PURASIRI et al., 1994). Os AGs essenciais atuam na modulação da secreção destas citocinas e, por isso, podem ser aplicados em estudos contra o câncer colorretal (PURASIRI et al., 1994).

2.6.14 Menopausa

A menopausa é uma ocorrência fisiológica da vida da mulher e pode ser definido como um período de amenorreia de 12 meses seguidos (MORROW; MATTAIR; HORTOBAGYI, 2011). Este período ocorre, em média, aos 50 anos, devido a insuficiência ovariana e diminuição dos níveis de estrogênio. Mulheres que possuem hábito de tabagismo, nulíparas, que atingiram a menarca cedo e apresentam ciclos menstruais curtos, podem apresentar menopausa precoce (BARTON; LOPRINZI; WAHNER-ROEDLER, 2001).

Manifestações clínicas associadas ao período do climatério incluem sintomas vasomotores, geniturinários, distúrbios do sono e mudanças de humor, destacando-se a ocorrência de ondas de calor, afetando aproximadamente 75% das mulheres neste período (MORROW; MATTAIR; HORTOBAGYI, 2011).

As modificações na pele são esperadas no período pós-menopausa, devido a alterações nos níveis de estrogênio, modificando colágeno e glicosaminoglicanos que participam da estrutura dérmica. A diminuição da concentração de colágeno afeta a elasticidade da pele, enquanto os glicosaminoglicanos diminuídos ocasionam perda de hidratação, sinais básicos de envelhecimento. O OP possivelmente retarda este envelhecimento, uma vez que parece melhorar a função de barreira epidérmica (TUMSUTTI et al., 2021).

2.6.14.1 Ondas de calor

Os calorões são descritos como episódios de sensação de calor extremo, suor intenso e rubor de face e peito, ocasionalmente acompanhados de palpitação e ansiedade. Os episódios de ondas de calor, sinônimo de calorões, têm duração de 3 a 10 minutos e ocorrem com frequência variável e intensidade de leve a grave, podendo se estender por horas. Durante a crise ocorre vasodilatação periférica, relacionada ao aumento do fluxo sanguíneo e temperatura da pele, elevando a transpiração e condutância (FREEDMAN, 2013). Estas crises influenciam na qualidade de vida da mulher (FARZANEH; FATEHI, 2013).

A fisiopatologia das ondas de calor ainda não está totalmente fundamentada. A zona de regulação de temperatura, administrada pelo hipotálamo, parece ser afetada de alguma forma em mulheres na pós-menopausa, sendo redefinida para níveis mais baixos. Com isso, pequenos aumentos da temperatura corporal central resultam em vasodilatação. A hipótese mais aceita do desencadeamento das ondas de calor associa problemas de termorregulação e diminuição dos níveis de estrogênio (BARTON; LOPRINZI; WAHNER-ROEDLER, 2001).

A terapia frente as ondas de calor ocorre mediante medicação hormonal, porém o seu uso é contraindicado em algumas situações como histórico de câncer de mama, doença tromboembólica e doenças hepáticas. Evidências demonstram que a administração durante longos períodos pode trazer riscos à saúde, como desenvolvimentos de eventos trombóticos, doenças coronárias, Doença de Alzheimer, entre outras. Assim, opções seguras são estudadas para substituir a reposição hormonal de forma eficaz (FARZANEH; FATEHI, 2013). Diversas terapias não hormonais estão em evidência tanto na literatura científica quanto nas mídias sociais. Óleos vegetais com altas concentrações de GLA são estudados para manejo das ondas de calor em mulheres na pós-menopausa, apesar do seu mecanismo de ação ainda não estar totalmente esclarecido (FARZANEH; FATEHI, 2013; HIDALGO et al., 2009).

2.6.15 Esclerose múltipla

A esclerose múltipla é uma doença incapacitante com ascensão de prevalência e incidência em países desenvolvidos e em desenvolvimento e causas

ainda incompreendidas (DOBSON; GIOVANNONI, 2019). A esclerose múltipla é uma doença autoimune que afeta o Sistema Nervoso Central causando inflamação, desmielinização e perda axonal (OH; VIDAL-JORDANA; MONTALBAN, 2018).

O início da esclerose múltipla, geralmente, ocorre entre os 20 e 40 anos, afetando mais mulheres. O motivo do aparecimento da doença é desconhecido, contudo a teoria mais aceita é da causa ser multifatorial, ou seja, genética e ambiental. Indivíduos suscetíveis geneticamente, expostos aos fatores ambientais, provavelmente possuem maior risco de desencadear a esclerose múltipla (OH; VIDAL-JORDANA; MONTALBAN, 2018). Os fatores ambientais que parecem influenciar no desenvolvimento incluem a infecção pelo vírus Epstein-Barr, aumento do IMC durante a adolescência, baixos níveis de vitamina D e exposição ao tabagismo. Estes dois últimos também influenciam na doença após estabelecida (OH; VIDAL-JORDANA; MONTALBAN, 2018).

A composição dietética e ingestão de AGs tem sido sugerida como fator extrínseco importante, afetando o risco e a progressão da doença. Os primeiros estudos que sugerem o risco de esclerose múltipla associado aos AGs da dieta foram realizados de 1950 a 1952, investigando a distribuição geográfica da doença na Noruega e a relação com a nutrição dos indivíduos. Os resultados demonstraram que a composição dietética influenciou no número de casos de esclerose múltipla, visto que a comunidade que consumia peixes em maior escala, apresentando menor número de casos (WERGELAND et al., 2012).

A administração de AGPICL, presente em semente de cânhamo e prímula, pode suprimir a produção de citocinas inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla remitante-recorrente, as quais têm papel fundamental para a lesão celular no Sistema Nervoso Central. Estudos com os óleos de sementes ricos nestes lipídios combinados à dietas modificadas ou vitaminas e minerais estão sendo realizados para avaliar o efeito da suplementação em acometidos (PANTZARIS et al., 2013; REZAPOUR-FIROUZI et al., 2013, 2015).

2.6.16 Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica é uma doença imunomediada e implica em desafio clínico para médicos e pacientes. Esta condição apresenta alta mortalidade, sendo a maior entre as doenças reumáticas, apesar de existirem evidências de melhora da

sobrevida atualmente. A progressão da doença está associada à incerteza e o desenvolvimento das manifestações clínicas pode ser letal ou reduzir a qualidade de vida (DENTON; KHANNA, 2017).

A manifestação heterogênea da doença está relacionada aos fatores genéticos que contribuem para a suscetibilidade dos indivíduos. Combinado aos fatores genéticos, a exposição a produtos químicos parece desenvolver manifestações semelhantes a esclerose sistêmica (HUGHES; HEERICK, 2019). A doença pode afetar os principais órgãos e no sistema vascular costuma ocorrer manifestações precoces. A patogênese da doença é uma complexa interação entre vasculopatia, ativação do sistema imunológico e fibrose tissular generalizada (HUGHES; HEERICK, 2019).

As manifestações clínicas são as mais variadas e importantes para o diagnóstico da doença. Em casos da condição difusa, a rigidez da pele e coceira são as características principais. Os indivíduos podem apresentar dor músculo esquelética, neuropatia, neuralgia, problemas no nervo trigêmeo ou glossofaríngeo, edemas em membros inferiores, fraqueza muscular ou fadiga, perda de peso, falta de ar após esforço (DENTON; KHANNA, 2017). A esclerodermia, desenvolvida nos doentes, refere-se ao espessamento da pele, potencialmente localizado ou associado a órgãos internos (HUGHES; HEERICK, 2019).

O GLA e o LA são precursores de derivados vasoativos de prostaglandinas, que reduzem a reatividade vascular, agregação plaquetária e inflamação. Estudo com a suplementação de ômega-6 frente às manifestações vasculares foi realizado com pacientes acometidos por esclerose sistêmica (STAINFORTH; LAYTON; GOODFIELD, 1996).

2.6.17 Charcot-Marie-Tooth

Charcot-Marie-Tooth, doença neuropática hereditária, apresenta divisões conforme suas propriedades eletrofisiológicas e histopatológicas. Indivíduos acometidos por Charcot-Marie-Tooth tipo 1 apresentam velocidade diminuída de condução nervosa e desmielinização; em tipo 2, a condução nervosa é realizada normalmente ou ligeiramente lenta e, histologicamente, apresentam axonopatia (FONTÉS, 2018; MORENA; GUPTA; HOYLE, 2019).

Segundo a *Charcot-Marie-Tooth Association*, a doença afeta negativamente os nervos periféricos e causa problemas funcionais nos mesmos. A desmielinização resulta em menor condução dos impulsos nervosos, assim como o dano axonal resulta em força de sinal reduzida. Ambos se associam a prejuízo nas mensagens enviadas aos músculos e, por consequência, mau funcionamento, fraqueza e definhamento. A doença é progressiva e pode apresentar sintomas variados, incluindo dores musculares, tremores nas mãos, extremidades geladas, fadiga crônica, dedos curvados, dificuldades para respirar, atrofia muscular e pés côncavos. O diagnóstico em crianças ainda é uma etapa difícil devido aos sintomas sutis que este grupo de pacientes apresenta, como atraso motor, displasia no quadril, anormalidade nos pés, escoliose, dor ou diminuição das habilidades atléticas (JANI-ACSADI et al., 2015).

Anormalidades dos níveis de AGs essenciais no plasma e na mielina dos nervos periféricos são observados em pacientes com Charcot-Marie-Tooth. A adição destes compostos na dieta possivelmente restaura as proporções normais de AGs e aumenta a mielinização (WILLIAMS et al., 1986).

2.6.18 Diabetes tipo 2 e Síndrome Metabólica

A prevalência global de diabetes atingiu 9,3%, segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) com incidência em ascensão devido ao envelhecimento, mudança étnica e aumento da obesidade da população (SBEM, 2019; VIJAN, 2017). Paralelamente, o aumento da incidência global de obesidade em crianças e adolescentes resultou em aumento no aparecimento de comorbidades nestas populações, como doenças cardiovasculares, doença hepática não alcoólica, osteoartrite, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (TEMENEANU; TRADAFIR; PURCAREA, 2016).

As causas reconhecidas para o desenvolvimento da diabetes tipo 2 são múltiplas e consistem na combinação de pré disposição genética e estilo de vida (TEMENEANU; TRADAFIR; PURCAREA, 2016). Os fatores de risco incluem idade acima de 45 anos, parentes de primeiro grau com histórico da doença, histórico de diabetes gestacional, bebês nascidos com peso maior que 4 kg, síndrome do ovário policístico, sobrepeso, obesidade, hipertensão, dislipidemia ou outras características de síndrome metabólica (VIJAN, 2017).

O diagnóstico precoce e terapia adequada podem retardar ou prevenir as complicações graves, como doenças cardiovasculares, doença renal e retinopatia, podendo causar cegueira e amputação de membros e contribuindo para aumento da morbidade e mortalidade de pacientes com diabetes (TEMENEANU; TRADAFIR; PURCAREA, 2016).

A Síndrome Metabólica é um conjunto de três ou mais fatores de risco: obesidade e sobrepeso, obesidade abdominal, altas concentrações de TG e HDL, pressão alta e glicemia de jejum elevada. Por meio da perspectiva médica, a Síndrome Metabólica é um dos principais contribuintes para a epidemia de problemas cardiovasculares nos Estados Unidos, sendo uma questão emergente (SHERLING; PERUMAREDDI; HENNEKENS, 2017). A obesidade está associada ao aumento da inflamação sistêmica, dislipidemia e resistência insulínica. Portanto, a nutrição e composição dietética está estritamente relacionada ao desenvolvimento e progressão do diabetes tipo 2 e, por consequência, da Síndrome Metabólica. A suplementação com AGPICLs potencialmente auxilia no manejo das doenças (LEE et al., 2014).

2.6.18.1 Neuropatia diabética

A neuropatia diabética periférica é outra complicação que afeta os indivíduos diabéticos. Esta é a causa mais comum de neuropatia global e afeta 50% dos indivíduos com diabetes. O desenvolvimento da neuropatia parece estar relacionado à duração da doença, resultando em aumento da morbidade e incapacidades significantes. Os sintomas são dores, formação de úlcera, insônia e depressão (ZAKIN; ABRAMS; SIMPSON, 2019). Ensaio controlado demonstraram que doses altas de LA administrada em pacientes com diabetes tipo 2 durante 6 anos, reduziram o risco de progressão da doença para complicações microvasculares. Outro estudo sugere que a gravidade de doença microvascular no diabetes está positivamente relacionado a um nível crescente de LA e decrescente de AA, consistente com achados de deficiência da enzima D6D, justificando a administração de GLA para possível manejo das condições (JAMAL; CARMICHAELB, 1990).

2.6.19 Hepatite B

O vírus da hepatite B infecta preferencialmente células hepáticas e pode causar danos locais. A replicação do vírus não é proporcional ao dano hepático, visto que muitos portadores são assintomáticos e, por isso, a resposta imune dos hospedeiros é o fator determinante para o aparecimento de lesões hepatocelulares. A resposta imune frente ao vírus parece ter relação com produção de células T e anticorpos específicos. Acredita-se que o dano hepático possa ser causado pela liberação de TNF, radicais livres, proteases e linfócitos (GANEM; PRINCE, 2004). Estudos com a suplementação de AGPICL sugerem benefícios frente à hepatite B crônica, visto que não apresentam efeitos colaterais importantes, diferente de drogas utilizadas para o tratamento da doença (JENKINS; GREEN; THOMPSON, 1996).

2.6.20 Doença arterial periférica

A doença arterial periférica, sinônimo de doença vascular periférica, é um processo aterosclerótico crônico que causa estreitamento da vasculatura arterial periférica, predominante em membros inferiores (MASCARENHAS; ALBAYATI; SHEARMAN, 2014). Vasculite, síndromes displásicas, condições degenerativas, trombose, tromboembolismo e, principalmente aterosclerose, contribuem para o desenvolvimento desta doença (CONTE; VALE, 2017). Histórico familiar de doença vascular combinado ao hábito de tabagismo, hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade são fatores de risco. Marcadores inflamatórios aumentados, como proteína C reativa, fibrinogênio e homocisteína foram recentemente associados ao progresso da condição (CONTE; VALE, 2017; ROCHA FILHO et al., 2011).

Os indivíduos são assintomáticos, em algumas vezes, e as manifestações clínicas iniciam lentamente, por meio de dores ao caminhar, condição denominada de claudicação intermitente. Se os sintomas não forem tratados, a dor persiste no repouso e ocorre perda de tecido ou gangrena (MASCARENHAS; ALBAYATI; SHEARMAN, 2014). No Reino Unido, a claudicação é causa importante de morbidade e mortalidade em idosos, aumentando os riscos de morte por acidente vascular cerebral (AVC) e relacionadas a problemas no coração (LENG et al., 1998).

A deficiência de ômega-6 afeta negativamente o desenvolvimento de doenças cardíacas. O papel destes compostos frente à doença arterial periférica não está

esclarecido, contudo evidências reforçam que níveis baixos de AGPICL, incluindo GLA, aumentam a ocorrência da doença (LENG et al., 1998).

2.6.21 Função plaquetária

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte mundialmente. A trombose é a patologia subjacente mais comum das 3 principais doenças cardiovasculares: doença cardíaca isquêmica, AVC isquêmico e tromboembolismo venoso. A adesão e agregação plaquetária na lesão vascular são essenciais para formar tampão e cessar sangramentos, processo denominado hemostasia. No entanto, este processo também pode ter consequências patológicas, como a trombose, situação de importância ainda maior em idosos (ADILI; HAWLEY; HOLINSTAT, 2018; VERICEL et al., 1986).

Durante o processo de ativação plaquetária, o AA é convertido em tromboxano A₂, potente agregante plaquetário e vasoconstritor. A modificação da dieta com a ingestão de óleo de peixe demonstrou alterações na composição de fosfolípidios plaquetários, uma vez que substituiu AA por outros AGs. A suplementação com GLA potencialmente aumenta os níveis de DGLA nestes fosfolípidios, diminuindo a quantidade de AA (BARRE; HOLUB, 1992).

O endotélio vascular mantém o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição, trombose, hemostasia e outras respostas inflamatórias, mantendo o funcionamento normal do sistema circulatório. Diante disso, a disfunção endotelial é sugerida como um dos primeiros eventos na patogênese da progressão da doença aterosclerótica (GHOSH et al., 2017). A suplementação de ômega-3 melhora os parâmetros de vasodilatação dependente do endotélio em pacientes com hipercolesterolemia e, com isso, a suplementação combinada de ômega 3 e 6 é avaliada perante a modificação da função endotelial (KHAN et al., 2003).

2.6.22 Deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase

Em 1934, foi reconhecida um tipo de deficiência intelectual associada a níveis elevados de ácido fenilpirúvico nos fluidos corporais, denominada oligofrenia fenilpirúvica, que logo passou a ser chamada fenilcetonúria. Fenilcetonúria foi a primeira deficiência intelectual com explicação química (MITCHELL; TRAKADIS;

SCRIVER, 2011). A deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase resulta em intolerância à ingestão alimentar do aminoácido essencial fenilalanina, visto que não há transformação do aminoácido no organismo. O aminoácido em excesso é tóxico ao cérebro e influencia negativamente no desenvolvimento cognitivo. Crianças não tratadas adequadamente, além da deficiência no desenvolvimento cerebral, podem apresentar microcefalia, epilepsia, deficiência intelectual grave e problemas comportamentais. A excreção excessiva de fenilalanina e seus metabólitos desempenha um odor corporal característico de mofo e doenças de pele (MITCHELL; TRAKADIS; SCRIVER, 2011).

Crianças com deficiência da enzima são tratadas por meio de uma dieta de baixas quantidades de fenilalanina, com fórmulas especiais e alimentos vegetais controlados, mantendo os níveis de ingestão seguros. Devido a alteração na dieta, estudos comprovam que crianças com a deficiência apresentam baixos níveis de AGPICLs circulantes, os quais são importantes para a manutenção das funções cognitivas e visuais. A diminuição de AA e EPA foram associadas a taxa de crescimento diminuída pós-natal, fator não ideal para as crianças com a deficiência. Avaliar a resposta da suplementação dos AGPICLs em crianças, alimentadas com dieta diferenciada, é relevante e pode ter aplicabilidades futuras (AGOSTONI et al., 2001).

2.6.23 Celulite

A celulite é uma condição da pele que afeta 80% de mulheres na fase pós-adolescência (LUEBBERDING; KRUEGER; SADICK, 2015). Esta condição difere da obesidade generalizada, visto que na obesidade os adipócitos sofrem hipertrofia e hiperplasia. A celulite caracteriza-se por adipócitos volumosos metabolicamente estáveis que são limitados às áreas inferiores do corpo, como pélvis, coxas e abdômen (SADICK, 2018). A condição afeta a vida social dos adolescentes e adultos e não acomete exclusivamente indivíduos com sobrepeso, embora o aumento da adiposidade exacerbe a celulite (RAWLINGS, 2006).

A condição é caracterizada por irregularidades da pele associada à vários tipos de alteração do tecido dérmico-hipodérmico, ou seja, alterações no tecido adiposo, conjuntivo, sistema venoso linfático e matriz intersticial (BACCI et al., 2003). Apesar das opiniões divergentes sobre as características clínicas da condição, a

identificação precoce da celulite é importante para o sucesso do tratamento. Ensaio projetado para avaliar o efeito da administração de substância fitoterápicas e AGPICLs foi desenvolvido em 2003 (BACCI et al., 2003).

2.6.24 Problemas renais

Evidências demonstram que a insuficiência renal em estágio terminal é exacerbada pelas anormalidades do metabolismo lipídico. Elevações nas concentrações plasmáticas de lipoproteínas e TGs aumentam os parâmetros associados à insuficiência renal. Os pacientes com insuficiência renal em estágio terminal apresentam pressão arterial elevada, anormalidades aterogênicas e endoteliais e discrepâncias nos níveis plasmáticos AGs (SERI et al., 1993).

2.6.24.1 Deformidade de eritrócitos

A deformidade de eritrócitos afeta também pacientes com insuficiência renal crônica, especialmente em hemodiálise de manutenção. Esta deformação pode ser decorrente do aumento da viscosidade do sangue, diminuição da microcirculação periférica e suprimento insuficiente de oxigênio para os órgãos essenciais. Assim, reduzir as deformidades dos eritrócitos compreende um fator importante para estes indivíduos (IIJIMA et al., 2000). Os AGPICLs podem causar redução das concentrações plasmáticas de lipídios e lipoproteínas, diminuição da pressão arterial, inibição da agregação plaquetária e formação de trombos, podendo auxiliar nos problemas renais (SERI et al., 1993). Além disso, o GLA desempenha papel importante em várias funções da membrana, evitando a deformabilidade e fluidez de células sanguíneas (IIJIMA et al., 2000).

2.6.24.2 Prurido urêmico

O prurido urêmico é um dos sintomas clínicos mais incapacitantes em pacientes com doença renal crônica em estágio terminal que realizam hemodiálise de manutenção. Até 80% dos indivíduos que necessitam do procedimento sofrem ou sofreram, ao menos uma vez, com o prurido urêmico. A pele pruriginosa pode ter o

aspecto normal, exceto pelo sintoma de secura e lesões inflamatórias (YOSHIMOTO-FURUIEA et al., 1999).

As concentrações de AGPICLs anormais no plasma desempenham papel importante nas anormalidades de pele em doença renal de estágio terminal. A deficiência destes lipídios causa sintomas como vermelhidão, descamação e coceira, que se assemelham com os sintomas de pele urêmica. Estudos demonstram que pacientes com prurido urêmico apresentam níveis baixos de AGPICL (YOSHIMOTO-FURUIEA et al., 1999). A suplementação de LA e GLA possivelmente restaura os problemas e alterações das concentrações plasmáticas dos seus metabólitos e a composição cutânea de AGs essenciais (YOSHIMOTO-FURUIEA et al., 1999).

2.6.24.3 Hipoalbuminemia

Pacientes em hemodiálise de manutenção também podem apresentar hipoalbuminemia, ou seja, níveis abaixo do normal de albumina sérica. Esta situação está relacionada ao aumento da taxa de mortalidade na população, principalmente por doenças cardiovasculares. Apesar de décadas de estudos, não houve êxito na melhora dos parâmetros e diminuição da taxa de mortalidade (KALANTAR-ZADEH et al., 2005). Intervenções para melhorar os níveis de albumina sérica estão em evidência para aumentar as taxas de sobrevivência. A hipoalbuminemia nestes pacientes é considerado um fator de diagnóstico para a síndrome do complexo de desnutrição-inflamação, condição comum em indivíduos que realizam o procedimento e preditor de mortalidade. Assim, a suplementação nutricional administrada durante a hemodiálise está sendo defendida por pesquisadores, visto que propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes são essenciais para esta população (KALANTAR-ZADEH et al., 2005).

2.6.25 Urolitíase

Urólitos são concreções que podem se formar em qualquer região do trato urinário, causando sinais no trato urinário inferior se localizados na bexiga e uretra, ou lesão potencialmente aguda ou crônica quando localizados na pelve ou ureter (QUEAU, 2018). A urolitíase é rara em comunidades que consomem peixes e óleo de peixe, destacando a importância do consumo de DHA e EPA. Em paralelo, compostos

inflamatórios produzidos a partir do AA influenciam negativamente na excreção renal de cálcio. Indivíduos com cálculos de oxalato de cálcio possuem concentrações plasmáticas diminuídas de LA e maiores de AA. GLA combinado à EPA diminui a formação de AA, segundo estudos publicados, fornecendo motivação para futuros ensaios de intervenção com esses AGPICLs (RODGERS et al., 2009).

2.6.26 Hipertensão

No Brasil, a Hipertensão Arterial Sistêmica atinge, aproximadamente, 36 milhões de indivíduos adultos, sendo a maior prevalência em mulheres no período da pós-menopausa. Idade, sexo, etnia, hábitos de tabagismo e sedentarismo, obesidade, hábitos alimentares, entre outros fatores podem influenciar no desenvolvimento da hipertensão, a qual aumenta os riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares nos indivíduos (SILVA, et al., 2020). Por esta razão, a suplementação é importante para o manejo de algumas condições, inclusive hipertensão. A produção de eicosanoides vasoativos provindos de ômega 3 e 6 podem atuar na melhora dos parâmetros. A ação vasoativa do GLA foi confirmada em estudos com animais (DEFERNE; LEEDS, 1992; SILVA, et al., 2020).

2.6.27 Dano genético causado por difenilhidantoína

Difenilhidantoína é um potente anticonvulsivante, atualmente conhecido como fenitoína, usado para tratamento e prevenção de convulsões e epilepsia. A medicação tem efeito inibitório altamente seletivo na área motora do cérebro por meio do aumento de neurotransmissores e estabilização da função das membranas celulares do cérebro. Diante deste mecanismo, a medicação evita a secreção anormal e apresenta efeito antiepilético. No tecido cardíaco, a droga inibe o ritmo cardíaco ectópico do átrio e ventrículo, produzindo efeito antiarrítmico (PATOCKA et al., 2020).

A fenitoína apresenta efeitos colaterais graves e sua toxicidade limita o seu uso. Doses excessivas inibem o Sistema Nervoso Central, causando disfunção cerebelar, discinesia e indução de neuropatia periférica. Além disso, pode causar hiperplasia gengival, pseudolinfoma, linfomas malignos, reações alérgicas e tremor nas mãos (PATOCKA et al., 2020). Estudos em animais e humanos, demonstram que a medicação causa danos genéticos, incluindo alterações mutagênicas,

carcinogênicas e teratogênicas. Evidências *in vivo* e *in vitro* afirmam que PGE1, originada dos metabólitos do GLA, protege contra as ações genotóxicas da medicação (PONNALA et al., 2009).

2.6.28 Inibição da perda de peso em quimioterapia

Álcool e nicotina são substâncias associadas ao desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço. A localização dos tumores pode causar náuseas e alterações do paladar, resultando em indivíduos com status de nutrição vulnerável, perda de peso e redução do consumo de alimentos. A incidência de caquexia acomete 80% dos casos graves de câncer, reforçando a necessidade de suplementação (POTTEL et al., 2014).

Diversas tentativas de melhorar o estado nutricional dos indivíduos por meio de suplementos alimentares orais convencionais ou nutrição parenteral não demonstraram resultados positivos. Recentemente, o ômega-3 foi sugerido como importante suplemento anti-inflamatório, podendo ser eficaz na reversão da caquexia. Pesquisas recentes identificaram que componentes específicos do óleo de peixe potencialmente neutralizam a eficácia de certos agentes quimioterápicos, além de resultarem em baixa adesão devido à palatabilidade do suplemento. O óleo de Echium, fonte vegetal, minimiza estes efeitos e pode ser uma alternativa segura e eficaz para evitar a caquexia, visto que possui altas quantidades de ômega 3 e 6 (POTTEL et al., 2014).

2.6.29 Distúrbios de neurodiversidade

2.6.29.1 Dislexia

A dislexia é um espectro de níveis de dificuldade de leitura, escrita e ortografia. Compreende uma dificuldade de aprendizado comum, afetando 6% da população em geral (CULLEN; DARBY; RAHMANI, 2019). Considerada como um desafio à saúde pública, a dislexia afeta prioritariamente crianças, manifestando-se especialmente em ambientes educacionais e, por isso, a maioria dos testes são realizados com esta população (HABIB; GIRAUD, 2013). O AA e DHA são os principais componentes neuronais, apresentando altas concentrações nas membranas. Foram observados

sinais de deficiência dos AGs em 97 crianças com dislexia, visto que aquelas com níveis de AGs mais baixos, apresentavam maior dificuldade de leitura e habilidade geral, justificando a investigação de suplementação com AGPICLs nestes indivíduos (LINDMARK; CLOUGH, 2007).

2.6.29.2 Transtorno do Espectro Autista

Segundo a publicação de 2021 da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil, o Transtorno do Espectro Autista é caracterizado por um transtorno de neurodesenvolvimento manifestado nos primeiros anos de vida por meio de comportamentos característicos, como dificuldades de interação social e comunicação, presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. As manifestações incluem também sintomas variados associados aos principais, como distúrbios psiquiátricos ou neurológicos, dos quais destacam-se Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade, ansiedade, depressão e epilepsia (KODAK; BERGMAN, 2020; LORD et al., 2020).

Fatores genéticos e ambientais influenciam no desenvolvimento do transtorno. Estudos revelam que condições da mãe podem influenciar na pré-disposição, como presença de diabetes gestacional, uso de medicações específicas durante a gravidez, obesidade e diminuição da ingestão de ácido fólico (LORD et al., 2020). Hipóxia neonatal e nascimento pré-maturo também parecem estar relacionados ao desenvolvimento do transtorno (KEIM et al., 2018; LORD et al., 2020).

O processamento sensorial, definido como a forma que o Sistema Nervoso Central gerencia as informações recebidas dos órgãos sensoriais, é um critério chave do Transtorno do Espectro Autista (BOONE et al., 2017; MACHADO et al., 2017). Comparado a crianças nascidas a termo, as pré-maturas apresentam maior risco de desenvolver processamento sensorial atípico, padrão associado a problemas comportamentais e neurodesenvolvimento da criança (BOONE et al., 2017).

Os padrões dietéticos e preferências alimentares também são considerados fatores de influência no desenvolvimento do transtorno. Estudos de revisão demonstram a importância da composição da dieta no controle dos sintomas (GOGOU; KOLIOS, 2017; SIVAMARUTHI et al., 2020). A combinação entre DHA e GLA é estudada para o manejo do transtorno, visto que o DHA é um composto essencial para a função cerebral, sinaptogênese, expressão gênica, fluidez de

membrana, neurogênese, neuroplasticidade e anti-inflamação. Esta última função pode ser aumentada quando associado ao GLA (BOONE et al., 2017). A intervenção precoce é fundamental para o manejo do transtorno e, por isso, podem ser adicionados em fórmulas infantis de bebês pré-maturos (KEIM et al., 2018).

2.6.29.3 Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade

O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade é definido pela Associação Brasileira de Déficit de Atenção como um transtorno neurobiológico, de causas genéticas, manifestado na infância. Os critérios de diagnóstico são publicados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, descritos pela Associação Americana de Psiquiatria e atualizados periodicamente. Este manual define e distingue os subtipos do transtorno: desatento, hiperativo-impulsivo e combinados (THAPAR; COOPER, 2015).

O diagnóstico requer avaliação detalhada dos sintomas atuais e anteriores, assim como histórico familiar, gestacional e de desenvolvimento (POSNER; POLANCZYK; SONUGA-BARKE, 2020). O transtorno afeta 5% das crianças e 2,5% dos adultos globalmente (ROSI et al., 2020). A doença é mais frequente em crianças em idade escolar e mais comum em meninos (BARRAGÁN; BREUER; DÖPFNER, 2014). Os principais sintomas abrangem comportamento generalizado persistente, desatenção, hiperatividade e impulsividade extremos e interferem diretamente nos parâmetros sociais e acadêmicos, podendo persistir até a vida adulta (DUNN; NIGG; SULLIVAN, 2019).

Sede excessiva, micção frequente, pele seca, cabelo seco, caspa, unhas quebradiças e ceratose hiperfolicular podem estar presentes em crianças que apresentam a condição. Em paralelo, os níveis baixos de AGPICL foram relatados em outras doenças como alergia, artrite reumatoide, doença renal em estágio terminal, Síndrome de Sjögren, anorexia nervosa e distúrbios psiquiátricos, justificando a inserção da suplementação dietética com ômega 3 e 6 (STEVENS et al., 2003).

2.6.30 Fibrose cística

A fibrose cística é uma das doenças genéticas mais comuns que encurtam a expectativa de vida dos acometidos, caracterizada por Doença Pulmonar Obstrutiva

Crônica que pode estar associada à outras manifestações clínicas sistêmicas, como má absorção de nutrientes, desnutrição devido à insuficiência pancreática, doença hepática, cirrose e diabetes (PARANJAPE; MOGAYZEL JR, 2014). Em 1938, a expectativa de sobrevivência de diagnosticados com fibrose cística era de 2 anos. Após a implementação de terapias para otimizar a saúde pulmonar e nutricional, foi observado um aumento desta expectativa de sobrevivência para 41 anos, fator correlacionado também ao diagnóstico precoce e melhoria no tratamento de infecções respiratórias e qualidade de vida (PARANJAPE; MOGAYZEL JR, 2014). A doença, na maioria das vezes, comporta-se assintomática em bebês, no entanto, pode ser manifestada com o desenvolvimento de infecções respiratórias e baixo ganho de peso (DE BOECK, 2020). A inflamação crônica desempenha papel importante no sistema pulmonar de pacientes com fibrose cística e evidências apontam uma deficiência importante dos níveis de AGs essenciais no plasma, membranas de células sanguíneas e amostras histológicas. Acredita-se que a normalização das concentrações de AGs pode amenizar os sintomas da inflamação (OLVEIRA et al., 2010).

2.6.31 Função cognitiva

O declínio das atividades física e cognitiva ocorre em indivíduos idosos, considerado fator importante para a qualidade de vida, visto que implica em incapacidade da realização de atividades cotidianas. Os mecanismos associados à redução das atividades compreendem inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção neuroendócrina. AGPICLs e vitaminas são estudados como auxiliares destas condições, uma vez que a modificação na composição de membranas celulares após ingestão de ômega 3 e 6, interfere nas funções cognitivas. A dieta rica nestes lipídios pode também diminuir a inflamação, reduzindo os níveis de AA (STAVRINO et al., 2020).

2.6.32 Síndrome de Sjögren-Larsson

A Síndrome de Sjögren-Larsson é uma doença autossômica recessiva caracterizada por ictiose congênita, desenvolvimento de paraplegia, tetraplegia e retardo mental. A patogênese ocorre por erro inato no metabolismo de lipídios por

meio da deficiência de enzimas. Esta deficiência resulta em problemas na oxidação das cadeias longas dos AGs, depositando lipídios nos tecidos (ARÊDES et al., 2021). A síndrome rara produz exacerbação dos níveis plasmáticos de álcoois graxos. Além disso, as concentrações de AGPICLs estão diminuídas, principalmente os metabólitos dependentes da D6D. A dieta rica em AGs de cadeia média foi associada à redução de sintomas clínicos em pacientes (MAASWINKEI-MOOIJ; BROUWER; RIZZO, 1994).

2.7 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A demanda por qualidade no cuidado à saúde do setor público e privado combinada à importância do uso racional de recursos, amplia a busca de implementação das práticas baseadas em evidências científicas dos profissionais de saúde (SAMPAIO; MANCINI, 2007). A Saúde Baseada em Evidências (SBE) iniciou com a compreensão e uso da literatura publicada para melhora de atendimentos clínicos. Assim, a SBE incorporou e desenvolveu métodos científicos para elaboração de diretrizes de práticas clínicas confiáveis (DJULBEGOVIC; GUYATT, 2017; ESCOFFERY et al., 2018). Atualmente, o objetivo da SBE é contribuir para fundamentar e direcionar decisões relacionadas à saúde (CORDEIRO et al., 2007).

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) é definida como a prática consciente, explícita e criteriosa da evidência para a tomada de decisão, estando em constante avanço e atualização (SACKETT et al., 1996). A eficácia da busca na literatura científica associa-se à procura da evidência mais adequada disponível, visto que alguns estudos não são realizados de maneira correta, sendo necessária uma avaliação cautelosa da validade (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

As conclusões são robustas quando mais de um estudo primário investiga os efeitos de uma intervenção e assim, fornecem evidências que suportam as mesmas conclusões (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Os estudos secundários buscam definições partindo da avaliação dos estudos primários e são classificados como revisões não sistemáticas de literatura, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e artigos de revisão (HOCHMAN et al., 2005).

As intervenções apresentam diferentes desenho de estudos. O ensaio clínico randomizado realiza a alocação randomizada dos participantes incluídos, evitando vieses e real comparação entre os grupos testes. O ensaio clínico não randomizado

pressupõe viés em maior escala do que ensaio clínico randomizado, visto que não realiza a alocação aleatória dos participantes (HOCHMAN et al., 2005). O desenho de estudo *quasi-experimental* testa as consequências causais do tratamento de longos períodos fora do ambiente laboratorial. A distribuição dos grupos é realizada por auto seleção ou julgamento do administrador (COOK, 2014). Relato de caso compreende um estudo descritivo, o qual discorre sobre as questões relevantes de determinado paciente ou um grupo deles. O estudo coorte caracteriza-se pela distribuição da amostra em dois grupos, os quais são avaliados durante um período. Estes dois últimos estão mais sujeitos à viés do que os ensaios clínicos, pois não há um acompanhamento integral dos participantes (HOCHMAN et al., 2005).

2.7.1 Revisão de escopo

Revisões de escopo apresentam uma abordagem cada vez mais popular entre a comunidade científica para mapear pesquisas de SBE (LEVAC; COLQUHOUN; O'BRIEN, 2010; PETERS et al., 2015). As definições da revisão de escopo englobam o mapeamento, processo de resumir evidências transmitindo a amplitude de determinado tema. Esta revisão, geralmente, não avalia a qualidade da evidência, diferindo da revisão sistemática, porém realiza uma interpretação analítica da literatura, processo que não ocorre em revisões narrativas (LEVAC; COLQUHOUN; O'BRIEN, 2010).

A revisão de escopo pode ser empreendida por quatro razões: 1) examinar a extensão, o alcance e a natureza da atividade da pesquisa, que pode não descrever detalhadamente os resultados, porém identifica os campos escassos de entendimento; 2) determinar o valor da realização de revisão sistemática completa, onde este mapeamento identifica a viabilidade da prática; 3) resumir e divulgar resultados da pesquisa, descrevendo em detalhes as evidências específicas da área, resumindo-a; 4) identificar lacunas da literatura existente, concluindo sobre o estado geral da atividade de pesquisa, elencando áreas onde nenhuma pesquisa foi realizada (ARKSEY; O' MALLEY, 2005).

A revisão de escopo é utilizada quando um determinado tema da literatura ainda não foi revisado de forma abrangente ou de natureza extensa, complexa e heterogênea (PETERS et al., 2015). Diante destas definições, as aplicações clínicas

do GLA são heterogêneas e complexas, necessitando de uma revisão de escopo extensa e detalhada sobre as evidências publicadas.

As etapas metodológicas para a realização de uma revisão de escopo foram publicadas primeiramente por Arksey e O'Malley em 2005 e reforçada por Levac e colaboradores em 2010. Estas etapas são:

- a) Identificar questão de pesquisa;
- b) Identificar estudos relevantes;
- c) Selecionar estudos;
- d) Mapear os dados;
- e) Confrontar, resumir e relatar os dados.

3 METODOLOGIA

A etapa de coleta e síntese de dados seguiu as diretrizes do *Joanna Briggs Institute* (JBI), as quais orientam os processos de realização de uma revisão de escopo (TRICCO et al., 2018). O *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR) foi considerado para citar dos dados (PETERS et al., 2015).

3.1 IDENTIFICAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta de pesquisa desta revisão foi estruturada conforme o acrônimo PCC (população, conceito, contexto) (QUADRO 1).

QUADRO 1 – ESTRUTURA DO ACRÔNIMO PCC

População	seres humanos
Conceito	efeitos da suplementação de ácido gama-linolênico, em suas diferentes fontes de obtenção
Contexto	aberto

FONTE: A autora (2022).

3.2 IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES

3.2.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca incluiu estudos primários, inserindo todos os desenhos de estudo. Os termos MeSH aplicados na busca foram: ácido gama-linolênico, óleo de prímula, óleo de borragem e óleo de groselha negra e seus sinônimos combinados ao operador booleano “OR”. Estes termos foram combinados com auxílio do operador booleano “AND” à suplementos alimentares. Os descritores foram adaptados conforme as bases de pesquisas. Estas palavras-chaves deveriam estar citados ao longo do artigo.

As fontes de pesquisa escolhidas foram *PubMed/Medline*, *Scopus* e *Web of Science*. A estratégia de busca nas fontes de pesquisa e a busca manual foram realizadas em 18 de novembro de 2020 e atualizada em 22 de novembro de 2021

(APÊNDICE I). Os estudos resultantes das buscas foram enviados ao gerenciador de referência EndNote®. Por meio dos mecanismos do gerenciador foi realizada a exclusão de duplicatas e, em seguida, os estudos foram enviados ao Microsoft Office Excel® para a seleção.

3.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Estudos realizados em seres humanos, publicados até 22 de novembro de 2021 foram incluídos. Os estudos avaliaram a suplementação oral do GLA ou suas fontes de obtenção, com aplicação futura ou imediata em alguma condição humana. Os estudos foram incluídos independentemente do desfecho, desenho de estudo, qualidade, local e ano de publicação.

Os estudos excluídos foram aqueles que não atenderam especificações citadas na inclusão. Além disso, estudos *in vitro*, publicados em caractere não romano e estudos secundários foram excluídos, assim como estudos que utilizaram o GLA ou suas fontes de obtenção como placebo. Os estudos apresentados em conferência, pontos de vista e literatura cinza não foram incluídos, uma vez que a presente revisão focou na literatura acadêmica.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de seleção dos estudos ocorreu em dois níveis de triagem, sendo a primeira por meio da revisão de títulos e resumos e, a segunda, revisão do texto na íntegra. Ambas foram realizadas por dois pesquisadores independentes (MSF e KDCR) em encontros virtuais. A sintonia dos pesquisadores em relação aos critérios de inclusão e exclusão foi delineada em uma amostra dos estudos, garantindo a robustez da captura de artigos relevantes. Em caso de discordância entre os pesquisadores, um terceiro (CERG) foi acionado para a discussão do artigo.

3.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Após a realização das etapas de triagem, os dados foram extraídos com o auxílio de planilha organizada e desenvolvida para esta finalidade no Microsoft Office Excel®. O formulário da extração dos dados foi discutido e implementado para

garantir que todas as informações relevantes fossem transcritas. Esta etapa também foi realizada de forma independente pelos pesquisadores MSF e KDCR em encontros virtuais. As discrepâncias foram discutidas com o terceiro revisor, CERG.

A planilha de extração de dados incluiu os seguintes elementos:

a) Estudo:

- Revista fonte do artigo;
- Origem de realização;
- Ano de publicação;
- Período de início da realização;
- Desenho do estudo;
- Objetivo.

Os periódicos científicos fonte dos artigos foram avaliadas conforme a área de estudo, segundo *Journal Citation Reports* (JCR). O esquema de classificação da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) foi elaborado pela Fundação CAPES, vinculada ao Ministério da Educação, com o objetivo de facilitar a avaliação e o aprimoramento de profissionais do ensino superior no Brasil. As áreas de estudo são: Ciências Agrárias, Ciências Sociais Aplicada, Ciências Biológicas, Engenharia, Ciências Exatas e da Terra, Ciências da Saúde, Ciências Humanas e Sociais, Literatura Linguística e Artes e Multidisciplinar. As áreas da *Web of Science* estão associadas às áreas CAPES, por meio de planilha disponibilizada no site da base de dados (CLARIVATE, CAPES BRASIL, 2021).

O fator de impacto destes periódicos foi extraído segundo JCR, o qual apresenta um indicador de avaliação de periódicos científicos, calculado anualmente com base na contagem de citações da base bibliográfica *Web of Science*. As informações foram extraídas conforme o ano de publicação do artigo.

b) Participantes e condições:

- Número total;
- Gênero;
- Idade;
- Características e condições de saúde;
- Doença, síndrome ou transtorno avaliado.

c) Características da intervenção:

- Forma farmacêutica;

- Composição;
- Esquema de administração;
- Concentração de GLA;
- Fonte de obtenção de GLA;
- Nome comercial;
- Duração da suplementação.

d) Desfecho:

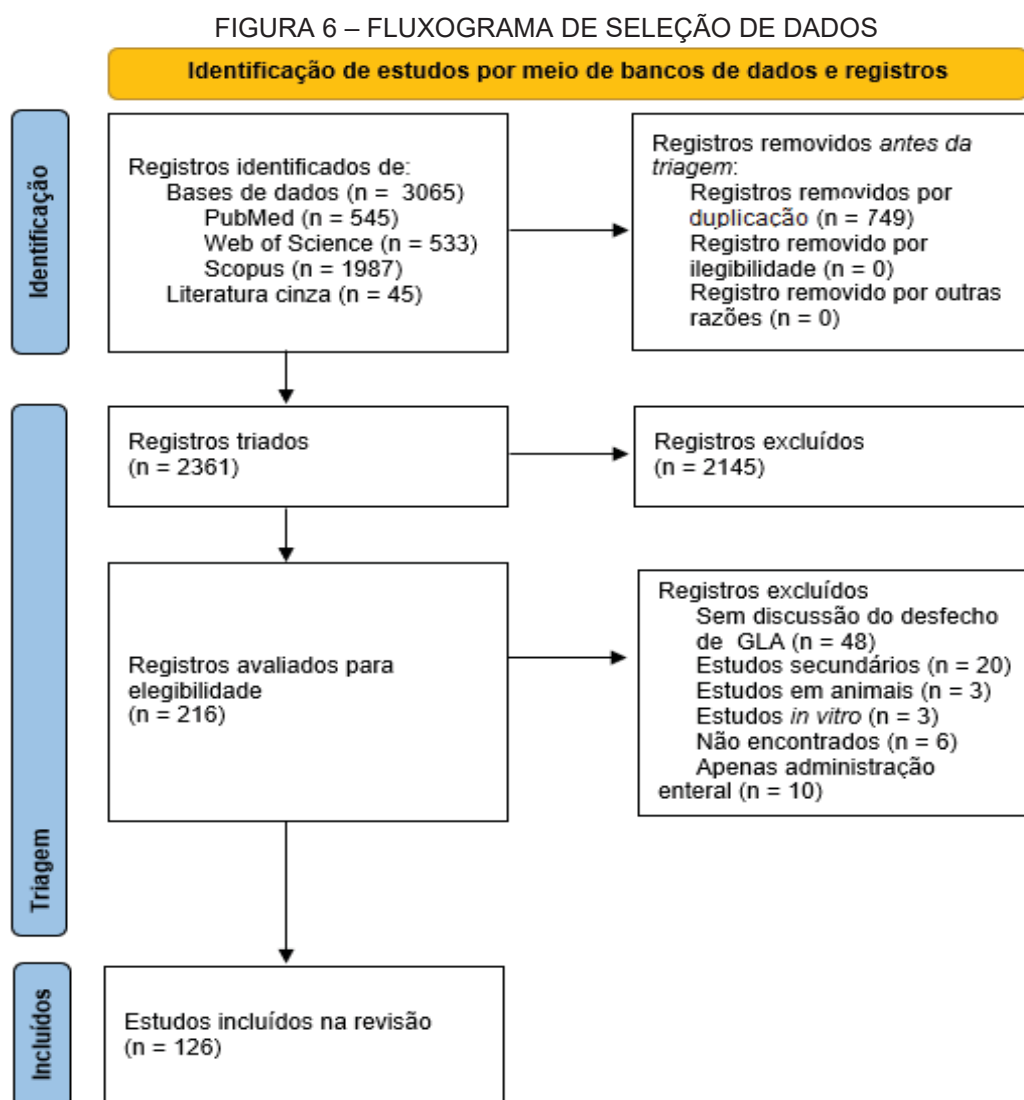
- Parâmetros avaliados;
- Conclusão do autor;
- Efeito da suplementação.

3.5 SUMARIZAÇÃO DOS DADOS

A partir da extração dos dados, foi realizada análise quantitativa e qualitativa dos resultados e, estes foram plotados em gráficos ou organizados em tabelas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as estratégias de busca aplicadas nas bases de dados (APÊNDICE I), foram identificados 3110 estudos na etapa inicial, sendo que 749 eram duplicados e 45 manualmente adicionados. A triagem de títulos e resumos foi realizada com 2361 estudos, selecionando 216 estudos par a etapa posterior, leitura na íntegra. Após o esgotamento dos recursos, não foram encontrados 6 estudos, impossibilitando a inclusão destes na revisão. A leitura na íntegra permitiu a inclusão de 126 artigos, os quais atenderam os critérios de seleção e passaram pela extração dos dados (FIGURA 6). O motivo da exclusão dos artigos lidos na íntegra estão descritos no APÊNDICE II.

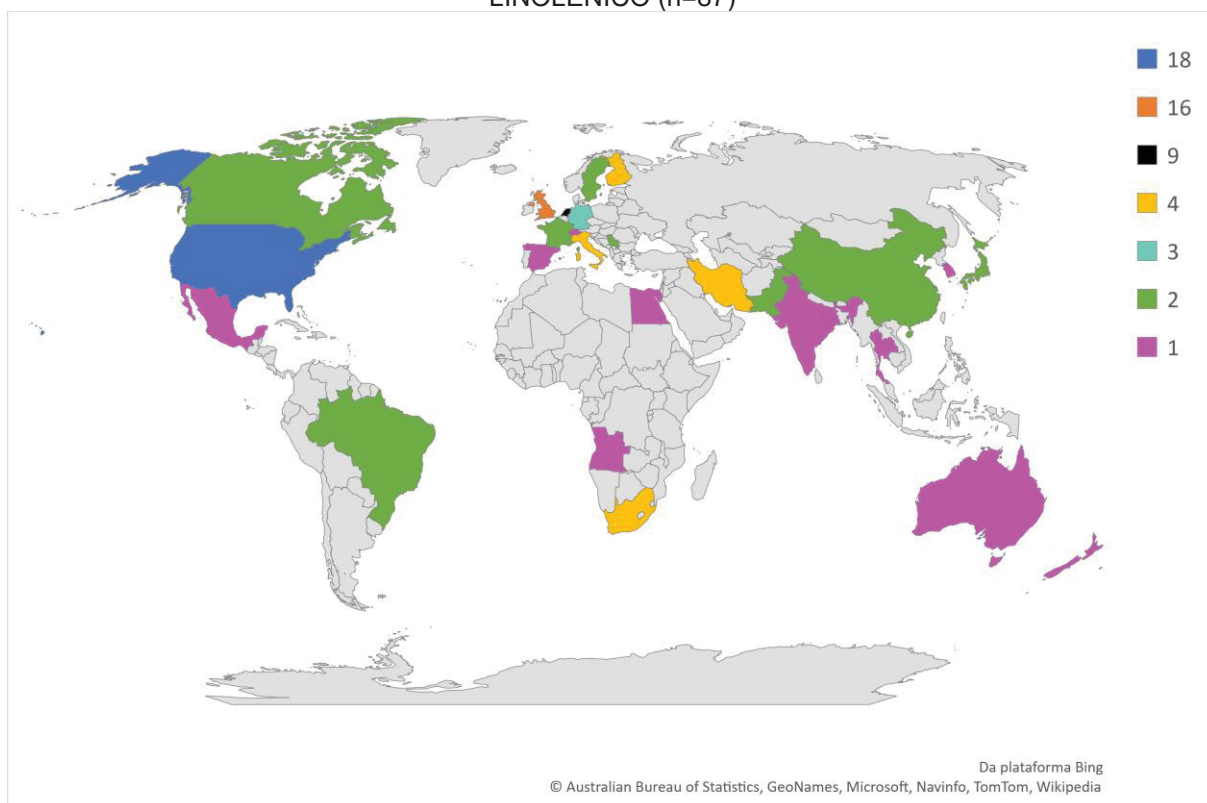


FONTE: A autora (2022).
LEGENDA: n (número de estudos).

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO

Aproximadamente 69% das 126 publicações apontaram a origem da intervenção, sendo citados 27 países. Os demais estudos não definiram local de realização da intervenção, tampouco local do comitê de ética de aprovação da intervenção. Os países que se destacaram foram: Estados Unidos (n=18), Reino Unido (n=16) e Países Baixos (n=9), enquanto 2 estudos foram realizados no Brasil (GRÁFICO 1). Dois estudos foram realizados simultaneamente em dois países.

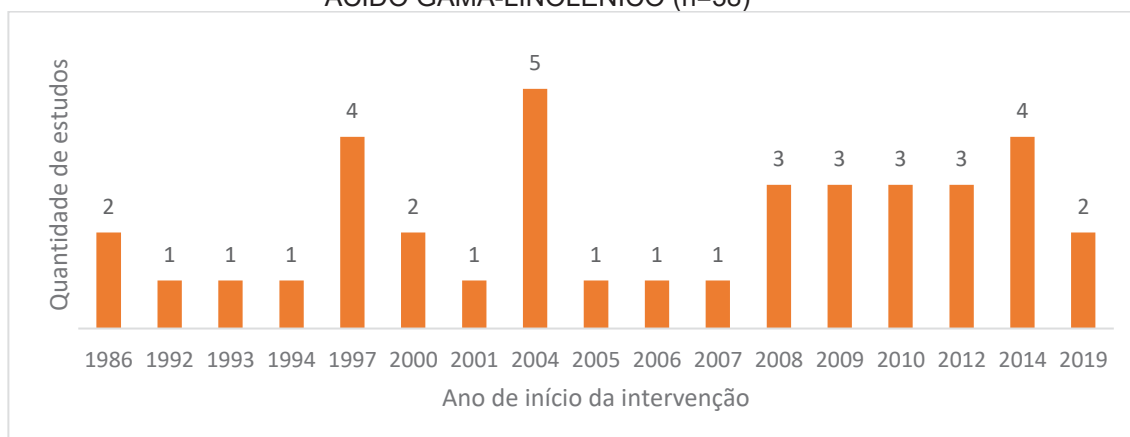
GRÁFICO 1 – ORIGEM DOS ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=87)



FONTE: A autora (2022).
 LEGENDA: n (número de estudos).

O ano de início da realização dos estudos sobre GLA (GRÁFICO 2) foi citado em 38 produções, sendo a maioria realizada em 2004 (n=5), seguido de 1997 e 2014 (n=4). A maior parte dos estudos não citou o período de início das intervenções (n=88), uma vez que poucos destacavam o *link* ou o número de protocolo do ensaio clínico.

GRÁFICO 2 – ANO DE INÍCIO DA REALIZAÇÃO DOS ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=38)

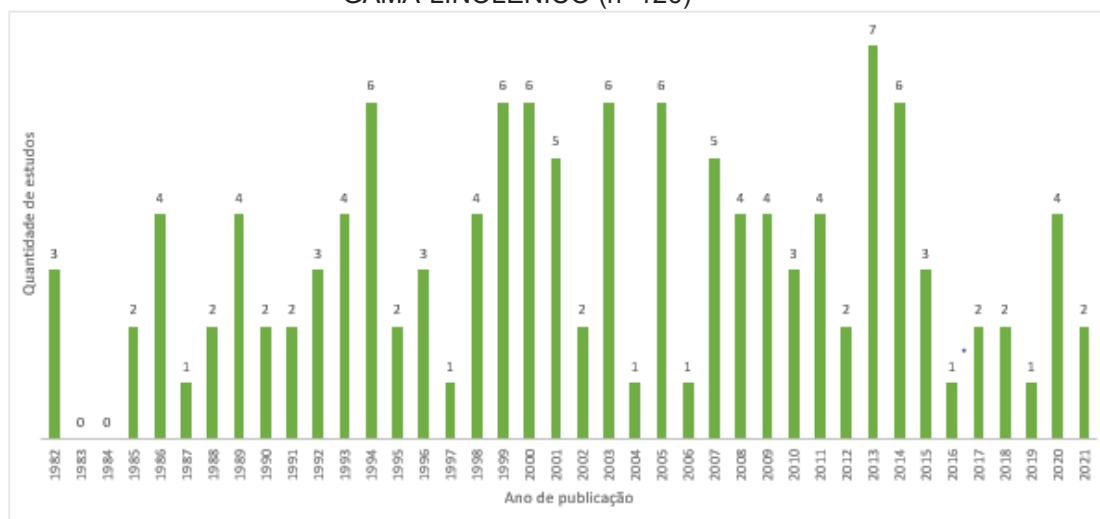


FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: n: (número de estudos).

Os artigos foram publicados entre os anos 1982 a 2021, ressaltando-se os anos 1983 e 1984 quando não foram publicados artigos sobre intervenção de GLA (GRÁFICO 3). Este comportamento contínuo é esperado, visto que o GLA é pesquisado há décadas em relação aos benefícios propostos à saúde humana.

GRÁFICO 3 – ANO DE PUBLICAÇÃO DOS ARTIGOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=126)

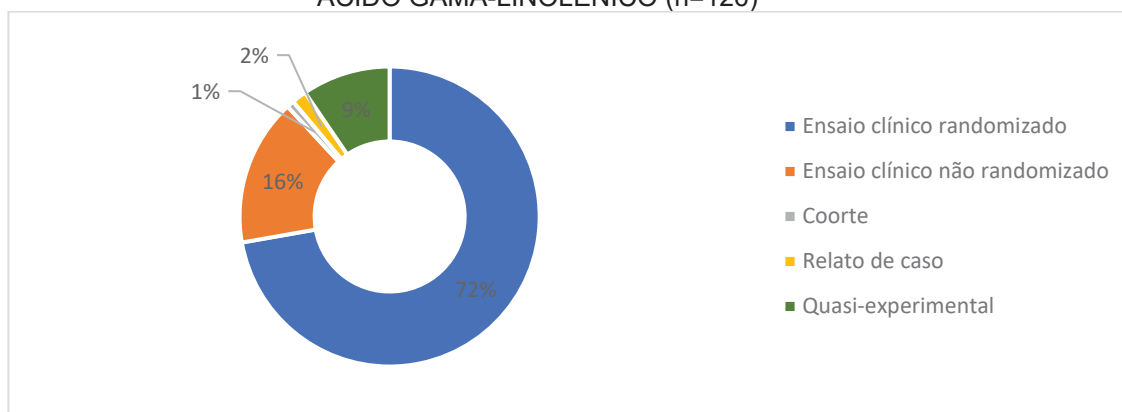


FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: n (número de estudos).

Em relação ao desenho de estudo, foram classificados como ensaio clínico randomizado quando apresentaram a informação de randomização ao longo do texto, enquanto ensaio clínico não randomizado, quando houve um grupo comparador sem randomização e *quasi-experimental* quando o estudo não teve grupo comparador descrito. Estudos de coorte e relato de caso também estiveram presentes nas classificações (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 – FREQUENCIA (%) DOS DESENHOS DE ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=126)



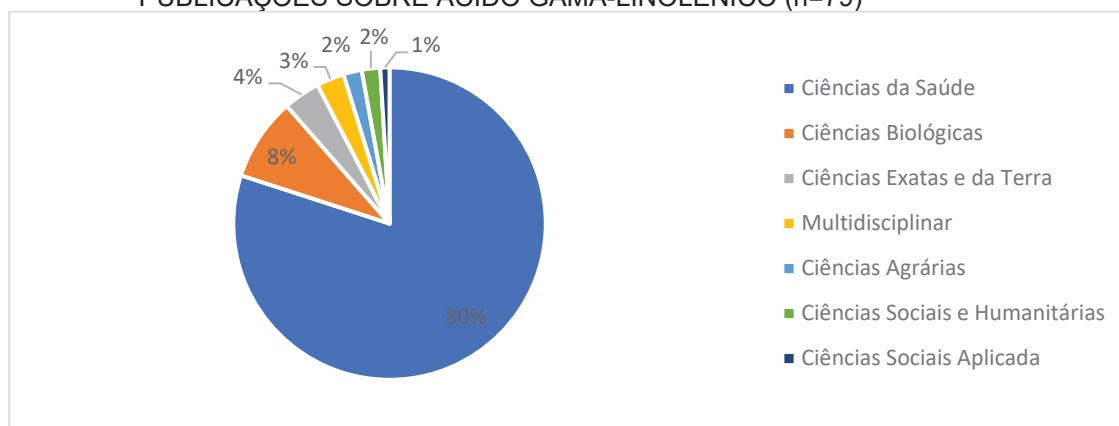
FONTE: A autora (2022).
 LEGENDA: n (número de estudos).

O desenho de estudo identificado na maioria das pesquisas foi o ensaio clínico randomizado (n=91), padrão ouro de intervenção. Os ensaios clínicos não randomizados foram o segundo desenho mais citado nos artigos (n=20), seguido de estudos *quasi*-experimentais, realizado em 12 produções. O relato de caso ocorreu em duas publicações e coorte foi realizado em apenas um estudo.

O esquema de classificação da CAPES foi elaborado pela Fundação CAPES, vinculada ao Ministério da Educação, com o objetivo de facilitar a avaliação e o aprimoramento de profissionais do ensino superior no Brasil. As áreas principais são: Ciências Agrárias, Ciências Sociais Aplicada, Ciências Biológicas, Engenharia, Ciências Exatas e da Terra, Ciências da Saúde, Ciências Humanas e Sociais, Literatura Linguística e Artes e Multidisciplinar.

As áreas da *Web of Science* estão associadas às áreas CAPES, por meio de planilha disponibilizada no site da base de dados (CLARIVATE, CAPES BRASIL, 2021). As áreas dos periódicos científicos foram avaliadas pelo JCR, possibilitando relacioná-las às áreas brasileiras. O JCR, em 1997, iniciou a avaliação dos principais periódicos mundiais, com isso, artigos publicados anteriormente a este ano não foram contemplados nesta análise, bem como periódicos científicos ausentes na plataforma. A avaliação das áreas foi realizada em 79 publicações e 105 categorias foram citadas, visto que estes periódicos podem apresentar mais de uma área de estudo.

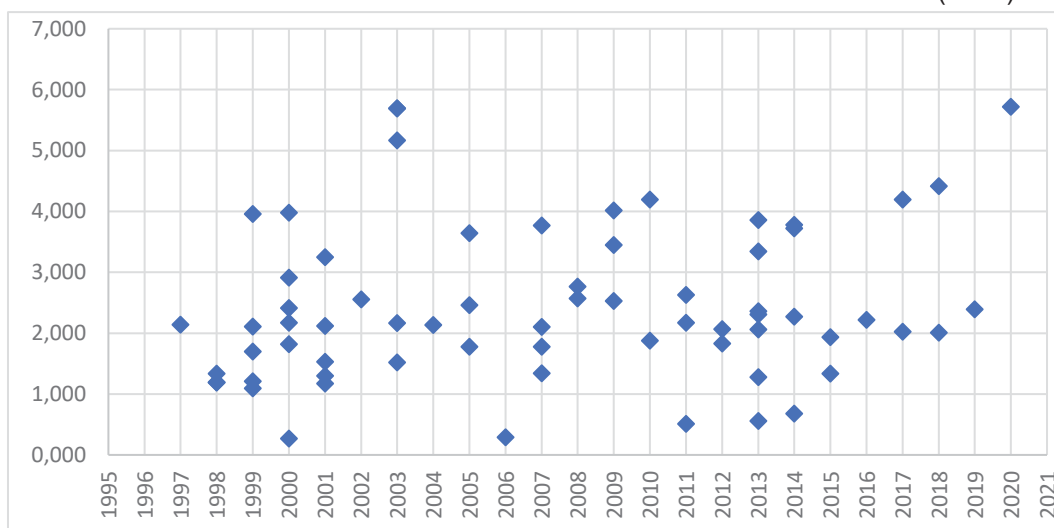
GRÁFICO 5 – ÁREAS DE ESTUDO (%) DOS PERIÓDICOS CIENTÍFICOS FONTE DAS PUBLICAÇÕES SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=79)



FONTE: A autora (2022).
 LEGENDA: n (número de estudos).

O número do fator de impacto da revista foi extraído pelo JCR, segundo o ano de publicação do artigo. O menor fator de impacto foi de 0,269 alcançado pela revista *Archives of Gerontology and Geriatrics* em 2000. O periódico *Nutrients* atingiu 5,719 com artigo publicado em 2020, considerado o maior fator de impacto dentre os artigos (GRÁFICO 7).

GRÁFICO 6 - FATOR DE IMPACTO DOS PERIÓDICOS CIENTÍFICOS FONTE DAS PUBLICAÇÕES SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO JOURNAL CITATION REPORTS (n=67)



FONTE: A autora (2022).
 LEGENDA: n (número de estudos).

4.2 PERFIL DOS PARTICIPANTES E CONTEXTOS ESTUDADOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO

Os estudos selecionados nesta revisão de escopo incluíram 11 179 indivíduos, sendo que 853 não apresentaram definição do gênero. Participantes do gênero feminino eram maioria (n=6964), conforme o esperado, visto que o GLA possui uma atuação reconhecida à saúde da mulher. Mastalgia, pré-eclâmpsia, sintomas de menopausa, síndrome pré-menstrual, câncer de mama e modulação de prostanoídes endometriais estão relacionadas aos hormônios femininos, justificando a seleção exclusiva de mulheres para estes estudos. Assim, estudos com população específica do sexo feminino foram 35, destacando-se o número de produções em mastalgia (n=8) pré-eclâmpsia (n=4) e sintomas da menopausa (n=4) (TABELA 5).

A idade da população apresentou variação, visto que os estudos avaliaram faixas etárias diferentes. A faixa etária infantil foi exclusiva em 15 estudos com contextos específicos, como dermatite atópica, devido a condição estar relacionada ao status da mãe e a exacerbação dos sintomas ocorrer até 5 anos, doenças de neurodiversidade, visto que o diagnóstico, geralmente, é realizado nesta faixa etária, Síndrome de Sjögren-Larsson e modulação de lipídios.

TABELA 5 – CONDIÇÕES DE SAÚDE AVALIADAS NAS INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO JUNTO AO GÊNERO FEMININO (n=35)

Condição	n
Hipertensão	1
Modulação de ácido araquidônico e prostanoídes endometriais	1
Remodelação óssea	1
Função plaquetária	1
Atopia	1
Câncer de mama	1
Dermatite atópica	1
Osteoporose	2
Olho seco	2
Artrite reumatoide	2
Modulação de ácidos graxos e perfil lipídico	3
Síndrome pré-menstrual	3
Sintomas de menopausa	4
Pré-eclâmpsia	4
Mastalgia	8

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: n (número de estudos).

Os estudos sobre suplementação de GLA investigaram 50 doenças, síndromes, transtornos e parâmetros que influenciam o aparecimento de condições (GRÁFICO 8).

4.3 ELEMENTOS DE INTERVENÇÃO DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMALINOLÊNICO

Cápsula destacou-se como a forma farmacêutica escolhida para a maioria das intervenções (n=101), contudo em dois destes estudos as mães foram suplementadas com cápsulas e os bebês com fórmula infantil. Solução foi a segunda forma farmacêutica mais citada (n=12), seguida de sachês (n=3), comprimidos (n=2), emulsões (n=2) e suspensão (n=1). Cinco estudos não citaram a forma farmacêutica de escolha. O uso via oral era critério de inclusão dos estudos, porém 1 deles administrou a suplementação via enteral quando os pacientes não estavam aptos a utilizar a via oral.

A fonte de obtenção do GLA mais citada foi OP, totalizando 46% (n=60) das intervenções, possivelmente relacionado ao pioneirismo de OP na suplementação de GLA, enquanto 23% (n=30) não reportaram a fonte de obtenção. O OB foi a segunda fonte, totalizando 20% (n=26) dos estudos, seguido de OGN 9% (n=12) e óleo de Echium (n=2) e *Mucor circinelloides* (n=1). As fontes vegetais foram combinadas em algumas intervenções de óleos vegetais, totalizando 131 citações. Um ponto interessante a ressaltar, é o uso de OP na totalidade dos estudos que avaliaram pré-eclâmpsia, situação semelhante à mastalgia, em que 7 estudos administração OP e apenas 1 OB, e sintomas da menopausa, onde os 4 estudos utilizaram OP, fator associado ao reconhecimento popular do OP na saúde da mulher.

As administrações não se limitaram ao GLA isolado, uma vez que a suplementação também ocorreu combinada a outros AGs, vitaminas, minerais, fitoterápicos, metabólitos e medicamentos sintéticos. As concentrações do GLA apresentaram variações de 15 a 6000 mg, com média de 872,5 mg. A duração da suplementação mais frequente foi de 24 semanas, variando entre 7 dias e 30 meses. O nome comercial mais citado foi Efamol® (n=24). Segundo o site da marca, o produto dominou a pesquisa científica e o desenvolvimento de suplementos alimentares de AGs essenciais por mais de 40 anos (EFAMOL, 2019).

4.4 MEDIDAS DE DESFECHO DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO

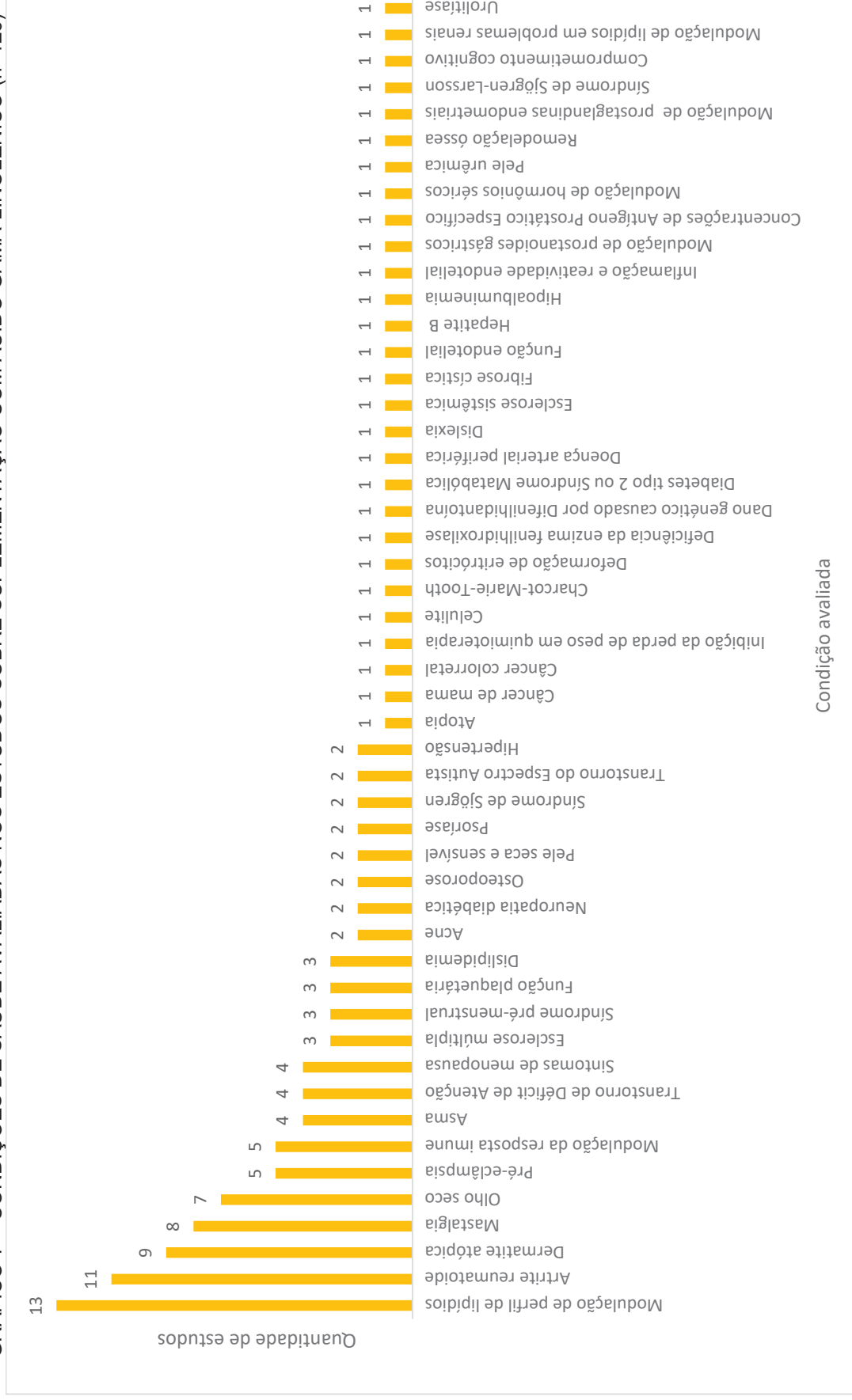
Em relação aos parâmetros avaliados após a suplementação com GLA, aproximadamente 57% deles apresentam avaliação de AGs plasmáticos, perfil lipídico, fosfolipídios plasmáticos ou fosfolipídios de membrana celular, combinados ou isolados. Estes parâmetros eram esperados, visto que a ingestão de AGs modula o perfil lipídico.

A partir da conclusão dos autores, foi possível classificar o efeito como positivo, negativo e nulo de 122 estudos. Desfechos foram classificados como positivos quando ao menos um parâmetro resultou em melhora pós-suplementação, desde que não houvesse piora de parâmetros. Estudos foram categorizados como nulos quando a suplementação não demonstrou melhora ou piora dos parâmetros. Desfechos negativos demonstraram piora de ao menos um parâmetro.

A classificação do efeito não foi possível de ser realizada em quatro estudos: um estudo avaliou a modificação dos níveis de antígeno prostático específico sérico perante a suplementação de GLA, demonstrando resultados de exames falso-positivo após a suplementação; um estudo observou o efeito da modificação de AGs metabólitos de ômega-3 no plasma e membranas de células específicas, impossibilitando a classificação, visto que a alteração esperada será em ômega-6; dois estudos em pacientes com queixa de mastalgia não discutiram os efeitos de OP na conclusão.

O desfecho positivo foi observado em aproximadamente 72% (n=88) dos estudos, indicando melhora nos parâmetros com a suplementação de GLA, destacando-se em (nº de estudos/frequência): modulação de lipídios (13/84,62%); artrite reumatoide (11/81,82%); dermatite atópica (9/77,78%); sintomas de olho seco (7/100%); modulação da resposta imune (5/60%); asma (4/75%); sintomas da menopausa (4/100%); esclerose múltipla (3/100%); síndrome pré-menstrual (3/100%); neuropatia diabética (2/100%); pele seca e sensível (2/100%); acne (2/100%); osteoporose (2/100%); Transtorno do Espectro Autista (2/100%) e hipertensão (2/100%). Mastalgia (n=6), Síndrome de Sjögren (n=2) e psoríase (n=2) apresentaram 50% de resultados positivos. Outros estudos foram classificados como positivos, mas apenas uma produção sobre o contexto foi publicada até o momento.

GRÁFICO 7 – CONDIÇÕES DE SAÚDE AVALIADAS NOS ESTUDOS SOBRE SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO (n=126)



FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: n (número de estudos).

Desfechos nulos ocorreram em aproximadamente 25% (n=31) dos estudos, destacando-se (nº de estudos/frequência): pré-eclâmpsia (5/60%) e Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (4/100%). Os outros estudos com totalidade de desfecho nulo, apresentaram apenas uma publicação até o momento.

Desfechos discrepantes foram encontrados em função plaquetária, apresentando 33% de desfechos positivo, negativo e nulo. O desfecho negativo também foi observado em mais 2 estudos (nº de estudos/frequência): artrite reumatoide (11/9%) e mastalgia (6/17%).

4.5 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO RELACIONADOS ÀS CONDIÇÕES DE SAÚDE

4.5.1 Modulação de lipídios e dislipidemias

Estudos avaliaram o perfil de AGs e a dislipidemia em pacientes saudáveis, com pré-disposição a desenvolverem doenças relacionadas aos níveis de AGs ou melhora de doenças instaladas (TABELA 6). Em ensaio clínico com duração de 8 anos, 98 bebês pré-maturos foram suplementados com DHA e AA e não foram observadas diferenças entre o grupo suplementado e o placebo (ALMAAS et al., 2015). O estudo sobre suplementação de OP concluiu que, combinado ao óleo de peixe, também não foi eficaz na manutenção dos níveis de AA eritrocitários em 55 bebês saudáveis, quando comparados a placebo e leite humano (MAKRIDES et al., 1995). Em contrapartida, a modulação dos lipídios plasmáticos também foi avaliada em 29 bebês saudáveis com baixo peso ao nascer e suplementados com AGPICL, incluindo GLA, em fórmula infantil durante 4 semanas. Após a suplementação, demonstraram níveis plasmáticos de GLA semelhantes aos níveis de bebês alimentados com leite materno. A presença de DGLA nos ésteres de CL também aumentou, assim como AA nos eritrócitos, fator positivo para esta população (WOLTIL et al., 1999).

A suplementação com OB isolado ou combinado ao óleo de peixe (3000mg de GLA/dia) diminuiu a síntese de compostos inflamatórios provindos de AA em indivíduos que receberam a combinação dos óleos (BARHAM et al., 2000). Idosos hospitalizados sem doenças metabólicas ingeriram cápsulas de OP (320mg de GLA/dia) e obtiveram resultados correlacionados com melhora nos parâmetros de

risco cardiovascular, assim como mulheres saudáveis ou com moderadas elevações em triacilgliceróis foram suplementadas com OB, EPA e DHA reduziram parâmetros associados à infarto agudo do miocárdio, quando 2000mg de GLA foram administradas diariamente (HORNYCH et al., 2002; LAIDLAW; HOLUB, 2003). A redução de risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares também foi observado com a suplementação de óleo de oliva em indivíduos com a pré-disposição (GUASCH-FERRÉ et al., 2014).

Indivíduos insulino-dependentes receberam OP em duas doses (90 e 180mg de GLA/dia) e, após 16 semanas, a suplementação foi considerada benéfica para a reversão do metabolismo alterado de AGs e prostaglandinas (ARISAKA; YAMASHIRO, 1991). Mulheres saudáveis ingeriram 365mg/dia de GLA combinado ao óleo de peixe, durante 8 semanas. Comparado ao placebo, além da suplementação ser tolerada e segura, houve aumento de DHA, GLA e DGLA e inalteração no status de AA (GEPPERT et al., 2008). A suplementação com OGN (378mg de GLA/dia) também aumentou os níveis de DGLA e GLA em mulheres saudáveis (TAHVONEN et al., 2005). Os resultados foram os mesmos com suplementação de GLA isolado ou combinado ao controle de dieta em doses alternadas, durante 3 ou 12 semanas (JOHNSON et al., 1997). OP combinado ao óleo de peixe (1590mg/dia) também mostrou efeitos benéficos em índice aterogênico quando administrado em indivíduos com moderada alteração de lipídios e IMC acima do normal (HAGLUND; WALLIN, 1998).

A hipercolesterolemia foi avaliada em 2 estudos e ambos demonstraram efeito positivo após 6 semanas de suplementação com OP combinado à óleo de peixe ou policosanol, extrato de tomate e procianidinas (GUPTA et al., 2012; PIRICH et al., 1999). Os resultados são compatíveis ao encontrado com suplementação de óleo de colza isolado ou combinado ao óleo de linhaça em indivíduos com mesma disfunção lipidêmica (GILLINGHAM et al., 2011). Este resultado é compatível ao encontrado com ômega-3, onde participantes dislipidêmicos receberam terapia com estatina, ômega-3 ou uma combinação de ômega-3 com coenzima Q10, observando-se efeitos benéficos do AGPICL (TÓTH et al., 2017).

Hiperlipidêmicos também foram acompanhados durante 6 semanas. A suplementação com OGN diminuiu os níveis de lipídios sem efeitos adversos importantes (FA-LIN et al., 2010). Os dados são coerentes com meta-análise recentemente publicada, onde OP diminuiu os níveis de TGs e aumentou HDL nesta

população. Apesar disso, esta meta-análise afirma que a suplementação com OP não modifica os níveis de CL total e LDL (KHORSHIDI et al., 2020).

A suplementação com GLA por 16 semanas não modificou os perfis de AGs em homens saudáveis, previamente diagnosticados com baixos níveis de DGLA plasmáticos (ABRAHAM, et al., 1990). Indivíduos com diagnóstico de hipertrigliceridemia foram suplementados com OP (360mg de GLA/dia) e, após 8 semanas, também não houve efeito positivo quando comparado ao óleo de peixe (BOBERG; VESSBY; SELINUS, 1986). Outro estudo teve como objetivo avaliar se a suplementação com OB altera os níveis plasmáticos de derivados do ômega-3 (BROUWER, et al., 1998). A visão do autor é inadequada desde o início, visto que explana que o GLA é um ômega-3, por isso, foi impossível classificar o efeito da suplementação.

4.5.2 Artrite reumatoide e psoríase

Pacientes com artrite reumatoide e psoríase foram avaliados após a suplementação de GLA. A maioria dos indivíduos em artrite reumatoide (86%) eram mulheres, devido ao acometimento maior desta população (TABELA 8). A suplementação com OGN (525mg/dia de GLA) auxiliou a diminuição de doses dos medicamentos AINEs, evitando a progressão ou aparecimento de reações adversas relacionadas às estas drogas. Após 6 semanas de suplementação, os sintomas foram aliviados, mas não curados segundo a citação de Watson e colaboradores (1993). A cura não é uma questão a ser levantada, visto que artrite reumatoide é uma doença autoimune e não apresenta cura até o momento. Pacientes com artrite reumatoide estável receberam 1320mg de GLA/dia, provindo de OB. Como conclusão, os autores identificaram melhora dos sintomas e confirmaram que a suplementação pode ser ferramenta para diminuir doses de AINEs (KUMAR et al., 2008). Semelhante a esses resultados, o óleo de fígado de bacalhau (10g/dia) foi considerado agente poupador do uso de AINEs em pacientes acometidos, após 9 meses de suplementação (GALARRAGA et al., 2008). OGN foi citado como seguro e eficaz, porém quando administrado em 15 cápsulas diárias (2893mg de GLA/dia), sugere-se que cápsulas menores e mais concentradas poderiam aumentar a adesão desta intervenção e melhorar os desfechos (LEVENTHAL; BOYCE; ZURIER, 1993). Os mesmos autores administraram OB (1400mg de GLA/dia) em pacientes por 24 semanas, apresentando

desfecho positivo (LEVENTHAL; BOYCE; ZURIER, 1994). A coadministração de 234mg/dia de GLA e óleo de peixe resultou também em redução da agregação plaquetária em pacientes com artrite reumatoide, após 12 semanas (TOMIC-SMILJANIC et al., 2019).

Óleo de peixe isolado ou combinado à OP (234mg de GLA/dia) resultou na incorporação de AGPICL precursores de eicosanoides anti-inflamatórios (VESELINOVIC et al., 2017). Apesar de resultados positivos com a suplementação de OP (540mg/dia de GLA) por 24 semanas, uma produção identificou ações relevantes do óleo de oliva, usado como placebo (BRZESKI, et al., 1991). Este último resultado é similar ao encontrado com ingestão de ômega-3, onde a combinação deste AGPICL ao óleo de oliva demonstrou resultados positivos (BERBERT et al., 2005). Pacientes com artrite reumatoide e sinovite ativa receberam 2800mg/dia de GLA, provindos de OB e, quando comparados ao placebo, mostrou-se eficaz, seguro e bem tolerado para a doença ativa (ZURIER et al., 1996). Artrite reumatoide e psoriática foram avaliadas perante suplementação de GLA e ômega-3 (1800 e 3000mg/dia de GLA). As concentrações dos AGPICLs aumentaram proporcionalmente nos tecidos analisados, indicando alta adesão e biodisponibilidade dos compostos (DAWCZYNSKI et al., 2011). A medicina alternativa e complementar foi avaliada em revisão sistemática frente aos sintomas de artrite reumatoide, incluindo GLA, concluindo que há limitações nas evidências para comprovar o manejo dos sintomas da doença (MACFARLANE et al., 2011).

O efeito nulo foi observado após a suplementação com AGPICLs combinados à vitaminas, minerais, coenzima Q10, flavonoides, carotenoides e colina (500mg/dia de GLA), pois não modificaram aspectos clínicos quando comparados ao placebo (REMANS et al., 2004). Efeito negativo foi constatado devido às alterações indesejáveis nos AGs séricos após a suplementação por 12 semanas com OP (JANTTI et al., 1989).

A psoríase em placa estável foi avaliada frente à LA, GLA, EPA, DHA e selênio (960mg de GLA/dia) durante 4 meses, concluindo que a combinação dos compostos pode ser útil no tratamento de psoríase (KRAGBALLE, 1989). Contrapondo estes achados, desfechos nulos foram encontrados mediante intervenção de OP isolado ou combinado ao óleo de peixe durante 24 semanas. A concentração de GLA fornecida não foi declarada (OLIWIEK, et al., 1989). A distorção nos resultados de psoríase demonstra a necessidade de maiores ensaios clínicos neste contexto.

4.5.3 Condições atópicas

A asma também foi avaliada frente à suplementação de GLA, assim como dermatite atópica em indivíduos adultos, crianças, grávidas e seus filhos (TABELA 8). Segundo meta-análise publicada em 2018, a dieta maternal durante a gestação está associada aos riscos de desenvolvimento de doenças autoimunes e dermatite atópica, assim como sensibilização alérgica (GARCIA-LARSEN et al., 2018). Sabe-se que os níveis de AGPICL, principalmente AA, estão diminuídos em mães atópicas, porém a suplementação com GLA (230 ou 460mg/dia) na dieta materna não resultou em melhora dos níveis plasmáticos (THIJS et al., 2000). Em contrapartida, os estudos de 2010 e 2013 com mães e bebês demonstraram desfechos positivos após a suplementação com OGN (390 e 130mg de GLA, respectivamente) até os bebês completarem 2 anos. O resultado demonstrou alterações nas citocinas do leite materno e redução da prevalência da doença em crianças até 1 ano (LINNAMAA et al., 2010; 2013).

Adultos e crianças foram suplementados com OP diariamente e as doses mais altas, 360mg e 540mg em adultos e 180mg em crianças, foram eficazes na melhora clínica (WRIGHT, 1982, 1985). Pele seca e escamosa relacionadas a dermatite atópica também demonstraram melhora após 2 semanas de suplementação com 160mg de GLA (YOON; LEE; LEE, 2002). Alívio da severidade da dermatite atópica na infância tardia ocorreu com doses diárias de 103mg de GLA, óleo de peixe, maltodextrina, ácido sílico e OB (VAN GOOL et al., 2003). GLA e DGLA plasmáticos aumentaram após 12 semanas de uso de OP por indivíduos com dermatite atópica, promovendo 320 e 480mg de GLA/dia (SIMON et al., 2014). A suplementação de óleo de cânhamo alterou o perfil lipídico de AGs plasmáticos e melhorou os sintomas clínicos da dermatite atópica. Assim como os estudos com GLA, os resultados foram associados ao equilíbrio dos níveis de AGPICLs circulantes (CALLAWAY et al., 2005).

Por outro lado, estudos avaliaram a suplementação de GLA frente à dermatite atópica e não observaram modificação nos níveis de AGs, tampouco melhora clínica dos acometidos em doses não informadas de GLA (HENZ et al., 1999; MANKU et al., 1982). Estes resultados estão coerentes à revisão sistemática, a qual afirmara que não há evidências convincentes de benefícios dos suplementos alimentares na dermatite atópica, sendo que não deve haver recomendação ao público (BATH-HEXTALL et al., 2012). Outra revisão avaliou OP e OB, confirmando que a ação

destes AGPICLs não apresenta resultados impactantes no manejo da doença (BAMFORD et al., 2013).

O uso de OP e óleo de peixe por 30 semanas não foi suficiente para melhorar os parâmetros da asma (STENIUS-AARNIALA et al., 1988). Este resultado é semelhante ao encontrado em 2009 durante a realização de um estudo sistemático sobre doenças alérgicas e sensibilizações (ANANDAN et al., 2009). Além disso, uma revisão sistemática demonstra que há pouca evidência para recomendar o uso de ômega-3 na melhora dos sintomas de asma, porém não há desfechos negativos com a suplementação (THIEN, et al., 2000). Contudo, indivíduos com asma leve foram suplementados com 1600mg de GLA, provindos de óleo de Echium e OB, por 6 semanas e quando comparados ao placebo, a combinação dos óleos melhorou as concentrações de ômega 3 e 6 circulantes (ARM et al., 2013). As condições asmáticas também foram melhoradas com a intervenção diária de alimento médico com GLA (750 e 1130mg), EPA ou OB (750mg de GLA) em pacientes com asma moderada e severa (SURETTE; STULL; LINDEMANN, 2008). Pacientes com asma leve e moderada (9 com uma cópia do alelo variante C no gene LTC4S promotor) receberam 1600mg de GLA provindos dos mesmos óleos, durante 6 semanas. A combinação melhorou a obstrução de fluxo de ar em asmáticos que carregam o alelo variante, indicando que a suplementação pode ser personalizada (KAZANI et al., 2014).

4.5.4 Síndrome pré-menstrual

Os sintomas de síndrome pré-menstrual, principalmente mastalgia, foram avaliados após a suplementação com GLA e suas fontes vegetais (TABELA 9). A partir da administração de OP, mulheres orientais com queixas de mastalgia ingeriram 240mg de GLA diariamente, resultando em autoavaliação positiva. Os autores recomendam o uso de OP como primeira linha de tratamento nesta população (CHEUNG, 1999). Mulheres com mastalgia moderada ou severa foram suplementadas com OP e quando comparado ao Danazol, medicamento utilizado para manejo da mastalgia, a suplementação controlou a dor e não demonstrou efeitos adversos (PARVEEN et al., 2007). Mulheres saudáveis com alterações fibrocísticas da mama e mastalgia cíclica receberam OB, iodo e selênio (1000mg de GLA) durante 3 meses. A nodularidade diminuiu, assim como a ingestão de analgésicos (MANSEL

et al., 2018). Gotas de camomila foram administradas em mulheres com mastalgia e, assim como nestes estudos, o extrato vegetal se mostrou efetivo no controle das dores (SAGHAFI et al., 2017).

As diretrizes atuais para o manejo da mastalgia incluem o tratamento de primeira linha como suporte físico, uso de analgésico e AINEs de uso tópico e oral, redução de terapia hormonal, abstinência de cafeína e suplementação de OP. Este último foi avaliado em revisão sistemática e meta-análise publicada recentemente e constatou-se que OP foi um tratamento seguro e eficaz, porém os resultados foram semelhantes ao placebo, vitamina E, AINEs tópicos e Danazol (AHMAD et al., 2021). Outra revisão, publicada em 2019, defendeu o uso de OP como potencial produto terapêutico frente à mastalgia e síndrome pré-menstrual (MAHBOUBI, 2019).

Em contrapartida, uma revisão sistemática determinou que o uso de GLA e OP no manejo da mastalgia não resultaram em desfechos positivos e apesar de prescrita, a suplementação não é eficaz (KATARIA et al., 2014). Paralelo a esta revisão, OP e óleo de peixe não tiveram benefício quando comparados ao placebo em mulheres com mastalgia cíclica ou não cíclica (288mg de GLA/dia). A administração de 320mg de GLA diariamente, provindo de OP, em mulheres na pré-menopausa com mastalgia foi ineficaz, apesar de ser seguro (GOYAL; MANSEL, 2005). Ademais, uma publicação de 2012 ressaltou o abandono ao tratamento de mulheres suplementadas com OP quando comparados à administração de Centchroman, o qual mostrou-se superior ao óleo vegetal no controle das dores (SHARMA et al., 2012). Dois estudos avaliaram novos tratamentos para a mastalgia e utilizam OP como grupo comparador, porém seus efeitos não foram discutidos na conclusão dos autores (QURESHI; SULTAN, 2005; SAIED; KAMEL; DESSOUKI, 2007).

A aplicação de GLA na síndrome pré-menstrual obteve 100% de eficácia nos estudos elencados nesta revisão. Mulheres com queixa da síndrome foram recrutadas para a ingestão de OP, com concentração de GLA não declarada. Após 3 meses, o impacto do óleo vegetal foi superior ao placebo (SAKI et al., 2015). O GLA foi administrado em doses de 180mg/dia durante a fase lútea da mulher. Os sintomas gerais foram melhorados e o autor defende o uso do AGPICL no manejo da síndrome (WATANABE et al., 2005). LA, ácido oleico e GLA (210 ou 420mg/dia) foram eficazes nos sintomas, observando uma melhora proporcional à dose utilizada, durante 6 meses (ROCHA FILHO et al., 2011). Estes resultados são coerentes aos achados de suplementação de ômega-3 (1g de óleo de peixe/dia), o qual reduziu sintomas da

síndrome pré-menstrual e melhorou a qualidade de vida das mulheres (BEHBOUDI-GANDEVANI; HARIRI; MOGHADDAM, 2017).

4.5.5 Secura ocular

Aproximadamente 90% dos participantes dos estudos de secura ocular eram mulheres, visto que esta população sofre com os sintomas em maior escala (TABELA 10). LA e GLA (30mg/dia) foram comparados ao placebo e, combinados a um substituto lacrimal, reduziram a inflamação ocular e melhoraram os sintomas (BARABINO et al., 2003). AGPICLs (82mg de GLA/dia) foram administradas por 24 semanas e a vantagem terapêutica foi observada em dois estudos, sendo um deles estudo piloto, confirmando a ação dos lipídios como ferramentas de interesse para o manejo da secura ocular (CREUZOT et al., 2006, 2011). Mulheres com secura ocular associadas ao uso de lente de contato foram beneficiadas após uso de OP (300mg de GLA/dia) por 24 semanas (KOKKE; MORRIS; LAWRENSEN, 2008). A suplementação com 240mg de GLA, combinado à óleo de peixe e vitaminas, também possibilitou a diminuição da irritação local e preveniu inflamações da superfície ocular e epitelial da córnea (SHEPPARD et al., 2013). Óleo de peixe, OB, minerais e vitaminas foram comparados ao placebo no manejo da síndrome do olho seco. Os participantes apresentaram melhora no marcador de inflamação conjuntival (BRIGNOLE-BAUDOUIN et al., 2011). Em ensaio clínico de voluntários com disfunção da glândula meibomiana, a higiene das pálpebras e a ingestão de LA e 15mg/dia de GLA exerceram melhora dos sintomas locais e redução da inflamação da margem ocular (PINNA; PICCININI; CARTA, 2007). Da mesma maneira, óleos ricos em ômega-3 demonstram eficácia no manejo das doenças de olho seco (DOWNIE; LINDSLEY; AKPEK, 2019).

4.5.6 Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia foi uma das condições também avaliadas após a suplementação de GLA (TABELA 11). A suplementação em grávidas saudáveis com OP (37mg de GLA/dia) e óleo de peixe foi comparada à suplementação com óxido de magnésio e placebo. Pacientes que receberam óxido de magnésio tiveram menos incidência de hipertensão, aquelas que ingeriram AGPICL não apresentaram pré-

eclâmpsia e demonstraram menor taxa de edema, ademais, no grupo placebo foram registrados 3 caso de eclâmpsia (D'ALMEIDA et al., 2015). Após indução da pressão arterial por angiotensina II em mulheres previamente suplementadas com OP (32mg de GLA), os autores identificaram diminuição da resposta pressora à angiotensina II e associaram ao uso do suplemento, enquanto outra publicação dos mesmo autores, em mesmas condições de intervenção, constatou a inalteração da pressão arterial (PIPKIN; MORRISON; O'BRIEN, 1986). Grávidas hospitalizadas com pressão arterial acima do normal e, em alguns casos, proteinúria, receberam 450mg de GLA provindos de OP ao dia e, ao comparar ao placebo e fontes de ômega-3, a suplementação não afetou a excreção de proteína urinária e sinais de pré-eclâmpsia, demonstrando desfecho nulo (LAIVUORI et al., 1993). Além disso, primigestas hipertensas receberam OP por 2 ou mais semanas e não apresentaram mudanças nos desfechos clínicos (MOODLEY; NORMAN, 1989).

4.5.7 Modulação da resposta imune, inflamação e reatividade endotelial

A modulação da resposta imune, inflamação e reatividade endotelial foram observados frente à suplementação de GLA (TABELA 12). Indivíduos saudáveis receberam OB ou OGN diariamente (480, 780 ou 1500mg de GLA) durante 6 semanas, resultando em inibição da produção de leucotrienos na dose de 1500mg (ZIBOH; FLETCHER, 1992). Indivíduos saudáveis foram suplementados com 73mg de GLA, DHA e EPA, comparados ao óleo de oliva e AA, apresentando efeito positivo modulador na resposta imune (SCHUBERT et al. 2007). Administrados em voluntários saudáveis, curcumin, ômega-3, astaxantina, GLA, tocotrienóis, hidroxitirosol, vitamina D3 e potássio mostraram possível benefício na aplicação de manejo de inflamação e reatividade endotelial e reduziram marcadores inflamatórios, aumentando EPA plasmáticos (BIRUDARAJU et al., 2020). Outro resultado positivo foi observado em idosos saudáveis ao comparar 700mg de GLA/dia com placebo, ALA, AA, DHA e óleo de peixe, diminuindo a proliferação de linfócitos (THIES et al., 2001b). Em mesmas condições de intervenção, GLA, AA e DHA não influenciaram a circulação de moléculas de adesão, ativação endotelial e monócitos, demonstrando resultado nulo (THIES et al., 2001a). A ingestão de OGN (675mg de GLA/dia) também não afetou a resposta imune de idosos saudáveis (WU et al., 1999).

4.5.8 Distúrbios de neurodiversidade

As ações da suplementação frente aos distúrbios de neurodiversidade incluíram 3 condições: Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (n=4) Transtorno do Espectro Autista (n=2) e dislexia (n=1) (TABELA 13). Compostos ômega-3 foram avaliados em estudos frente aos comportamentos de déficit de atenção com hiperatividade, mostrando a melhora dos participantes (KEAN et al., 2016; MILTE et al., 2012). Em contradição, crianças com o diagnóstico foram acompanhadas durante 4 meses mediante suplementação de AGPICKL (96mg de GLA/dia) ou placebo, resultando em aumento dos metabólitos em ambos os tratamentos, porém não foram encontrados achados benéficos (STEVENS et al., 2003). OP tampouco foi eficaz quando forneceu diariamente 270mg de GLA em crianças durante 30 dias (AMAN; MITCHELL, 1987). Combinado à D-anfetamina de liberação controlada, medicação padrão para o tratamento do transtorno, 320mg de GLA administradas diariamente durante 3 meses também não demonstraram efeito benéfico (ARNOLD et al., 1989). AGPICKL (60mg de GLA/dia) combinado ao mesmo medicamento não demonstrou diferenças após 12 meses de tratamento, além dos desfechos serem ligeiramente menos eficazes quando combinados medicamento e AGs (BARRAGÁN; BREUER; DÖPFNER, 2014). Os resultados são diferentes dos encontrados em uma revisão sistemática publicada em 2014, a qual concluiu que dietas de eliminação e suplementação com óleo de peixe são intervenções promissoras para o manejo de sintomas do transtorno. No entanto, a revisão conclui que os estudos sobre os tratamentos apresentam deficiências de metodologia e necessitam de investigações completas para futuras recomendações (RYTTER et al., 2015).

Dois estudos da suplementação de GLA frente a Transtorno do Espectro Autista avaliaram bebês pré-maturos durante 3 meses sob mesmas condições: 83mg de GLA/dia, provindos de OB, combinado ao óleo de peixe. Os resultados, comparados ao placebo, demonstraram melhora no processo sensorial e melhoras clínicas nos sintomas (BOONE et al., 2017; KEIM et al., 2018). Crianças com dislexia receberam OP (96mg de GLA/dia) e óleo de peixe durante 5 meses. A suplementação forneceu benefício claro e positivo nas variáveis da condição (LINDMARK; CLOUGH, 2007). Produções que avaliam óleos vegetais frente a dislexia são escassas na literatura.

4.5.9 Menopausa

A suplementação de GLA também foi estudada em condições associadas à menopausa (TABELA 14). As condições de pele, como rugas e linhas de expressão, são exacerbadas no período pós-menopausa e, diante disso, mulheres com as condições ingeriram cápsula de *Glycine max*, *Actae racemosa*, *Vitex agnus-castus* e OP (50mg de GLA/dia) por 12 semanas. Comparado ao placebo, a suplementação melhorou condições de pele, como escamação e densidade das rugas e indicou melhora no estresse oxidativo (TUMSUTTI et al., 2021). Os sintomas da pós-menopausa também foram avaliados sob mesmas condições e a intervenção foi considerada como alternativa eficaz (RATTANANTIKUL; MAIPRASERT; SUGKRAROEK, 2020). Além disso, duas doses (44 e 88mg/dia) de GLA combinadas à isoflavona foram administradas em pacientes com queixas de ondas de calor no período de pós-menopausa, sugerindo efeitos benéficos após 24 semanas, porém a dose mais alta não resulta em melhores resultados (HIDALGO et al., 2009). A intervenção por 6 semanas de doses não declaradas de GLA foi capaz de controlar as ondas de calor e diminuir a intensidade dos sintomas, melhorando a atividade social e sexual das mulheres (FARZANEH; FATEHI, 2013). Os resultados de eficácia em 100% dos estudos de sintomas de menopausa assemelha-se a outros estudos de revisão (GHAZANFARPOUR et al., 2016; MAHBOUBI, 2019).

4.5.10 Esclerose múltipla

Parâmetros de pacientes acometidos de esclerose múltipla remitente-recorrente foram avaliados após suplementações e os sintomas apresentaram melhora nos 3 estudos realizados, porém o GLA não foi observado de forma isolada em nenhum dos estudos (TABELA 15). Intervenção com vitaminas, AGPICLs e lipídios monossaturados reduziu as taxas de recaída da doença e o risco de progressão após um período de 3 meses (2000mg de GLA/dia) (PANTZARIS et al., 2013). A dieta de natureza quente, frequentemente utilizada em alguns países do Oriente Médio, combinada à óleos vegetais, inclusive OP, diminuiu o risco de desenvolvimento da doença, apresentando papel anti-inflamatório importante e propriedades profiláticas (REZAPOUR-FIROUZI et al., 2013, 2015). Coerente aos resultados, a suplementação

com óleo de peixe (4g/dia) foi associada à modulação positiva de citocinas em pacientes com esclerose múltipla (RAMIREZ-RAMIREZ et al., 2013).

4.5.11 Função plaquetária

Alterações em plaquetas foram observadas em estudos de suplementação de GLA, porém os resultados foram discrepantes (TABELA 16). Em um primeiro estudo, a função plaquetária de idosos hospitalizados não foi afetada com a suplementação de GLA à 1000mg diariamente, por 2 meses (VERICEL et al., 1986). O desfecho negativo foi observado em relato de caso de uma mulher afro-americana, a qual ingeria OP e OGN com frequência antes de realizar histerectomia. A função plaquetária sofreu impacto negativo e os resultados foram associados ao uso da suplementação, possivelmente contribuindo para o processo de trombocitopenia grave após a intervenção cirúrgica (WANG; JIANG; BATRA, 2020). Em contrapartida, voluntários saudáveis suplementados com OB tiveram impacto positivo na composição de fosfolipídios de membranas plaquetárias após 42 dias de tratamento (5230mg de GLA/dia) e o aumento de DGLA não promoveu aumento de AA (BARRE; HOLUB, 1992). Os óleos de fígado de bacalhau e milho foram administrados em indivíduos saudáveis por 6 semanas. As principais frações de fosfolipídios plaquetários também foram positivamente alteradas, principalmente pelo óleo de bacalhau (BROX et al., 1981). Os resultados em discrepância necessitam de maiores avaliações, visto que há escassez de evidências de concentração de GLA.

4.5.12 Pele seca e sensível

A pele seca e sensível foi avaliada em 4 estudos, onde 2 estavam associados ao tratamento da acne (TABELA 17). Idosos com sinais de pele seca e sensível foram acompanhados durante 2 meses administrando diariamente 360 e 720mg de GLA, resultando em melhora das funções de barreira de pele (BROSCHÉ; PLATT, 2000). Mulheres com mesmas condições receberam OB (475mg de GLA/dia) por 12 semanas e, comparado ao óleo de linhaça e placebo, as propriedades da pele foram moduladas positivamente (DE SPIRT et al., 2009). A aplicação do GLA em parâmetros da pele é importante, visto que os estudos de dermatite atópica também avaliaram estes parâmetros e apresentaram resultados positivos.

Sintomas de pele seca correspondem a um efeito adverso importante da isotretinoína, medicamento utilizado para melhora das lesões de acne. O GLA combinado às vitaminas C e E, coenzima Q10, betacaroteno e *Vitis vinífera* aumentou a adesão ao tratamento medicamentoso, sem reduzir eficácia do mesmo. A publicação defende que a melhora da adesão ocorre devido à ação hidratante e antioxidante dos compostos (FABBROCINI et al., 2014). Doses de OB, EPA e DHA foram administradas em indivíduos com acne leve a moderada (400mg de GLA/dia), por 10 semanas e os resultados demonstraram a efetividade dos ômega-3 como adjuvantes no tratamento dos pacientes (JUNG et al., 2014). Diferente destes resultados, uma revisão realizada a partir de estudos que avaliam a influência da dieta no desenvolvimento da acne, demonstrou que a ingestão de altas quantidades de AGs afetam negativamente o desenvolvimento das lesões. Segundo os autores, a recomendação da suplementação com AGs deve ser melhor estudada (DALL'OGGIO et al., 2021).

4.5.13 Diabetes, Síndrome Metabólica e condições associadas

Diabetes, Síndrome Metabólica e neuropatia diabética demonstraram melhora a partir da suplementação com GLA (TABELA 18). Pacientes com diabetes tipo 2 ou Síndrome Metabólica ingeriram cápsulas de OB (1650mg de GLA/dia), óleo de Echium e óleo de peixe diariamente por 8 semanas. Os óleos foram capazes de melhorar biomarcadores das duas condições (LEE et al., 2014). Segundo meta-análise publicada em 2017, o óleo de oliva pode ser benéfico para a prevenção e tratamento de diabetes tipo 2 (SCHWINGSHACKL et al., 2017).

A neuropatia diabética também foi avaliada em dois estudos, sendo observado em ambos que GLA afeta positivamente a neuropatia diabética, prevenindo e auxiliando a condição a partir da suplementação com OP em doses diárias de 360 e 480mg de GLA durante 6 e 12 meses, respectivamente (JAMAL; CARMICHAELB, 1990; KEEN et al., 1993). O OP foi avaliado histologicamente em tecidos de animais diabéticos, demonstrando menos alterações morfológicas (OMRAN, 2012).

4.5.14 Cânceres e condições associadas

Câncer de mama, colorretal e perda de peso relacionada à quimioterapia foram observados em intervenções de GLA (TABELA 19). A administração oral diária de doses de 1168, 1752 e 2336mg de GLA combinados à DHA, EPA, lítio e palmitato ascórbico reduziu as citocinas circulantes em pacientes com câncer colorretal localizado e avançado (PURASIRI et al., 1994). A suplementação com óleo de peixe também melhorou a qualidade de vida dos pacientes com câncer colorretal, acompanhados por 24 semanas (LEWIS et al., 2015).

Diante da comparação entre a suplementação de 2800mg de GLA/dia combinado ao tamoxifeno, medicação hormonal utilizada para o tratamento de câncer de mama, e a medicação isolada, o AGPICL foi considerado útil no câncer de mama sensível aos hormônios (KENNY et al., 2000). A suplementação de pacientes, recém-diagnosticados, com EPA e DHA resultou em mudança na composição dos AGs plasmáticos, fatores associados à resposta positiva (2g de óleo de peixe/dia) (PAIXÃO et al., 2017)..

Pacientes com perda de peso relacionados à quimioterapia receberam Echium, oral ou enteral (1050mg de GLA/dia), durante 7 semanas, sendo a suplementação considerada viável e bem tolerada, porém não apresentou resultados frente à inibição da perda de peso, principal objetivo do estudo, apesar dos resultados demonstrarem aumento nos níveis de DHA e EPA, sem alteração em AA (POTTEL et al., 2014). Em paralelo, estudos com EPA receberam atenção na terapia ao combate à perda de peso na quimioterapia, porém estudos extensos resultaram em ineficácia da suplementação (JATOI, 2005). No entanto, o óleo de semente de coix foi administrado em ratos para avaliar a caquexia relacionada ao câncer, exercendo efeito terapêutico ao neutralizar perda de tecido adiposo (LIU et al., 2019).

4.5.15 Problemas renais

Condições que agravam os problemas renais e afetam a qualidade de vida dos pacientes foram analisadas após a suplementação com AGPICLs, incluindo GLA, demonstrando resultados positivos em 100% dos casos (TABELA 20). A deformação de eritrócitos de pacientes em hemodiálise de manutenção com diagnóstico de glomerulonefrite crônica foi avaliada a partir da suplementação com *Mucor*

circinelloides, provendo 300mg de GLA diariamente por 12 semanas. A mudança nas composições dos AGs de membrana foram correlacionados à melhora da deformabilidade eritrocitária (IIJIMA et al., 2000). Durante 8 semanas, pacientes em hemodiálise foram suplementados diariamente com 6g de óleo de linhaça e, como GLA, o óleo vegetal melhorou os fatores hematológicos dos pacientes (TABIBI et al., 2017).

Indivíduos em hemodiálise de manutenção podem apresentar hipoalbuminemia, condição que afeta o funcionamento do organismo. Diante disso, pacientes com hipoalbuminemia foram suplementados com maltodextrina, AGs de cadeia média, OB, óleos de peixe, cártamo e milho e frutoligosacarídeos, durante 4 semanas, simultaneamente ao processo de hemodiálise. A melhora clínica foi alcançada em relação aos níveis de albumina sérica, sendo uma alternativa conveniente e eficaz para a população (1020mg de GLA/dia) (KALANTAR-ZADEH et al., 2005).

Resultados positivos foram publicados a partir da suplementação de 180mg de GLA/dia em pacientes que realizavam hemodiálise e possuíam o sintoma de pele urêmica, visto que os indivíduos apresentaram aumento nas concentrações de DGLA e tendência a melhora dos sintomas, quando comparados à LA (YOSHIMOTO-FURUIE et al., 1999). A terapia tópica de GLA também foi superior ao placebo em pacientes com esta condição, sendo considerado um adjuvante útil no manejo do prurido urêmico (CHEN; CHIU; WU, 2006).

A presença de dislipidemia em pacientes com problemas renais severos implica em maior taxa de mortalidade da população. Pacientes em estágio final de doença renal foram suplementados com OGN isolado ou combinado ao óleo de peixe e os autores concluíram que AGPICLs podem ser uma alternativa eficaz para diminuição de dislipidemia e, em consequência, melhora na qualidade de vida (SERI et al., 1993). Assim como os resultados com OGN e óleo de peixe, o óleo de argan melhorou o perfil lipídico e o estado de estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise (ELJAOUDI et al., 2015). O consumo diário de 6g de óleo de linhaça também reduziu as concentrações séricas de TGs nesta população (MIRFATAHI et al., 2016).

4.5.16 Problemas ósseos

Problemas ósseos como osteoporose (n=2) e taxa de remodelação óssea (n=1) foram observados após um período de suplementação com GLA e suas fontes (TABELA 21). Mulheres com osteoporose receberam doses de OP e óleo de peixe isolados ou combinados ao cálcio, durante 12 meses. Comparado ao cálcio isolado, a suplementação não demonstrou efeito na remodelação óssea (BASSEY et al., 2000). OP, óleo de peixe e cálcio também foram administrados em mulheres com a condição durante 18 meses (480mg de GLA/dia) e, diferente do outro resultado, apresentaram benefícios aos parâmetros ósseos, sendo considerada uma administração segura a longo prazo (KRUGER et al., 1998). Doses diárias de 320 e 400mg de GLA, provindo de OP, isolado ou combinado ao óleo de peixe foram administrados em idosos com osteoporose, durante 4 meses. Conforme os biomarcadores de remodelação óssea, AGs são seguros e apropriados para uso em longos períodos (VAN PAPENDORP; COETZER; KRUGER, 1995). Assim como estes últimos resultados, o óleo de argan (30mL/dia) administrado durante 8 semanas se mostrou superior ao placebo e melhorou parâmetros clínicos dos sintomas de osteoartrite de joelho (ESSOUIRI et al., 2017).

4.5.17 Condições variadas

Condições variadas foram analisadas perante a suplementação de GLA (TABELA 22). Mulheres saudáveis receberam 480mg/dia de GLA ou EPA resultando em modificações de prostanoídes endometriais e alteração de funções do endométrio, aplicações importantes para os distúrbios menstruais e trabalho de parto pré-maturo (GRAHAM; FRANKS; BONNEY, 1994). A modulação das prostanoídes endometriais também foi observada mediante suplementação de ômega-3 em estudos *in vitro* em células de animais (CHAUDHARI et al., 2018).

Indivíduos com fibrose cística foram suplementados com cápsulas de AGPICLs por 1 ano (250mg de GLA/dia). As doses melhoraram o padrão de AGs de fosfolípídios plasmáticos, normalizando-os e melhorando parâmetros bioquímicos (OLVEIRA et al., 2010). Altas doses de LA e baixas doses de ALA também demonstraram importância na modulação de AGs e compreensão dos efeitos anti-inflamatórios em fibrose cística (KATRANGI et al., 2013). Resultados positivos não

foram encontrados mediante suplementação com óleo de cártamo (1g/kg/dia) (LLOYD-STILL; JOHNSON; HOLMAN, 2018).

Idosos caucasianos com comprometimento cognitivo leve foram suplementados com vitaminas e altas doses de AGPICL por 6 meses. O suplemento foi considerado um possível tratamento e prevenção do comprometimento cognitivo e declínio funcional (STAVRINO et al., 2020). Outros óleos possuem efetividade nas funções cognitivas, como óleo de coco, melhorando os parâmetros de pacientes com Doença de Alzheimer (40mL/dia) (ORTI et al., 2018).

O aumento das concentrações de DHA circulantes em crianças diagnosticados com deficiência em fenilalanina hidroxilase, sem modificar as concentrações de AA, foi reconhecido a partir da ingestão de AGPICLs (23,2/4kg de GLA diariamente) durante 12 meses (AGOSTONI et al., 2001). Este estudo pode ser pioneiro para outras avaliações nesta população, dado que as funções cerebrais podem estar prejudicadas nestes indivíduos e a nutrição é fator determinante para o funcionamento adequado do sistema nervoso.

Em relação a urolitíase, homens foram avaliados quanto a composição urinária após a ingestão de cápsulas de OP, resultando em evidências que apoiam a suplementação como modalidade terapêutica frente à urolitíase ocasionada por oxalato de cálcio (RODGERS et al., 2009). Este resultado em humanos é coerente ao encontrado em ratos após a suplementação com mesmo óleo (TULLOCK; SMELLIE; BUCK, 1994)

Os estudos *in vivo* e *in vitro* de indivíduos em monoterapia com difenilhidantoína mostraram que 120mg de GLA, quando administrados junto à medicação, induz apoptose celular, evitando o desenvolvimento de danos genéticos relacionados ao uso da medicação (PONNALA et al., 2009). Em paralelo, a redução de teratogenicidade da medicação foi observada também após suplementação com ômega-3 (KUBOW, 1992).

Formulações de bioflavonoides, combinados à AGPICLs ou isolados, demonstraram eficácia na melhora da celulite (BACCI et al., 2003). Apesar de não citar a combinação na conclusão, foi classificado como positivo, pois o autor cita a eficácia da suplementação.

Os resultados de dois estudos com pacientes portadores de Síndrome de Sjögren foram contraditórios. Não houve melhora nos parâmetros e nos sintomas de secura ocular e oral quando comparados a pré e pós suplementação com vitaminas e

OP por 10 semanas (MCKENDRY, 1982). LA e GLA foram administrados por 1 mês em portadores (30mg de GLA/dia) e a suplementação controlou o aparecimento e exacerbação de sinais e sintomas de olho seco (ARAGONA et al., 2005). A terapia com cápsulas de óleo de linhaça em doses de 1 e 2g/dia também melhorou a inflamação da superfície ocular e sintomas de ceratoconjuntivite em pacientes com a síndrome (PINHEIRO JR. et al., 2007).

Pacientes com claudicação intermitente estável foram suplementados com cápsulas de AGPICL por um período de 2 anos, provendo doses de GLA de 1120mg ou 1680mg diariamente. A combinação entre os compostos produziu redução da pressão sistólica ao comparar ao placebo, apesar de não obter outros benefícios (LENG et al., 1998). O resultado foi diferente do obtido com óleo de peixe isolado, o qual não demonstrou benefícios nos parâmetros clínicos (GANS et al., 1990). Indivíduos hipertensos foram suplementados com ômega 3 e 6 (2312mg de GLA/dia) e, como resultado, apresentaram diminuição da pressão arterial após 6 semanas (DEFERNE; LEEDS 1992). A hipertensão pós-menopausa melhorou após a ingestão de OB, 425mg de GLA diária, por 6 meses e reduziu levemente a relação cintura-quadril das mulheres (HIME et al., 2021). Os efeitos da suplementação de óleo de peixe em participantes hipertensos foram avaliados perante revisão sistemática e, apesar de discretos resultados, o suplemento demonstrou impacto no controle da hipertensão, porém não deve ser recomendado como substituto de medicamentos (CAMPBELL et al., 2012). Apesar destes resultados, as funções endoteliais e tônus vascular não foram melhoradas após uso de emulsões com AGPICLs (400mg de GLA/dia) quando comparado à placebo (KHAN et al., 2003).

A esclerose sistêmica também foi avaliada em ensaio clínico, onde os pacientes receberam OP (1620mg de GLA/dia) combinado ao óleo de peixe ou placebo, porém a dose não demonstrou efeito nos sintomas vasculares de indivíduos com a condição estabelecida (STAINFORTH; LAYTON; GOODFIELD, 1996).

A suplementação dietética de OP (360mg de GLA/dia), durante 12 meses, em pacientes com hepatite B crônica não demonstrou efeitos nos parâmetros bioquímicos, virais ou histológicos (JENKINS; GREEN; THOMPSON, 1996). Contraponto este resultado, o consumo de peixes protege contra o desenvolvimento de hepatocarcinoma celular, mesmo entre indivíduos com infecção por hepatite viral B e C (SAWADA et al., 2012).

As mutações de genes ocorrentes na Charcot-Marej-Tooth provocam uma alteração no metabolismo de lipídios (GIUDETTI et al., 2020). Apesar de altos conteúdos de AGPICL na bainha de mielina, a dieta com suplementação destes lipídios não restaurou os níveis de AGPICL e, por consequência, não melhorou parâmetros de Charcot-Marie-Tooth (1620mg de GLA/dia) (WILLIAMS et al., 1986). A escassez de estudos do metabolismo de lipídios em Charcot-Marie-Tooth dificulta a conclusão dos efeitos da suplementação de ômega 3 e 6.

Uma produção avaliou a administração de óleo de peixe em ratos, indicando papel benéfico do óleo na ulceração gástrica (BHATTACHARYA; GHOSAL; BHATTACHARYA, 2006). Contudo, não houve resposta positiva a partir da suplementação de OP (360mg de GLA/dia) em homens saudáveis após indução de danos na mucosa gástrica por meio de medicação (PRICHARD et al., 1988).

A efetividade da intervenção nutricional androgênica foi avaliada perante aumento da testosterona sérica e prevenção da formação de di-hidrotestosterona e estrogênio. Androstenediol, Saw Palmetto, indol-3-carbinol, crisina, GLA e *Tribulus terrestris* não preveniram a formação de di-hidrotestosterona e, portanto, apresentou desfecho nulo (BROWN et al., 2001).

A suplementação com 3 e 6 e coenzima Q10 influenciaram os resultados laboratoriais de Antígeno Prostático Específico. Os autores concluíram que EPA e coenzima Q10 influenciam nas concentrações do antígeno, podendo resultar em falsos-negativos. Ademais, o GLA pode resultar em falsos-positivos (SAFARINEJAH, et al., 2013).

Um relato de caso com 5 crianças com Síndrome de Sjögren-Larsson foi publicado em 1994, com resultados bioquímicos e clínicos ineficazes após a suplementação com OP por 16 meses (MAASWINKEI-MOOIJ; BROUWER; RIZZO, 1994). Este foi o único estudo publicado até os dias atuais com suplementação de GLA frente à síndrome.

TABELA 6 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À MODULAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS E PERFIL LIPÍDICO E DISLIPIDEMIAS (n=16)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho de estudo	Participantes		Intervenção		Conclusão	Efeito		
			Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)			Comparador	Duração (semanas)
HORNYCH et al., 2002	Modulação dos lipídios de membranas e plasmáticos	QE	10	Idosos sem doenças metabólicas	GLA	320	Nenhum	12	A suplementação de idosos teve efeito benéfico nas condições de saúde.	Positivo
PIRICH et al., 1999	Ativação plaquetária e modulação de lipídios plasmáticos em HPCL	ECR	26	Indivíduos com HPCL (HPPR)	OP e FO	390	Placebo (óleo de oliva)	6	A diminuição da atividade plaquetária foi combinada à redução de LDL e triglicérides, independente se o paciente apresentava hiperproteinemia tipo Ila ou IIb.	Positivo
FA-LIN et al., 2010	HPLP	Coorte	2154	Indivíduos com HPLP (colesterol e triglicérides altos, HDL baixo)	OGN	NR	Nenhum	6	OGN é uma medicação efetiva para diminuição de lipídios e alívio dos sintomas de HPLP. Nenhum efeito adverso foi documentado.	Positivo
GUPTA et al., 2011	HPCL	ECR	60	Indivíduos com HPCL primária ou dislipidemia mista	Policosanol, prociandinas, extrato de tomate e OP (Cholactiv)	9%	Placebo	6	A combinação foi eficaz e segura na redução dos valores elevados de LDL e triglicérides, modulando os índices de oxidação.	Positivo

(continua)

(continua)

HAGLUND; WALLIN, 1998	Modulação dos fosfolipídios, glicose, homocisteína, fibrinogênio e fibrinólise em IMC acima da média e elevação dos lipídios	ECR	12	Indivíduos com moderada alteração dos lipídios e IMC acima do normal	FO e OP (1:1)	1590	FO	4/tratamento	A combinação do FO e OP apresentou mais efeitos favoráveis no índice aterogênico e aumentou os níveis do inibidor 1 de ativação de plasminogênio.	Positivo
		OB	4	Indivíduos saudáveis com dieta controlada	OB	3000	Nenhum	NR	O estudo revelou que GLA e EPA combinados podem ser utilizados para reduzir os níveis de metabólitos pró-inflamatórios de AA e não induz aumento prejudicial de AA sérico.	Positivo
BARHAM et al., 2000	Modulação dos níveis de AA	QE	12		OB e FO			3		
ARISAKA; YAMASHIRO, 1991	Modulação de AGs e prostaglandinas plasmáticas em diabetes	ECNR	11	Indivíduos com diabetes	OP	90	Placebo	16	GLA pode ser benéfico para reverter o metabolismo alterado de AGs e prostaglandinas em pacientes com diabetes.	Positivo
		AGPICKL	29	Bebês saudáveis nascidos com baixo peso	AGPICKL (maiores doses de n-3 e n-6 totais)	0,31%	13 crianças amamentadas com leite materno	4	GLA aumentou os níveis DGLA nos ésteres de colesterol e não alterou AA nos eritrócitos. Ao final do estudo, os níveis de n-6 dos dois grupos eram semelhantes.	Positivo
WOLTIL et al., 1999	Modulação de AGs	ECR	29	Bebês saudáveis nascidos com baixo peso	AGPICKL (maiores doses de n-3 e n-6 totais)	0,32%				

(continua)

BOBERG; VESSBY; SELINUS, 1986	HPTG	ECR	28	Indivíduos com HPTG após 3 meses de consumo de dieta com baixa quantidade de lipídios	OP	360	FO	8/tratamento	O estudo mostrou efeito de redução dos triglicérides com suplementação de n- 3, porém não houve efeito do GLA. As plaquetas não apresentaram alterações.	Nulo
GEPPERT et al., 2008	Modulação de AGs	ECR	40	Mulheres saudáveis	OP e FO	365	Placebo (óleo de palma, colza e girassol)	8	A suplementação foi bem tolerada e parece ser segura. A ingestão provocou aumento de DHA, GLA, DGLA sem alterar o status de AA.	Positivo
ABRAHAM et al., 1990	Modulação do perfil lipídico e tecido adiposo	ECR	35	Homens com baixos níveis de DGLA no tecido adiposo	OP	9%	Placebo (óleo de soja)	16	O estudo sugere que LA não é prontamente convertido à DGLA devido à baixa ação da enzima D6D nestes homens. OP não foi um agente hipocolesteremiante.	Nulo
TAHVONEN et al., 2005	Modulação dos lipídios séricos, lipoproteínas, glicose e insulina	ECR	15	Mulheres saudáveis	OGN	378	FO	4/tratamento	OGN não modificou a proporção de n-3 e n- 6 no plasma, mas aumentou os níveis de GLA e DGLA. OGN teve efeito benéfico no perfil lipídico e FO alterou positivamente os níveis de glicose sem afetar triacilgliceróis e perfil lipídico.	Positivo

(conclusão)

LAIDLAW; HOLUB, 2018	Modulação do perfil de AGs e níveis de triglicerídeos	ECNR	31	Mulheres saudáveis ou com elevação nos níveis de triglicerídeos	EPA, DHA e GLA	1000	4	2000mg foi associado a redução do risco de IAM. 2000 e 4000mg aumentaram a concentração de DGLA e diminuíram AA.	Positivo
						2000			
						4000			
JOHNSON et al., 1997	Modulação de AGs das membranas e produção de eicosanóides	ECNR	29	Indivíduos saudáveis	GLA e controle de dieta	3000	3	A suplementação com GLA acumula DGLA, mas não AA, em glicerolipídios de neutrófilos. O aumento de DGLA no processo inflamatório pode atenuar a biossíntese de AA e representar o mecanismo pelo qual o GLA exerce este efeito.	Positivo
						1500			
						3000 Sem suplementação 6000			
BROUWER et al., 1998	Modulação do perfil lipídico	ECNR	15	Voluntários saudáveis	OB	Óleo de linhaça	4	O GLA combinado ou isolado não altera o status de n-3 em eritrócitos, plaquetas e ésteres de colesterol e triglicerídeos em indivíduos saudáveis.	Não é possível classificar o efeito.
						1400			
						Nenhum			
MAKRIDES et al., 1995	Modulação dos níveis de AGs eritrócitários	ECR	55	Bebês saudáveis	OP e FO	0,27% concentrações de GLA)	30	A suplementação de OP não foi eficaz na manutenção dos níveis de AA eritrócitários quando administrados com FO.	Nulo
						Leite humano			

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Os estudos destacados em cores não apresentaram conclusão sobre a suplementação de ácido gama-linolênico ou suas fontes.

LEGENDA: AA (ácido araquidônico); AG (ácido graxo); AGPICL (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa; D6D (delta-6-dessaturase); DGLA (dihomogama-linolênico); DHA (ácido docosa-hexaenoico); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); EPA (ácido eicosapentaenoico); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); HDL (lipoproteína de alta densidade); HPCL (hipercolesterolemia); HPLP (hiperlipidemia); HPPR (hiperproteïnemia); HPTG (hipertrigliceridemia); IAM (infarto agudo do miocárdio); IMC (índice de massa corporal); LA (ácido linoleico); LDL (lipoproteína de baixa densidade); n (número de estudos); NR (não reportado); n-3 (ômega-3); n-6 (ômega-6); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra); OP (óleo de semente de primula); QE (*quasi-experimental*).

TABELA 7 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À ARTRITE REUMATOIDE E PSORÍASE (n=13)

(continua)

Autor, ano	Condição avaliada	Participantes		Intervenção			Duração (semanas)	Conclusão	Efeito	
		Nº	F	Perfil	Composição	GLA (mg)				Comparador
BRZESKI; MADHOK; CAPELL, 1991	AR e lesão gastrointestinal por AINEs	40	32	Pacientes com AR e lesão gastrointestinal causada por AINEs	OP	540	Placebo (óleo de oliva)	24	Embora GLA melhore moderadamente a AR, o óleo de oliva pode ter efeito benéfico não avaliado.	Positivo, porém o placebo também apresentou efeito
DAWCZYNSKI et al., 2011	AR e artrite psoriática	60	55	54 com AR e 6 com artrite psoriática	n-3 e GLA	1800	FO	12	As concentrações dos AGPICLs aumentaram proporcionalmente nos tecidos analisados, indicando alta biodisponibilidade. n-3 e n-6 resultaram em aumento dos seus metabólitos e indicaram redução de AA. A ingestão de n-3 melhorou os fatores de risco cardiovasculares (AAVEPA).	Positivo

						(continua)				
VESELINOVIC et al., 2017	AR	60	60	Indivíduos com AR	OP e FO	234	FO	12	A ingestão de FO combinado à OP ou isolado resulta em maior incorporação de AGPICLs	Positivo
							Terapia convencional		precursores de eicosanóides anti-inflamatórios nos fosfolípidios plasmáticos, induzindo melhora no status clínico dos pacientes.	
KUMAR et al., 2008	AR	28	22	Indivíduos com AR estável	OB	1320	Placebo (óleo de amendoim)	36	A suplementação resultou em melhora dos sintomas de AR mostrando que pode ser uma ferramenta para reduzir doses de AINEs, pois não apresenta efeitos adversos importantes.	Positivo
REMANS et al., 2004	AR	55	45	Indivíduos com AR estabelecida	n-3, n-6, minerais, vitaminas, coenzima Q10, flavonóides, carotenoide e colina	500	Placebo	16	O suplemento administrado nesta dose não melhora os sinais e sintomas de AR.	Nulo

(continua)										
TOMIC-SMILJANIC et al., 2019	AR e agregação plaquetária	60	60	Mulheres com AR	OP e n-3	234	n-3 Terapia convencional	12	A coadministração de OP e FO pode reduzir a agregação plaquetária em adultos com AR.	Positivo
JANTTI et al., 1989	Mudança nos lipídios séricos de pacientes com AR	20	18	Indivíduos com AR	OP	8,60%	Placebo (óleo de oliva)	12	Durante o tratamento com OP, ocorreram alterações significativas nos AGs séricos. Algumas dessas alterações são teoricamente indesejáveis.	Negativo
LEVENTHAL; BOYCE; ZURIER, 1993	AR	37	28	Indivíduos com AR e sinovite ativa	OB	1400	Placebo (óleo de algodão)	24	O GLA nas doses utilizadas neste estudo é um tratamento tolerado e eficaz para a AR ativa.	Positivo
LEVENTHAL, 1994	AR	25	21	Indivíduos com AR e sinovite ativa	OGN	2893	Placebo (óleo de soja)	24	OGN pode ser seguro e efetivo para AR ativa.	Positivo
ZURIER et al., 1996	AR	56	49	Indivíduos com AR e sinovite ativa	OB	2800	Placebo (óleo de girassol)	24	O GLA nas doses usadas neste estudo é um tratamento tolerado e eficaz para a doença ativa.	Positivo

						(conclusão)				
WATSON et al., 1993	AR	50	35	30 indivíduos com AR; 20 indivíduos saudáveis	OGN	525	Placebo (óleo de girassol)	24	Os sintomas de AR podem ser aliviados, mas não curados. As doses de medicamentos como AINES podem ser diminuídas com a suplementação.	Positivo
OLIWIECKI, S.; BURTON, 1994	Psoríase	37	NR	Indivíduos com psoríase em placa, crônica e estável	OP e FO	NR	Placebo (parafina líquida)	24	A suplementação com n-3 e n-6 não demonstrou melhora significativa nos parâmetros clínicos.	Nulo
KRAGBALLE, 1988	Psoríase	17	NR	Indivíduos com psoríase em placa estável	LA, GLA, EPA, DHA e Selênio	960	Nenhum	16	Os resultados indicam que a combinação de n-3 e n-6 pode ser útil no tratamento de psoríase.	Positivo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Todos os estudos de artrite reumatoide foram Ensaio Clínicos Randomizados. Em psoríase, o primeiro foi ensaio clínico randomizado e o segundo *quasi-experimental*.

LEGENDA: AA (ácido araquidônico); AG (ácido graxo); AGPICK (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa); AINE (anti-inflamatório não esteroideal); AR (artrite reumatoide); DHA (ácido docosa-hexaenoico); EPA (ácido eicosapentaenoico); F (gênero feminino); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); LA (ácido linoleico); n (número de estudos); NR (não reportado); n-3 (ômega-3); n-6 (ômega-6); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra); OP (óleo de semente de primula).

TABELA 8 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À CONDIÇÕES ATÓPICAS (n=14)

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Participantes		Intervenção			Conclusão	Efeito		
		Nº	F	Perfil	Composição	GLA (mg)			Comparador	Duração
VAN GOOL et al., 2018	ECR	118	NR	Filhos de mães atópicas, acompanhados de 2 semanas de vida até 1 ano	Gelatina de peixe, maltodextrina, ácido sílico e OB	103	Gelatina de peixe, maltodextrina, ácido sílico e placebo (óleo de girassol)	6 meses	A suplementação precoce não previne a expressão de atopia no IgE sérico, mas tende a aliviar a severidade na infância tardia.	Positivo
WRIGHT, 1985	ECNR	60	NR	Adultos com dermatite atópica	OP	540	Placebo	6 meses	OP melhora a dermatite atópica e a anormalidade de D6D é proposta para explicar os achados bioquímicos.	Positivo
WRIGHT, 1982	ECNR	60	NR	Adultos com dermatite atópica	OP	540	Placebo	6 meses	A preparação produziu uma melhora clínica significativa quando tomada em altas doses (360mg e 540mg em adultos; 180mg crianças). Não foram observados efeitos colaterais.	Positivo
		39	NR	Crianças com dermatite atópica		90				
		180				180				

								(continua)		
LINNAMAA et al., 2010	ECR	313	313	Grávidas de 8 a 16 semanas	OGN	390	Placebo	Até 2 anos dos bebês	A suplementação foi bem tolerada e diminuiu a prevalência de dermatite atópica em crianças até 1 ano, podendo ser ferramenta de prevenção no primeiro estágio de vida.	Positivo
		241	123	Filhos (alguns com histórico de atopia de pai e/ou mãe)	OGN	130				
LINNAMAA et al., 2013	ECR	61	61	Grávidas de 8 a 6 semanas	OGN	390	Placebo	Até 2 anos dos bebês	A suplementação com OGN teve efeito imunomodulatório nas citocinas do leite materno. A intervenção com AGs pode ser uma ferramenta de prevenção para dermatite atópica.	Positivo
		61	NR	Filhos (alguns com histórico de atopia de pai e/ou mãe)	OGN	130				
THIJS et al., 2000	ECR	20	20	Lactantes com histórico de atopia	OB	230	20 lactantes não atópicas-sem suplementação	7 dias	A diminuição dos níveis de AA não é restaurada com a suplementação de GLA na dieta materna.	Nulo
		160	95	Indivíduos com dermatite atópica	OB	NR	Placebo	2 anos	Este estudo não mostra eficácia geral do OB na dermatite atópica, embora mostre que um subgrupo pode se beneficiar.	Nulo
SIMON et al., 2014	QE	6	14	Indivíduos com dermatite atópica	OP	320	Nenhum	3 meses	A suplementação resultou em aumento significativo dos níveis de GLA e DGLA plasmáticos, associados à melhora dos sinais clínicos de dermatite atópica.	Positivo
		17	17		OP	480				

		(continua)									
YOON; LEE, 2002	QE	14	9	Indivíduos com dermatite atópica	OP	160	6 indivíduos saudáveis	14 dias	O tratamento com OP pode ser eficaz, desde que as principais características clínicas sejam pele seca e prurido.	Positivo	
MANKU et al., 1982	ECNR	60	NR	Jovens adultos com dermatite atópica	OP	NR	Placebo	6 meses	Os níveis de AA e DGLA permaneceram baixos após a suplementação.	Nulo	
SURETTE; STULL; LINDEMANN, 2008	ECR	25	16	Indivíduos atópicos com asma moderada a severa	GLA e EPA	750	Placebo (óleo de oliva)	28 dias	O consumo de alimento medicinal com GLA e EPA pode melhorar a qualidade de vida de asmáticos e diminuir a dependência de medicação de resgate.	Positivo	
STENIUS-AARNIALA et al., 1988	ECR	29	19	Indivíduos com asma grave	OB e FO	750	Nenhum		Doses moderadas de FO e OP não são efetivos no tratamento de asma.	Nulo	
ARM et al., 2013	ECR	37	21	Indivíduos com asma leve	Óleo de Echium Óleo de Echium e OB	1540 1670 1640 1440	Nenhum	3 semanas	A ingestão de OB e Echium aumenta os níveis circulantes de n-3 e n-6.	Positivo	

(conclusão)

KAZANI et al., 2014	ECR	28	22	Pacientes com asma leve e moderada; 9 pacientes com uma cópia no alelo da variante C no LTC4S promotor (AC/CC); 19 homozigotos (AA)	Óleo de Echium e OB	1600	Placebo (óleo de milho)	6 semanas/ tratamento	A combinação de OB e Echium melhora a obstrução do fluxo de ar em asmáticos leves e moderados que carregam o alelo variante no gene LTC4S.	Positivo
------------------------	-----	----	----	---	---------------------	------	-------------------------	--------------------------	--	----------

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: AA (ácido araquidônico); AG (ácido graxo); D6D (delta-6-dessaturase); DGLA (dihomo-gama-linolênico); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); EPA (ácido eicosapentaenoico); F (gênero feminino); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); IgE (imunoglobulina E); n (número de estudos); NR (não reportado); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra); OP (óleo de semente de prímula); QE (quasi-experimental).

TABELA 9 – ESTUDO DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE ÀS SINTOMAS DA SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL (n=11)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho do estudo	Participantes		Intervenção			Conclusão	Efeito
			Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador		
BLOMMERS et al., 2002	Mastalglia	ECR	120	Mulheres com mastalglia cíclica ou não cíclica	OP e placebo	288	FO e placebo Placebo (óleo de milho e gérmen de trigo)	OP e FO não tiveram efeito benéfico quando comparados ao controle.	Nulo
CHEUNG, 1999	Mastalglia	QE	66	Mulheres orientais com mastalglia cíclica	OP	240	Nenhuma	OP pode ser recomendado como primeira linha de tratamento em mulheres orientais com mastalglia cíclica.	Positivo
GOYAL; MANSEL; STUDY, 1998	Mastalglia	ECR	39 7	Mulheres na pré-menopausa com mastalglia cíclica ou não cíclica	OP, vitaminas e minerais	320	Placebo, vitaminas e minerais	GLA não se mostrou superior ao placebo isolado ou combinado a vitaminas. GLA se mostrou ser seguro a longo prazo.	Nulo
QURESHI; SULTAN, 2005	Mastalglia	ECNR	50	Mulheres com mastalglia moderada ou severa	OP e Diclofenaco	NR	Piroxicam tópico e Diclofenaco	Os AINEs tópicos são seguros, rapidamente eficazes e tratamento aceitável para mastalglia cíclica e não cíclica.	Não avalia diretamente o OP
MANSEL et al., 2018	Fibrose na mama e mastalglia	ECR	18 8	Mulheres saudáveis com alterações fibrocísticas na mama e mastalglia cíclica	OB, iodo e selênio	1000	Placebo (dieta isocalórica com óleo de linhaça)	Mulheres com alterações fibrocísticas na mama usando a fórmula com GLA, iodo e selênio apresentaram redução da nodularidade, além disso houve diminuição do uso de analgésicos de venda livre.	Positivo

(continua)

(conclusão)

PARVEEN et al., 2007	Mastalgia	ECNR	100	Mulheres com mastalgia moderada ou severa	OP	NR	Danazol	3	Danazol oferece bom controle da dor com efeitos adversos reversíveis. OP controla bem a dor e não apresenta efeito adverso.	Positivo
SHARMA et al., 2012	Mastalgia	ECR	135	Mulheres com mastalgia	OP	NR	Centchroman	6	O tratamento com Centchroman mostrou-se superior ao tratamento com OP no manejo da mastalgia, produzindo poucos efeitos colaterais. Muitos pacientes tratados com OP abandonaram o estudo.	Negativo
SAIED; KAMEL; DESSOUKI, 2007	Mastalgia	ECR	80	Mulheres com mastalgia cíclica	OP, bromocriptina e placebo	NR	Tratamento a laser	3	Tratamento a laser pode ser uma nova modalidade para pacientes com mastalgia cíclica, pois não há efeitos colaterais como os efeitos causados por bromocriptina.	Não avalia diretamente o OP
SAKI et al., 2015	Síndrome pré-menstrual	ECR	80	Mulheres com queixa da síndrome	OP	NR	Placebo	3	O impacto do OP na síndrome pré-menstrual parece ser benéfico e reduzir os sintomas.	Positivo
WATANABE et al., 2005	Síndrome pré-menstrual	ECR	28	Mulheres com diagnóstico da síndrome	GLA	180	Placebo	Fase lútea de 1 mês	Com a suplementação houve melhora nos sintomas no geral, como irritabilidade. GLA pode ser usado para gerenciar a síndrome.	Positivo
ROCHA FILHO et al., 2011	Síndrome pré-menstrual	ECR	120	Mulheres com queixa da síndrome transorno disfórico pré-menstrual	AGPICL e ácido oleico	210	Placebo (óleo mineral)	6	Os grupos com a intervenção obtiveram melhora da sintomatologia, indicando eficácia, sendo a melhora de sintomas proporcional à dose. Não alterou os níveis de prolactina ou colesterol.	Positivo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Os estudos destacados em cores não apresentaram conclusão sobre a suplementação de ácido gama-linolênico ou suas fontes.

LEGENDA: AGPICL (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa); AINE (anti-inflamatório não esteroide); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); n (número de estudos); OB (óleo de semente de borragem); OP (óleo de semente de primula); QE (*quasi-experimental*).

TABELA 10 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À SECURA OCULAR (n=7)

(continua)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho do estudo		Participantes			Intervenção			Conclusão	Efeito
		Nº	F	Composição	GLA (mg)	Comparador	Duração (semanas)				
BARABINO et al., 2003	Síndrome do olho seco	ECR	26	19	LA e GLA	30	Placebo (açúcar)	1,5	A terapia com LA e GLA com substituto lacrimal reduz a inflamação da superfície ocular e melhora os sintomas de olho seco.	Positivo	
CREUZOT et al., 2011	Síndrome do olho seco	ECR	181	166	GLA, LA, DHA e EPA	82	Placebo	24	A administração de n-3 e n-6 apresenta vantagem terapêutica adicional em pacientes com secura ocular, já tratados com lagrimeira artificial.	Positivo	
CREUZOT et al., 2006	Síndrome do olho seco	ECR	71	68	GLA, LA, DHA e EPA	82	Placebo	24	Este estudo piloto demonstra que os AGPCLs podem ser ferramenta interessante para aliviar os sintomas relacionados à olho seco.	Positivo	
BRIGNOLE-BAUDOUIN et al., 2011	Síndrome do olho seco	ECR	121	117	FO, OB, zinco, vitaminas C e E	NR	Placebo (triglicerídeos de cadeia média)	12	A suplementação com n-3 e n-6 pode reduzir a expressão do marcador inflamatório conjuntival HLA-DR e pode auxiliar na melhora dos sintomas da síndrome de olho seco.	Positivo	

						(conclusão)				
KOKKE; MORRIS; LAWRENSON, 2008	Olho seco associado ao uso de lente de contato	ECR	76	76	OP	300	Placebo (óleo de oliva)	24	n-6 se mostrou benéfico em aliviar sintomas e promover maior conforto de usuárias de lente de contato.	Positivo
SHEPPARD et al., 2013	Síndrome do olho seco	ECR	38	38	OGN, FO, vitaminas (A, C, E, B6) e cofatores	240	Placebo (óleo de girassol)	24	Indivíduos tratados com o suplemento tiveram melhora nos sintomas de olho seco e superfície da córnea mais lisa, apoiando a recomendação do uso como tratamento para disfunção lacrimal.	Positivo
PINNA; PICCININI; CARTA, 2007	Disfunção da glândula meibomiana	ECR	57	30	LA e GLA LA e GLA e higiene ocular	15	Higiene ocular	24	A terapia oral e higiene local melhoram os sintomas e reduzem a inflamação na margem ocular em pacientes com a disfunção. Os n-6, como GLA, podem auxiliar na diminuição na inflamação da pálpebra.	Positivo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Todos os participantes apresentavam o sintoma de secura ocular.

LEGENDA: AGPCL (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa); DHA (ácido docosa-hexaenoico); ECR (ensaio clínico randomizado); EPA (ácido eicosapentaenoico); F (gênero feminino); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); HLA-DR (marcador inflamatório); LA (ácido linoleico); n (número de estudos); n-3 (ômega-3); n-6 (ômega-6); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra); OP (óleo de semente de primula).

TABELA 11 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À PRÉ-ECLÂMPسيا (n=5)

Autor, ano	Desenho do estudo	Participantes			Intervenção			Conclusão	Efeito
		Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador	Duração (semanas)		
MOODLEY; NORMAN, 1989	ECNR	47	Hipertensas	OP	NR	Placebo	2 ou mais	Não houve diferença entre os grupos em desfecho perinatal, PA ou índices hematológicos.	Nulo
O'BRIEN; MORRISON; PIPKIN, 1985	ECNR	20	Normotensas	OP, vitaminas e minerais	32	40 indivíduos - sem suplementação	1	A suplementação com LA e GLA pode ser usada para prevenir ou desacelerar o desenvolvimento de pré-eclâmpسيا.	Positivo
D'ALMEIDA et al., 2015	ECR	150	Normotensas	OP e FO	37	Placebo (óleo de oliva)	24	O grupo suplementado com AGs teve menor incidência de edema. O grupo suplementado com Óxido de magnésio apresentou menos casos de pré-eclâmpسيا. 3 casos de eclâmpسيا ocorreram no grupo placebo.	Positivo
PIPKIN; MORRISON; O'BRIEN, 1986	ECNR	10	Gestantes internadas para a interrupção terapêutica da gravidez	OP, vitaminas e minerais	32	40 indivíduos - sem suplementação	1	Não houve alteração da PA entre os grupos tratado e não-tratado.	Nulo
LAIUORI et al., 1993	ECR	18	Hipertensas e 8 com proteinúria	OP	450	Placebo (óleo de milho e oliva) FO	NR	A suplementação não afetou a excreção de proteína urinária e nem os sinais da pré-eclâmpسيا.	Nulo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Todas as participantes estavam grávidas.

LEGENDA: AG (ácido graxo); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); LA (ácido linoleico); n (número de estudos); NR (não reportado); OP (óleo de semente de primula); PA (pressão arterial).

TABELA 12 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE, INFLAMAÇÃO E REATIVIDADE ENDOTELIAL (n=6)

Autor, ano	Participantes		Intervenção			Duração (semanas)	Conclusão	Efeito
	Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador			
ZIBOH; FLETCHER, 1992	12	Indivíduos saudáveis	OB OGN OB	480 780 1500	Placebo (óleo de oliva)	6 6	Embora a suplementação tenha apresentado inibição de leucotrieno B4 com 1500mg de GLA, não houve diferença significativa com a ingestão de 480mg de GLA.	Positivo, para 1500mg
SCHUBERT et al., 2007	30	Indivíduos saudáveis	GLA, DHA e EPA	73	AA e óleo de oliva	2	Baixas doses de suplementação combinada à n-3 podem ter efeito imunomodulador. São necessários mais estudos com combinação de AGs e períodos de suplementação em pacientes com doenças inflamatórias.	Positivo
WU et al., 1999	40	Idosos saudáveis	OGN	675	Placebo (óleo de soja)	8	O consumo de OGN não afeta a resposta imune de idosos saudáveis.	Nulo
THIES et al., 2001b	46	Idosos saudáveis	GLA	700	placebo ALA AA DHA FO	12	GLA e EPA podem diminuir a proliferação de linfócitos, mas não a produção de IL-2 e interferon-gama.	Positivo

(continua)

						(conclusão)	
THIES et al., 2001a	46	Idosos saudáveis caucasianos	GLA	700	Placebo ALA AA DHA FO	Níveis moderados de ALA e FO podem diminuir marcadores da ativação endotelial. GLA, AA e DHA não influenciam a circulação de moléculas de adesão e na ativação endotelial e de monócitos.	Nulo
BIRUDARAJU et al., 2020	76	Indivíduos saudáveis	Cavacurcumin, n-3, astaxantina, GLA, tocotrienóis, hidroxitirosol, vitamina D3 e potássio	38	Placebo	Os marcadores inflamatórios foram reduzidos pelos suplementos e foi observado um aumento de EPA no índice de AGs. A PA sistólica reduziu e melhorou a função endotelial.	Positivo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Todos realizaram ensaio clínico randomizado. O último estudo avaliou a modulação da inflamação e reatividade endotelial.

LEGENDA: AA (ácido araquidônico); ALA (ácido alfa-linolênico); DHA (ácido docosa-hexaenóico); EPA (ácido eicosapentaenóico); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); IL (interleucina); n (número de estudos); n-3 (ômega-3); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra).

TABELA 13 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À DISTÚRBIOS DE NEURODIVERSIDADE (n=7)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho do estudo	Participantes		Intervenção			Duração (meses)	Conclusão	Efeito
			Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador			
STEVENS et al., 2003	TDAH	ECR	50	Crianças com o transtorno, com sintomas de pele seca e sede excessiva	AGPICK	96	Placebo (óleo de oliva)	4	A suplementação aumentou a proporção de EPA, DHA e alfa-tocoferol nos fosfolípidios plasmáticos e membranas eritrocitárias, mas também foi observado um aumento de n-3 no grupo placebo. Não houve benefício claro associado ao comportamento.	Nulo
ARNOLD et al., 1989	TDAH	ECR	18	Crianças com o transtorno	OP e D- anfetamina de liberação controlada	320	D- anfetamina de liberação controlada e placebo	3	Este estudo não estabelece OP como um tratamento eficaz.	Nulo
AMAN; MITCHELL, 1987	TDAH	ECR	31	Crianças com dificuldade de atenção e hiperatividade	OP	270	Placebo (parafina líquida)	1/tratamento	A suplementação com OP produziu mínimas ou nenhuma melhora em crianças hiperativas.	Nulo

(continua)

						(conclusão)				
BARRAGÁN; BREUER; DÖPFNER, 2014	TDAH	ECR	90	Crianças com diagnóstico de TDAH	n-3, n-6 e metilfenidato	60	Metilfenidato	12	A combinação de AGs foi ligeiramente menos eficaz que o medicamento isolado.	Nulo
KEIM et al., 2017	TEA	ECR	31	Crianças nascidas com 29 semanas de gestação ou menos	OB e FO	83	Placebo (óleo de canola)	3	Houve melhorias clínicas significativas nos sintomas de TEA para crianças que receberam o suplemento.	Positivo
BOONE et al., 2017	TEA	ECR	31	Nascidos pré-maturos	OB e FO	83	Placebo (óleo de milho)	3	Melhoras no processo sensorial de crianças pré-maturas que mostravam sintomatologia do transtorno	Positivo
LINDMARK; CLOUGH, 2007	Dislexia	QE	24	Crianças diagnosticadas com dislexia	OP e FO	96	Nenhum	5	precocemente foram plausíveis frente à suplementação. A suplementação promoveu benefício claro e positivo nas variáveis avaliadas relacionadas a dislexia.	Positivo

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: AG (ácido graxo); AGPCL (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa); DHA (ácido docosa-hexaenoico); ECR (ensaio clínico randomizado); EPA (ácido eicosapentaenoico); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); n (número de estudos); n-3 (ômega-3); OB (óleo de semente de borragem); OP (óleo de semente de primula); QE (*quasi*-experimental); TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade); TEA (Transtorno do Espectro Autista).

TABELA 14 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE ÀS SINTOMAS DA MENOPAUSA (n=4)

Autor, ano	Desenho do estudo	Participantes		Intervenção			Efeito		
		Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador		Duração (semanas)	Conclusão
FARZANEH; FATEHI, 2013	ECR	56	Mulheres na menopausa com queixas de calorões	OP	NR	Placebo	6	OP pode diminuir a intensidade dos ataques de calor e melhorar a atividade social e sexual das mulheres.	Positivo
HIDALGO et al., 2006	ECR	1080	Mulheres com moderada ou severa ondas de calor pós-menopausa	Isoflavona e OP (IOVE)	44	Nenhum	24	O estudo sugere benefício da IOVE na melhoria dos sintomas do climatério e a dose alta não melhora o resultado.	Positivo
RATTANATANTIKUL; MAIPRASERT; SUGKRAROEK, 2020	ECR	110	Mulheres na pós-menopausa	<i>Glycine max, Actae racemosa, Vitex agnus-castus</i> e OP	50	Placebo	2	A suplementação combinada pode ser uma alternativa para o manejo da menopausa.	Positivo
TUMSUTTI et al., 2021	ECR	110	Mulheres na pós-menopausa com condições de rugas e linhas finas de pele	<i>Glycine max, Actae racemosa, Vitex agnus-castus</i> e OP	50	Placebo	2	A suplementação melhora os índices da pele facial, incluindo elasticidade, escamação, densidade das rugas. Aumentaram as funções antioxidantes e a peroxidação lipídica esteve reduzida, indicando melhora no estresse oxidativo.	Positivo

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: ECR (ensaio clínico randomizado); GLA (ácido gama-linolênico); n (número de estudos); NR (não reportado); OP (óleo de semente de primula).

TABELA 15 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À ESCLEROSE MÚLTIPLA (n=3)

Autor, ano	Participantes		Intervenção			Conclusão	Efeito
	N	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador		
REZAPOUR-FIROUZI et al., 2013	65	Indivíduos com esclero múltipla remitente recorrente	Óleo de cânhamo e OP (9:1) Óleo de cânhamo, OP (9:1) e dieta de natureza quente	NR	Placebo (óleo de oliva)	6	A co-suplementação dos óleos com dieta de natureza quente pode diminuir o risco de desenvolvimento da esclerose múltipla. Positivo
REZAPOUR-FIROUZI et al., 2015	65	Indivíduos com esclero múltipla remitente recorrente	Óleo de cânhamo e OP (9:1) Óleo de cânhamo, OP (9:1) e dieta de natureza quente	NR	Placebo (óleo de oliva)	6	O efeito da co-suplementação combinado à dieta de natureza quente parece possuir um efeito anti-inflamatório e propriedades profiláticas terapêuticas na melhoria dos sinais e sintomas em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente. Positivo
PANTZARIS et al., 2013	80	Indivíduos com esclero múltipla remitente recorrente	n-3, GLA, LA, AGMI, vitamina A e E n-3, GLA, LA, AGMI, vitamina A e E, gama-tocoferol (PLP10)	2000	Placebo (óleo de oliva) e gama-gama-tocoferol	30	Os indivíduos suplementados com PLP10 reduziu significativamente a taxa de recaída anual e o risco de progressão de deficiência. Positivo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: A dieta de natura quente é comum na Medicina Tradicional Chinesa. Todos os estudos foram classificados como ensaio clínico randomizado.

LEGENDA: AGMI (ácido graxo monoinsaturado); GLA (ácido gama-linolênico); LA (ácido linoleico); n (número de estudos); NR (não reportado); n-3 (ômega-3); OP (óleo de semente de primula).

TABELA 16 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À FUNÇÃO PLAQUETÁRIA (n=3)

Autor, ano	Desenho do estudo	Participantes			Intervenção			Conclusão	Efeito
		Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador	Duração (dias)		
BARRE; HOLUB, 1992	QE	6	Indivíduos saudáveis	OB	5230	Nenhum	42	OB apresentou impacto significativo na comparação dos AGs de fosfolípidios de membrana das plaquetas. O aumento de DGLA e DGLA/AA não promoveu o aumento de AA.	Positivo
VERICEL et al., 1986	ECR	16	Idosos hospitalizados sem alterações plaquetárias	OP e óleo de girassol	1000	Óleo de girassol	60/tratamento	n-6 não afetou as funções plaquetárias de idosos.	Nulo
WANG; JIANG; BATRA, 2020	Relato de caso	1	Mulher afro-americana instalada na gestão de coagulação e com adenocarcinoma endometrial e histerectomia posterior à suplementação	OP e OGN	NR	NR	30	OP e OGN demonstraram papel importante na clínica da paciente, contribuindo para trombocitopenia. O uso destes suplementos no pós-operatório contribui para o desenvolvimento de trombocitopenia grave.	Negativo

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: AA (ácido araquidônico); AG (ácido graxo); DGLA (dihomo-gama-linolênico); ECR (ensaio clínico randomizado); n (número de estudos); NR (não reportado); n-6 (ômega-6); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra); OP (óleo de semente de primula); QE (quasi-experimental).

TABELA 17 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À ACNE E PELE SECA E SENSÍVEL (n=4)

Autor, ano	Condição avaliada	Participantes		Intervenção			Conclusão	Efeito
		Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador		
JUNG et al., 2014	Acne	45	Indivíduos com acne (leve a moderada)	OB	400	EPA e DHA Nenhum tratamento	10 semanas	n-3 e GLA podem ser usados como adjuvantes no tratamento de pacientes com acne, sendo tolerável e seguro nas doses usadas. Positivo
FABBROCINI et al., 2014	Acne	48	Indivíduos com acne cística nodular	GLA, Isotretinoína, vitamina C e E coenzima Q10, beta caroteno e <i>Vitis vitifera</i>	NR	Isotretinoína	6 meses	O suplemento com GLA pode ser considerado útil no tratamento e prevenção da pele seca associada ao uso de isotretinoína oral. Positivo
BROSCHÉ; PLATT, 2000	Pele seca e sensível	29	Idosos com sinais de doença de pele	OB	360 720	Nenhum	2 meses	O consumo de OB melhora as funções da barreira epidermal. Positivo
DE SPIRT et al., 2009	Pele seca e sensível	45	Mulheres saudáveis com pele seca e sensível	OB	475	Óleo de linhaça placebo	12 semanas	As propriedades da pele são moduladas por uma intervenção de lipídios na dieta, melhorando as condições de pele e pode fornecer proteção. Positivo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Todos foram ensaios clínicos randomizados.

LEGENDA: DHA (ácido docosa-hexaenoico); EPA (ácido eicosapentaenoico); GLA (ácido gama-linolênico); n (número de estudos); n-3 (ômega-3); OB (óleo de semente de borragem).

TABELA 18 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À DIABETES, SÍNDROME METABÓLICA E NEUROPATIA DIABÉTICA (n=3)

Autor, ano	Condição avaliada	Participantes		Intervenção			Efeito	
		Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador		Duração (meses)
LEE et al., 2014	Diabetes e Síndrome Metabólica	59	Indivíduos com diabetes tipo II ou Síndrome Metabólica	OB e óleo de Echium	1650	Placebo	2	A suplementação em curto período com OB, óleo de Echium e FO são capazes de melhorar biomarcadores de diabetes tipo II e síndrome metabólica.
JAMAL; CARMICHAELB, 1990	Neuropatia diabética	22	Indivíduos com diabetes e neuropatia	OP	360	Placebo	6	A terapia com GLA pode ter um papel útil na prevenção e no tratamento da polineuropatia diabética distal.
KEEN et al., 1993	Neuropatia diabética	111	Indivíduos com neuropatia diabética leve	OP	480	Placebo (parafina líquida)	12	A administração de GLA em pacientes com polineuropatia diabética leve pode prevenir o desenvolvimento e, em alguns casos, reverter a condição, sem efeito adverso importante.

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Todos os estudos eram ensaios clínicos randomizados.

LEGENDA: FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); n (número de estudos); OB (óleo de semente de borragem); OP (óleo de semente de prímula).

TABELA 19 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À CÂNCERES E CONDIÇÕES ASSOCIADAS (n=3)

Autor, ano	Condição avaliada	Participantes		Intervenção			Conclusão	Efeito
		Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador		
KENNY et al., 2000	Câncer de mama	38	Mulheres com câncer de mama localizado ou metastático	GLA e Tamoxifeno	2800	Tamoxifeno	NR	Positivo
								GLA pode ser um complemento ao tamoxifeno contra o câncer endócrino de mama.
PURASIRI et al., 1994	Câncer colorretal	30	10 pacientes com câncer colorretal localizado 10 pacientes com câncer colorretal avançado	AG (GLA, DHA, EPA) + lítio e palmitato ascórbico	1168; 1752; 2336	Nenhum	15 45	Positivo
								n-3 e n-6 regularam as citocinas circulantes, reduzindo-as.
POTTEL et al., 2014	Inibição da perda de peso	85	Indivíduos com carcinoma celular escamoso de cabeça e pescoço e com perda de peso associada à quimioterapia	Óleo de Echium	1050	Placebo (óleo de girassol)	49	Nulo
								Óleo de Echium foi factível e bem tolerado. A ingestão resultou em aumento de EPA e DGLA eritrocitários, sem aumentar AA, porém não preveniu a perda de peso na quimioterapia.

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Todos os estudos eram ensaios clínicos randomizados.

LEGENDA: AA (ácido araquidônico); AG (ácido graxo); DGLA (dihomo-gama-linolênico); DHA (ácido docosa-hexaenico); EPA (ácido eicosapentaenico); GLA (ácido gama-linolênico); n (número de estudos); NR (não reportado).

TABELA 20 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-INOLÊNICO FRENTE À PROBLEMAS RENAIIS (n=4)

(continua)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho do estudo	Participantes		Intervenção		Duração (semanas)	Conclusão	Efeito	
			Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)				Comparador
KALANTAR-ZADEH et al., 2005	Hipoalbuminemia	ECNR	163	Indivíduos com problemas renais severos, que realizam hemodiálise de manutenção. 41 deles com hipoalbuminemia	Maltodextrina, triglicerídeos de cadeia média, OB, FO e óleo de cártamo.	1020	Sem suplementação	4	A suplementação em curto período, durante a hemodiálise, foi prática, conveniente e bem tolerada, associada ao aumento significativo de albumina sérica.	Positivo
IIJIMA et al., 2000	Deformação de eritrócitos de pacientes em hemodiálise	QE	7	Indivíduos com glomerulonefrite crônica - hemodiálise de manutenção	M. <i>circinelloides</i>	300	7 indivíduos saudáveis com a deformidade - sem suplementação	12	A suplementação melhora a deformabilidade em pacientes com hemodiálise, mudando a composição de AGs da membrana eritrocitária.	Positivo
SERI et al., 1993	Modulação de lipídios em problemas renais	ECR	28	Estágio final de doenças renais	OGN	15,1%	FO	8	Com a evidência de que as taxas de mortalidade decorrentes de doenças renais são aumentadas com a HPLP, os AGPICLs podem ser uma alternativa simples e eficaz.	Positivo

(conclusão)

YOSHIMOTO. FURUIEA et al. 1999	Pele urêmica	ECNR	16	Indivíduos que realizam hemodiálise e possuem problemas de pele seca e urêmica	OGN e FO	8,70%	Placebo (goma arábica)	6	O suplemento com GLA eleva DGLA plasmático e tende a melhorar, de maneira mais eficaz que LA, os sintomas urêmicos de pele.	Positivo
--------------------------------------	--------------	------	----	--	----------	-------	------------------------	---	---	----------

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: AG (ácido graxo); AGPICL (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa); DGLA (dihomo-gama-linolênico); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); HPLP (hiperlipidemia); LA (ácido linoleico); n (número de estudos); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra).

TABELA 21 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-LINOLÊNICO FRENTE À PROBLEMAS ÓSSEOS (n=3)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho do estudo	Participantes		Intervenção			Conclusão	Efeito
			Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador		
BASSEY et al., 2000	Remodelação óssea	ECR	43	Mulheres na pré e pós-menopausa	OP, FO e cálcio	NR	Cálcio	12	A suplementação de OP, FO e cálcio não demonstrou efeito significativo, quando comparado ao cálcio isolado.
KRUGER et al., 1998	Osteoporose	ECR	66	Mulheres com osteoporose ou osteopenia	OP, FO e cálcio	480	Placebo (óleo de coco) e cálcio	18	GLA e EPA apresentam benefícios ósseos em pacientes idosos. A administração é segura por tempo prolongado.
VAN PAPENDORP; COETZER; KRUGER, 1995	Osteoporose	ECNR	40	Idosos com osteoporose	OP	400	FO	4	FO combinado à OP ou isolado pode aumentar a formação óssea, conforme os níveis de osteocalcina, pró-colágeno e fosfatase alcalina. AGs são seguros e apropriados para uso em longos períodos para idosos.

FONTE: A autora (2022).

LEGENDA: AG (ácido graxo); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); EPA (ácido eicosapentaenoico); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); n (número de estudos); NR (não reportado); OP (óleo de semente de primula).

TABELA 22 – ESTUDOS DE INTERVENÇÃO DE ÁCIDO GAMA-INOLÊNICO FRENTE À CONDIÇÕES VARIADAS (n=20)

Autor, ano	Condição avaliada	Desenho do estudo	Participantes			Intervenção			Duração (meses)	Conclusão	Efeito
			Nº	Perfil	Composição	GLA (mg)	Comparador				
GRAHAM; FRANKS; BONNEY, 1994	Modulação de prostanoides endometriais	ECNR	10	Mulheres saudáveis	GLA	480	EPA	6	A suplementação de EPA e GLA pode ter efeito na regulação de prostaglandinas e na função endometrial.	Positivo	
OLVEIRA et al., 2010	Fibrose cística	QE	17	Indivíduos com fibrose cística	GLA, DHA e EPA	258	Nenhum	12	A suplementação com doses baixas de n-3 e n-6 torna possível normalizar o padrão de AGs nos fosfolípidios plasmáticos e melhorar parâmetros avaliados.	Positivo	
JENKINS; GREEN; THOMPSON, 1996	Hepatite B crônica	ECR	20	Indivíduos com hepatite B crônica	OP	360	Placebo (parafina líquida)	12	Não houve variação nos parâmetros bioquímicos, virais e histológicos de danos hepáticos.	Nulo	
LENG et al., 1998	Doença arterial periférica	ECR	120	Indivíduos com claudicação intermitente estável	AGPACL	1120	Placebo (óleo de girassol)	24	A combinação entre os AGPACLs produziu redução da pressão sistólica.	Positivo	

(continua)

(continua)

KHAN et al., 2003	Função endotelial e tônus vascular	ECR	173	Indivíduos saudáveis	OP e placebo	400	Placebo (óleo de soja e óleo de coco) FO e placebo Óleo de soja e placebo Óleo de girassol e placebo	8	O estudo mostrou significante melhoria na vasodilatação após a suplementação com FO.	Nulo
AGOSTONI et al., 2001	Deficiência na fenilalanina hidroxilase	ECR	24	Crianças com a deficiência na fenilalanina hidroxilase tipo 1 em tratamento	AGPACL	23,2/4Kg	Placebo (óleo de oliva)	12	Suplementação balanceada com AGPACL em crianças com a condição pode melhorar o status de DHA sem afetar adversamente o status de AA.	Positivo
HIME et al., 2021	Hipertensão	ECR	96	Mulheres pós- menopausa com hipertensão controlada	OB	425	Placebo	24	A suplementação com BO diminuiu a pressão arterial em hipertensas pós-menopausa, além de reduzirem ligeiramente a relação cintura- quadril.	Positivo
DEFERNE; LEEDS, 1992	Hipertensão	ECNR	18	Indivíduos com hipertensão	OGN, OP, OB e FO	2312	Placebo (óleo de girassol)	1,5	A pressão diastólica estava significativamente aumentada nos tratados. Houve alteração leve em AGs e ésteres de colesterol.	Positivo

		(continua)								
RODGERS et al., 2009	Urolitíase	QE	16	8 homens brancos e 8 homens negros saudáveis	OP	80	Nenhum	1	A suplementação com OP tem potencial para ser modalidade terapêutica frente à urolitíase causada por óxido de cálcio.	Positivo
MAASWINKEI-MOOIJ; BROUWER; RIZZO, 1994	Síndrome de Sjögren-Larsson	Relato de caso	5	Crianças com a síndrome	OP	3mg/Kg ou 5mg/Kg	Nenhum	64	A suplementação dietética não obteve sucesso, mesmo com intervenção na primeira infância.	Nulo
PONNALA et al., 2009	Dano genético causado por DFH	ECNR	62	Indivíduos que realizam tratamento com DFH	GLA e DFH	120	50 pessoas saudáveis sem suplementação	1	Os resultados <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> sugerem que GLA induz apoptose de células com dano genético quando combinados à DFH.	Positivo
ARAGONA et al., 2005	Síndrome de Sjögren	ECR	40	Pacientes com a síndrome	LA e GLA	30	Placebo	4	Parece que o n-6 pode ajudar no controle de evolução de sinais e sintomas no olho seco.	Positivo
MCKENDRY, 1982	Síndrome de Sjögren	QE	10	Pacientes com a síndrome e queixa de secreção ocular e oral	Vitamina C, OP e piridoxina	NR	Nenhum	10	Não houve melhora significativa dos pacientes pré e pós-suplementação.	Nulo

(continua)

STAINFORTH; LAYTON; GOODFIELD, 1996	Esclerose sistêmica	ECR	25	Indivíduos com esclerose sistêmica	OP e FO	1620	Placebo (óleo de girassol)	6	AGs dietéticos não possuem função no tratamento de sintomas vasculares em esclerose sistêmica estabelecida.	Nulo
WILLIAMS et al., 1986	Charcot- Marie-Tooth	ECNR	40	20 com Charcot- Marie-Tooth (tipo1), 20 saudáveis	AG	1620	Saudáveis sem suplementação	12	Apesar do alto conteúdo destes compostos na mielina, o aumento de AG na dieta não foi capaz de restaurar os AGs séricos e melhorar as funções dos acometidos por Charcot-Marie- Tooth.	Nulo
PRICHARD et al., 1988	Modulação dos prostanoides gástricos	ECR	20	Homens saudáveis	OP	360	Placebo (óleo de oliva)	0,5/ tratamento	Embora não seja eficaz contra a lesão de mucosa induzida por aspirina, suplementação dietética semelhante pode prevenir úlcera péptica.	Nulo

						(conclusão)					
BACCI et al., 2003	Celulite	ECNR	145	Indivíduos com celulite	Bioflavonoides, AGPICLs, vitamina E, plantas medicinais	NR	Bioflavonoides, vit E e plantas medicinais	Placebo	1,5	Fitoterápicos testados demonstraram eficácia em melhorar celulite e problemas relacionados.	Positivo
BROWN et al., 2001	Modulação dos hormônios séricos	ECR	56	Homens saudáveis	Androstenediol, Saw Palmetto, indol-3-carbinol, crisina, GLA e <i>Tribulus terrestris</i>	1500	Placebo (farina de arroz)	1		A ingestão de androstenediol combinado a produtos fitoterápicos não preveniu a formação de estradiol e dihidrotestosterona.	Nulo
SAFARINEJAD; SHAFIEI; SAFARINEJAD, 2013	Modulação dos níveis de PSA	ECR	504	Homens saudáveis	n-6	2400	Coenzima Q10	12		EPA e coenzima Q10 associaram-se a níveis menores de PSA. O contrário ocorre com GLA.	Não foi possível classificar o efeito.
STAVRINOU et al., 2020	Função cognitiva	ECR	46	Idosos caucasianos com função cognitiva levemente comprometida	DHA, EPA, GLA, LA, vitamina A e E, gama-tocoferol	1800	Placebo (óleo de oliva)	24		Altas doses de n-3 e n-6, em combinação com vitaminas e antioxidantes, pode ser um potencial nutricional para prevenção ou possível tratamento do comprometimento cognitivo.	Positivo

FONTE: A autora (2022).

NOTA: Os estudos destacados em cores não apresentaram conclusão sobre a suplementação de ácido gama-linolênico ou suas fontes.

LEGENDA: AA (ácido araquidônico); AG (ácido graxo); AGP1CL (ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa); DFH (difenilhidantoína); DHA (ácido docosahexaenoico); ECNR (ensaio clínico não-randomizado); ECR (ensaio clínico randomizado); EPA (ácido eicosapentaenoico); FO (óleo de peixe); GLA (ácido gama-linolênico); LA (ácido linoleico); n (número de estudos); NR (não reportado); n-3 (ômega-3); n-6 (ômega-6); OB (óleo de semente de borragem); OGN (óleo de semente de groselha negra); OP (óleo de semente de primula); PA (pressão arterial); PSA (antígeno prostático específico); QE (*quasi-experimental*).

5 CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo tornou possível o mapeamento de publicações relacionadas a suplementação de GLA em condições de saúde humana. De forma geral, nas últimas 4 décadas, publicações sobre GLA, na forma isolada ou por meio de suas fontes vegetais, demonstraram a prevalência de desfechos positivos em relação as evidências de saúde. No entanto, não foi observado um consenso sobre os eventuais benefícios associados ao GLA, sendo influenciado pelas diferentes condições de saúde e esquemas de intervenções.

O presente trabalho constitui uma referência de estudos, podendo ser explorado e fundamentar o desenvolvimento de revisões secundárias, destinadas às abordagens específicas sobre condições de saúde. O estudo permite identificar lacunas relacionadas aos estudos primários, possibilitando desenvolvimento de novos ensaios e oportunizando melhor compreensão sobre as alegações de saúde que acompanham o uso do GLA como suplemento alimentar.

REFERÊNCIAS

- ABEDI, E.; SAHARI, M. A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. **Food Science & Nutrition**, v. 5, n. 2, p. 443–463, 2014. DOI: 10.1002/fsn3.121.
- ABRAHAM, R. D.; RIEMERSMA, A. R.; ELTON, R. A.; MACINTYRE, C.; OLIVER, M. F. Effects of safflower oil and evening primrose oil in men with a low dihomo- γ -linolenic level. **Atherosclerosis**, v. 81, n. 3, p. 199–208, 1990.
- ADILI, R.; HAWLEY, M.; HOLINSTAT, M. Regulation of platelet function and thrombosis by omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, v. 139, n. 1, p. 10–18, 2018. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2018.09.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2018.09.005>.
- AGOSTONI, C.; SCAGLIONI, S.; BONVISSUTO, M.; BRUZZESE, M. G.; GIOVANNINI, M.; RIVA, E. Biochemical effects of supplemented long-chain polyunsaturated fatty acids in hyperphenylalaninemia. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 64, n. 2, p. 111–115, 2001. DOI: 10.1054/plef.2001.0249.
- AHMAD, L. L. A.; NORHAYATI, M. N.; ROSLI, R. R. M.; MUHAMMAD, J. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy of evening primrose oil for mastalgia treatment. **Internacional Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6295, p. 1–18, 2021.
- ALASHMALI, S. M.; HOPPERTON, K. E.; BAZINET, R. P. Lowering dietary n-6 polyunsaturated fatty acids : interaction with brain arachidonic and docosahexaenoic acids. **Current Opinion on Lipidology**, v. 27, n. 1, p. 54–66, 2016. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000255.
- ALHASSAN, S.; HATTAB, Y.; BAJWA, O.; BIHLER, E.; SINGH, A. C. Asthma. **Critical Care Nursing Quarterly**, v. 39, n. 2, p. 110–123, 2016. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000104.
- ALMAAS, A. N.; TAMNES, C. K.; NAKSTAD, B.; HENRIKSEN, C. Long-chain

polyunsaturated fatty acids and cognition in vlbw infants at 8 years : an RCT. **Pediatrics**, v. 135, n. 6, p. 872–980, 2015. DOI: 10.1542/peds.2014-4094.

AMAN, M. G.; MITCHELL, E. A. The effects of essential fatty acid supplementation by efamol in hyperactive children. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 15, n. 1, p. 75–90, 1987.

ANANDAN, C.; NURMATOV, U.; SHEIKH, A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease : systematic review and meta-analysis. **Allergy**, v. 64, n. 10, p. 840–848, 2009. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02042.x.

ANTHAMATTEN, A.; PARISH, A. Clinical update on osteoporosis. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 64, n. 3, p. 265–275, 2019. DOI: 10.1111/jmwh.12954.

ARAGONA, P.; BUCOLO, C.; SPINELLA, R.; GIUFFRIDA, S.; FERRERI, G. Systemic Omega-6 Essential Fatty Acid Treatment and PGE1 Tear Content in Sjogren's Syndrome Patients. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 46, n. 12, p. 4474–4479, 2005. DOI: 10.1167/iovs.04-1394.

ARÊDES, M. R.; MANN, E. H. A.; DE OLIVEIRA, T. M. F. C.; LIMA, G. T.; SIMÕES, C. D.; SILVA, M. N.; BRANDÃO, G. V. de B.; SANTOS, L. B. de M. Síndrome de sjögren-larsson : fatores genéticos , sintomas e tratamento Sjögren-larsson syndrome: genetic factors , symptoms, and treatment. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 7159–7166, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-262.

ARISAKA, M.; YAMASHIRO, Y. Fatty acid and prostaglandin metabolism in children with diabetes mellitus . ii . - the effect of evening primrose oil supplementation on serum fatty acid and plasma prostaglandin levels. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 43, n. 18, p. 197–201, 1991.

ARKSEY, H.; O' MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **Internacional Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005. DOI: 10.1080/1364557032000119616.

ARM, J. P. et al. Impact of botanical oils on polyunsaturated fatty acid metabolism and leukotriene generation in mild asthmatics. **Lipids in Health and Disease**, v. 12, n. 141,

p. 1–11, 2013.

ARNOLD, L. E.; KLEYKAMP, D.; VOTOLATO, N. A.; TAYLOR, W. A.; KONTRAS, S. B.; TOBIN, K. Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to d-amphetamine. **Biological Psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 222–228, 1989.

ASADI-SAMANI, M.; BAHMANI, M.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: A review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 1, p. S22–S28, 2014. DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60199-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60199-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60199-1).

ASHCHEULOVA, T. V.; GERASIMCHUK, N. N.; DEMYDENKO, G. V.; KOMPANIIETS, K. N.; KOCHUBIEI, O. A. Dislipidemia: definition, diagnostics and treatment. **Likars'ka sprava**, v. 14, n. 8, p. 483–488, 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO. O que é TDAH. Disponível em: <https://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/>. Acesso em: 12 nov 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIA DE ALIMENTOS PARA FINS ESPECIAIS E CONGÊNERES (ABIAD). Disponível em: <https://abiad.org.br/pesquisa-de-mercado-suplementos-alimentares/#wrap>. Acesso em: 18 nov 2021.

BACCI, P. A.; ALLEGRA, C.; ALBERGATI, F.; BRAMBILLA, E.; BOTTA, G.; MANCINI, S. Randomized, placebo-controlled double-blind clinical study of the efficacy of a multifunctional plant complex in the treatment of so-called “cellulite”. **Internacional Journal of Cosmetic Surgery and Aesthetic Dermatology**, v. 5, n. 1, p. 53–68, 2003.

BALIC, A.; VLAŠC, D.; ŽUŽUL, K.; MARINOVIC, B.; MOKOS, Z. B. Omega-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 741, p. 1–26, 2020.

BAMFORD, JTM; RAY, S.; MUSEKIWA, A.; VAN GOOL, C.; HUMPHREYS, R.; ERNST, E. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema (Review). **Cochrane**

Database of Systematic Reviews, v. 30, n. 4, p. 1–76, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004416.pub2.www.cochranelibrary.com.

BARABINO, S.; ROLANDO, M.; CAMICIONE, P.; RAVERA, G.; ZANARDI, S.; GIUFFRIDA, S.; CALABRIA, G. Systemic linoleic and gamma -linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. **Cornea**, v. 22, n. 2, p. 97–101, 2003.

BARHAM, J. B.; EDENS, M. B.; FONTEH, A. N.; JOHNSON, M. M.; EASTER, L.; CHILTON, F. H. Addition of eicosapentaenoic acid to γ -linolenic acid-supplemented diets prevents serum arachidonic acid accumulation in humans. **Journal of Nutrition**, v. 130, n. 8, p. 1925–1931, 2000. DOI: 10.1093/jn/130.8.1925.

BARRAGÁN, E.; BREUER, D.; DÖPFNER, M. Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. **Journal of Attention Disorders**, v. 21, n. 5, p. 433–441, 2014. DOI: 10.1177/1087054713518239.

BARRE, D. E.; HOLUB, B. J. The Effect of Borage Oil Consumption on the Composition of Individual Phospholipids in Human Platelets. **Lipids**, v. 27, n. 5, p. 315–320, 1992.

BARTON, D.; LOPRINZI, C.; WAHNER-ROEDLER, D. Hot Flashes: Aetiology and Management. **Drugs & Aging**, v. 18, n. 8, p. 597–606, 2001.

BARZAMAN, K.; KARAMI, J.; ZAREI, Z.; HOSSEINZADEH, A.; KAZEMI, M. H.; MORADI-KALBOLANDI, S.; SAFARI, E.; FARAHMAND, L. International Immunopharmacology Breast cancer: Biology , biomarkers , and treatments. **Internacional Immunopharmacology**, v. 84, n. 106535, p. 1–10, 2020. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106535.

BASSEY, E. J.; LITTLEWOOD, J. J.; ROTHWELL, M. C.; PYE, D. W. Lack of effect of supplementation with essential fatty acids on bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women : two randomized controlled trials of Efascal v . calcium alone. **British Journal of Nutrition**, v. 83, n. 6, p. 629–635, 2000.

BATH-HEXTALL, FJ.; JENKINSON, C.; HUMPHREYS, R.; WILLIAMS, HC. Dietary

supplements for established atopic eczema (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 15, n. 2, p. 1–54, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD005205.pub3.www.cochranelibrary.com.

BEAUBAIRE, N. A.; SIMON, J. E. Production Potencial of *Borago officinalis* L. **Acta Horticulturae**, v. 208, n. 12, p. 101–114, 1987.

BEHBOUDI-GANDEVANI, S.; HARIRI, F.; MOGHADDAM, L. The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life : a randomized clinical trial. **Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology**, v. 39, n. 4, p. 1–7, 2017. DOI: 10.1080/0167482X.2017.1348496. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1348496>.

BERBERT, A. A.; ROSA, C.; KONDO, M.; ALMENDRA, C. L.; MATSUO, T.; DICHI, I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. **Nutrition**, v. 21, n. 2, p. 131–136, 2005. DOI: 10.1016/j.nut.2004.03.023.

BHATTACHARYA, A.; GHOSAL, S.; BHATTACHARYA, S. K. Effect of fish oil on offensive and defensive factors in gastric ulceration in rats. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 74, n. 2, p. 109–116, 2006. DOI: 10.1016/j.plefa.2005.11.001.

BIRUDARAJU, D.; CHERUKURI, L.; KINNINGER, A.; CHAGANTI, B. T.; SHAIKH, K.; HAMAL, S.; FLORES, F.; ROY, S. K.; BUDOFF, M. J. A combined effect of Cavacurcumin , Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma e linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in healthy volunteers- a randomized , double-blind , placebo-controlled study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 35, n. 1, p. 174–179, 2020. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.09.011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.09.011>.

BLOMMERS, J.; KLERK, E. S. M. D. L.; KUIK, D. J.; BEZEMER, P. D.; MEIJER, S. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia : A randomized , double-blind , controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 6, n. 28, p. 1389–1394, 2002. DOI: 10.1067/mob.2002.127377.

BOBERG, M.; VESSBY, B.; SELINUS, I. Effects of dietary supplementation with n-6 and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on serum lipoproteins and platelet

function in hypertriglyceridaemic patients. **Acta Médica Scandinava**, v. 220, n. 2, p. 153–60, 1986.

BOONE, K. M.; GRACIOUS, B.; KLEBANOFF, M. A.; ROGERS, L. K.; RAUSCH, J.; COURY, D. L.; KEIM, S. A. Omega-3 and -6 fatty acid supplementation and sensory processing in toddlers with ASD symptomology born preterm: A randomized controlled trial. **Early Human Development**, v. 115, n. 1, p. 64–70, 2017. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2017.09.015.

BOTHA, A.; KOCK, J. L. F.; COETZEE, D. J.; BOTES, P. J. Physiological properties and fatty acid composition in *Mucor circinelloides* f. *circinelloides*. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 71, n. 3, p. 201–206, 1997.

BRASIL, Anvisa. Instrução normativa - IN Nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, n. 2, 2018c. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_COMP.pdf/db9c7460-ae66-4f78-8576-dfd019bc9fa1.

BRASIL, Anvisa. Instrução Normativa - IN Nº 87, DE 15 de março DE 2021. Estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição de ácidos graxos e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2021, p. 6, 2021.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução 661, de 25 de outubro de 2018. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2018, n. 1, 2018b.

BRASIL, ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 243, de 26 de julho de 2018. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 144, n. 1, p. 100, 2018a. DOI: 10.29333/aje.2019.423a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.080><http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.06.007><https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02309/full><http://dx.doi.org/10.1007/s13762->

BRIGNOLE-BAUDOIN, F.; BAUDOIN, C.; ARAGONA, P.; ROLANDO, M.;

LABETOULLE, M.; PISELLA, P. J.; BARABINO, S.; SIOU-MERMET, R.; CREUZOT-GARCHER, C. A multicentre, double-masked, randomized , controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. **Acta Ophthalmologica**, v. 89, n. 7, p. 591–597, 2011. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02196.x.

BROSCHÉ, T.; PLATT, D. Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism , transepidermal water loss and skin parameters in elderly people. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 30, n. 2, p. 139–150, 2000.

BROUWER, D. A. J.; HETTEMA, Y.; VAN, J. J. D.; MUSKIET, F. A. J. gamma-Linolenic acid does not augment long chain polyunsaturated fatty acid status. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 59, n. 5, p. 329–334, 1998.

BROWN, G. A.; VUKOVICH, M. D.; MARTINI, E. R.; KOHUT, M. L.; FRANKE, W. D.; MS, D. A. J.; KING, D. S. Endocrine and Lipid Responses to Chronic Androstenediol-Herbal Supplementation in 30 to 58 Year Old Men Endocrine and Lipid Responses to Chronic Androstenediol-Herbal Supplementation in 30 to 58 Year. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, n. 5, p. 520–528, 2001. DOI: 10.1080/07315724.2001.10719061.

BROX, J. H.; KILLIE, J. E.; GUNNES, S.; NORDØY, A. The effect of cod liver oil and corn oil on platelets and vessel wall in man. **Thrombosis Haemostasis**, v. 46, n. 3, p. 604–611, 1981.

BRZESKI, B. Y. M.; MADHOK, R.; CAPELL, H. A. Evening Primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **British Journal of Rheumatology 1991**, v. 30, n. 5, p. 5–7, 1991.

CALLAWAY, J.; SCHWAB, U.; HARVIMA, I.; HALONEN, P.; OTTO, M.; HYVONEN, P.; JARVINEN, T. Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 16, n. 2, p. 87–94, 2005. DOI: 10.1080/09546630510035832.

CAMPBELL, F.; DICKINSON, H. O.; CRITCHLEY, J. A.; FORD, G. A.; BRADBURN, M. A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of

hypertension. **Europe Journal of Preventive Cardiology**, v. 20, n. 1, p. 107–120, 2012. DOI: 10.1177/2047487312437056.

CHAPPELL, L. C.; CLUVER, C. A.; KINGDOM, J.; TONG, S. Pre-eclampsia. **The Lancet**, v. 6736, n. 20, p. 1–14, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.

CHARCOT-MARIE-TOOTH ASSOCIATION. Disponível em: <https://www.cmtausa.org/understanding-cmt/what-is-cmt/>. Acesso em: 19 nov 2021.

CHAUDHARI, R. K.; MAHLA, A. S.; SINGH, A. K.; SINGH, S. K.; PAWDE, A. M. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid rich fish oil on the endometrial prostaglandin production in the doe (*Capra hircus*). **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, v. 135, n. 1, p. 27–35, 2018. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2018.02.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2018.02.001>.

CHEN, Y. C.; CHIU, W. T.; WU, M. S. Therapeutic Effect of Topical Gamma-Linolenic Acid on Refractory. **American Journal of Kidney Diseases**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 69–76, 2006. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.03.082.

CHENG, X.; SMITH, J. C. Biological membrane organization and cellular signaling. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 9, p. 5849–5880, 2018. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00439.

CHEUNG, K. L. C. Management of cyclical mastalgia in oriental women: pioneer experience of using gamolenic acid (efamast) in asia. **Australian New Zealand Journal of Surgery**, v. 69, n. 1, p. 492–494, 1999.

CHOWDHURY, R. et al. Association of dietary, circulating and supplement fatty acids with coronary risc. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 3, p. 398–406, 2014.

CLARIVATE. CAPES BRASIL. <https://incites.help.clarivate.com/Content/Research-Areas/brazil-capes.htm>. Acesso em: 12 jul 2021

CLAYTON, J. A. Dry Eye. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 23, p. 2212–2223, 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1407936.

COMPSTON, J. E.; MCCLUNG, M. R.; LESLIE, W. D. Osteoporosis. **The Lancet**, v. 393, n. 1, p. 364–376, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.

CONTE, S. M.; VALE, P. R. Peripheral arterial disease. **Heart, Lung and Circulation**,

v. 27, n. 4, p. 427–432, 2017. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.10.014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.014>.

COOK, T. D. Quasi-experimental design. **Wiley Encyclopedia of Management**, v. 1, n. 1, p. 1–2, 2014.

CORDEIRO, A. M.; DE OLIVEIRA, G. M.; RENTERÍA, J. M.; GUIMARÃES, C. A. Revisão sistemática: Uma Revisão Narrativa. **Comunicação Científica**, v. 34, n. 6, p. 428–431, 2007.

CORTEZ, R. E.; DE MEJIA, E. G. Blackcurrants (*Ribes nigrum*): A Review on Chemistry , Processing , and Health Benefits. **Journal of Food Science**, v. 84, n. 9, p. 2387–2401, 2019. DOI: 10.1111/1750-3841.14781.

CREUZOT, C. I.; PASSEMARD, M. I.; JOFFRE, C.; POULIQUEN, P.; ELENA, P. P.; BRON, A.; BRIGNOLE, F. Amelioration de la symptomatologie chez des patients atteints de secheresse oculaire et traites oralement par des acides gras polyinsatures. **Journal Français D’ophthalmologie**, v. 26, n. 8, p. 868–873, 2006.

CREUZOT, C. I.; PASSEMARD, M. I.; JOFFRE, C.; POULIQUEN, P.; ELENA, P. P.; BRON, A.; BRIGNOLE, F. Évaluation de l ’ efficacité du Nutrilarm ® , complément nutritionnel à base d ’ acides gras essentiels polyinsaturés oméga 3 et oméga 6 , versus placebo chez des patients atteints de sécheresse oculaire bilatérale modérée et traitée. **Journal Français D’ophthalmologieD’ophthalmologie**, v. 34, n. 7, p. 448–455, 2011. DOI: 10.1016/j.jfo.2011.01.018.

CULLEN, J.; DARBY, L.; RAHMANI, MJH. Dyslexia: an invisible disability. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 80, n. 8, p. 426–427, 2019.

D’ALMEIDA, A.; CARTER, J. P.; ANATOL, A.; PORST, C. Effects of a combination of evening primrose oil (gamma linolenic acid) and fish oil (eicosapentaenoic + docahexaenoic acid) versus magnesium , and versus placebo in preventing pre-eclampsia. **Women & Health**, v. 19, n. 2, p. 117–131, 2015. DOI: 10.1300/J013v19n02.

DALL’OGLIO, F.; NASCA, M. R.; FIORENTINI, F.; MICALI, G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n.

6, p. 672–685, 2021. DOI: 10.1111/ijd.15390.

DAS, U. Essential Fatty Acids - A Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 7, n. 6, p. 467–482, 2006. DOI: 10.2174/138920106779116856.

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

DAS, U. N. Bioactive Lipids in Age-Related Disorders. *Em*: GUEST, Paul C. (ed.). **Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders**. Brazil: Springer, 2020. p. 33–84.

DAWCZYNSKI, C.; HACKERMEIER, U.; VIEHWEGER, M.; STANGE, R.; SPRINGER, M. Incorporation of n-3 PUFA and γ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis - a randomized controlled human intervention trial Incorporation of. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 130, p. 2–12, 2011. DOI: 10.1186/1476-511X-10-130. Disponível em: <http://www.lipidworld.com/content/10/1/130>.

DE BOECK, K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 1, p. 893–899, 2020. DOI: 10.1111/apa.15155.

DE CARVALHO, C. C. C. R.; CARAMUJO, M. J. The Various roles of fatty acids. **Molecules**, v. 25, n. 2583, p. 2–36, 2018. DOI: 10.3390/molecules23102583.

DE SPIRT, S.; STAHL, W.; TRONNIER, H.; SIES, H.; BEJOT, M.; MAURETTE, J.; HEINRICH, U. Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 3, p. 440–445, 2009. DOI: 10.1017/S0007114508020321.

DEFERNE, J. L.; LEEDS, A. R. The Antihypertensive effect of dietary supplementation with a 6-desaturated essential fatty acid concentrate as compared with sunflower seed oil. **Journal of Human Hypertension**, v. 6, n. 2, p. 113–119, 1992.

DEKKER, E.; TANIS, P. J.; VLEUGELS, J. L. A.; KASI, P. M.; WALLACE, M. B. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140->

6736(19)32319-0.

DELGADO, G. E.; KR, B. K.; LORKOWSKI, S.; VON SCHACKY, C.; KLEBER, M. E. Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality — The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. **Journal of clinical lipidology**, v. 11, n. 1, p. 126–135, 2017. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.10.015.

DENTON, C. P.; KHANNA, D. Systemic sclerosis. **The Lancet**, v. 390, n. 10103, p. 1685–1699, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).

DEPARTAMENTO DE AGRICULTURA DOS ESTADOS UNIDOS - SERVIÇO DE CONSERVAÇÃO DE RECURSOS NATURAIS (USDA, NRCS). Disponível em: <https://plants.sc.egov.usda.gov>. Acesso em: 09 nov 2021.

DJULBEGOVIC, B.; GUYATT, G. H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. **The Lancet**, v. 390, n. 10092, p. 415–423, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31592-6. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6).

DOBSON, R.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis – a review. **European Journal of Neurology**, v. 26, n. 1, p. 27–40, 2019. DOI: 10.1111/ene.13819.

DOWNIE, LE.; LINDSLEY, KB; AKPEK, EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 18, n. 12, p. 1–193, 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD011016.pub2.www.cochranelibrary.com.

DUNN, A.; NIGG, J. T.; SULLIVAN, E. L. Pharmacology , Biochemistry and Behavior Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 182, n. 1, p. 22–34, 2019. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.05.005.

DWYER, J. T.; COATES, P. M.; SMITH, M. J. Dietary supplements : regulatory challenges and research resources. **Nutrients**, v. 10, n. 41, p. 1–24, 2018. DOI: 10.3390/nu10010041.

EFAMOL. About us, 2019. Disponível em: <https://www.efamol.com/pages/about-us>. Acesso em: 12 nov 2021.

ELJAOUDI, R.; ELKABBAJ, D.; BAHADI, A.; IBRAHIMI, A.; BENYAHIA, M.; ERRASFA, M. Consumption of argan oil improves anti-oxidant and lipid status in hemodialysis patients. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 10, p. 1595–1599, 2015.

ESCOFFERY, C.; LEBOW-SKELLEY, E.; UDELSON, H.; BÖING, E. A.; WOOD, R.; FERNANDEZ, M. E.; MULLEN, P. D. A scoping study of frameworks for adapting public health evidence-based interventions. **Translational Behavioral Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2018. DOI: 10.1093/tbm/ibx067.

ESSOUIRI, J.; HARZY, T.; BENAICHA, N.; ERRASFA, M.; EZZAHRA, F. Effectiveness of argan oil consumption on knee osteoarthritis symptoms: a randomized controlled clinical trial. **Betham Science**, v. 13, n. 3, p. 231–235, 2017.

FA-LIN, Z.; WU, Z. Y.; YAN, H.; TAO, Z.; KANG, L. Efficacy of blackcurrant oil soft capsule, a Chinese herbal drug, in hyperlipidemia treatment. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 2, p. 209–213, 2010. DOI: 10.1002/ptr.3092.

FABBROCINI, G.; CAMELI, N.; MARASCA, C.; IZZO, R. A dietary supplement to reduce side effects of oral isotretinoin therapy in acne patients. **Italian Journal of Dermatology and Venereology**, v. 49, n. 4, p. 441–445, 2014.

FARZANEH, F.; FATEHI, S. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes : a randomized clinical trial. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 288, n. 5, p. 1075–1079, 2013. DOI: 10.1007/s00404-013-2852-6.

FAVALLI, E. G.; BIGGIÖGGERO, M.; CROTTI, C.; BECCIOLINI, A.; RAIMONDO, M. G.; MERONI, P. L. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 56, n. 3, p. 333–345, 2019.

FEINGOLD, KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. Massachusetts: MDText.com, 2019. E-book. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>. Acesso em: 9 out 2021

FERREIRA, M. S.; ROCHA, K. D. C.; GARCIA, C. E. R. Aplicações biológicas do ácido gama-linolênico. *Em: Compostos bioativos e suas aplicações*. 1. ed. [s.l.] : Merida,

2021. p. 359–377. DOI: <https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c16>.

FONTÉS, M. Charcot Marie Tooth Disease. A Single Disorder? **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3807, p. 1–5, 2018. DOI: 10.3390/ijms19123807.

FOSTER, R. H.; HARDY, G.; ALANY, R. G. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. **Nutrition**, v. 26, n. 7, p. 708–718, 2010. DOI: 10.1016/j.nut.2009.10.014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.10.014>.

FREEDMAN, R. R. Physiology of Hot Flashes. **American Journal of Human Biology**, v. 13, n. 1, p. 453–464, 2001.

FREEDMAN, R. R. Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, [S. l.], v. 142, p. 115–120, 2013. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.010>.

GALARRAGA, B.; HO, M.; YOUSSEF, H. M.; HILL, A.; MCMAHON, H.; HALL, C.; OGSTON, S.; NUKI, G.; BELCH, J. J. F. Cod liver oil (n -3 fatty acids) as an non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 47, n. 5, p. 665–669, 2008. DOI: 10.1093/rheumatology/ken024.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. **The New England Journal Of Medicine**, v. 350, n. 11, p. 1118–1129, 2004.

GANG, L.; ZHI, Y.; SONG, X.; YIN, H.; YAN, Y.; GUO, W.; SHU, F. Low n - 6 / n - 3 PUFA Ratio Improves Lipid Metabolism , Inflammation , Oxidative Stress and Endothelial Function in Rats Using Plant Oils as n - 3 Fatty Acid Source. **Lipids**, v. 51, p. 49–59, 2016. DOI: 10.1007/s11745-015-4091-z.

GANS, R. O. B.; BILO, H. J. G.; WEERSINK, E. G. L.; RAUWERDA, J. A.; FONK, T.; POPP-SNIJDERS, C. Fish Oil Supplementation in Patients with Stable Claudication. **American Journal of Surgery**, v. 160, n. 5, p. 490–495, 1990.

GARCIA-LARSEN, Vanessa et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease : A systematic review and meta-analysis. **PLOS**

Medicine, v. 125, p. 1–25, 2018.

GEBRIM, L. H.; QUADROS, L. G. de A. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 6, p. 319–323, 2006.

GEPPERT, J.; DEMMELMAIR, H.; HORNSTRA, G.; KOLETZKO, B. Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. **British Journal of Nutrition**, v. 99, n. 2, p. 360–369, 2008. DOI: 10.1017/S0007114507801577.

GHAZANFARPOUR, M.; SADEGHI, R.; ABDOLAHIAN, S.; ROUDSARI, R. L. The efficacy of Iranian herbal medicines in alleviating hot flashes: A systematic review. **International Journal of Reproductive BioMedicine**, v. 14, n. 3, p. 155–166, 2016.

GHOSH, A.; GAO, L.; THAKUR, A.; SIU, P. M.; LAI, C. W. K. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. **Journal of Biomedical Science**, v. 25, n. 50, p. 1–15, 2017. DOI: 10.1186/s12929-017-0357-5.

GILLINGHAM, L. G.; GUSTAFSON, J. A.; HAN, S.; JASSAL, D. S.; JONES, P. J. H. High-oleic rapeseed (canola) and flaxseed oils modulate serum lipids and inflammatory biomarkers in hypercholesterolaemic subjects. **British Journal of NUTRIt**, v. 105, n. 3, p. 417–427, 2011. DOI: 10.1017/S0007114510003697.

GIUDETTI, A. M. et al. An altered lipid metabolism characterizes Charcot-Marie-Tooth type 2B peripheral neuropathy. **BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1865, n. 158805, p. 1–15, 2020. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158805. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158805>.

GOGOU, M.; KOLIOS, G. The effect of dietary supplements on clinical aspects of autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. **Brain and Development**, v. 39, n. 8, p. 656–664, 2017. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.029. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.029>.

GOLAPAN, A.; REUBEN, S. C.; AHMED, S.; DARVESH, A. S.; HOHMANN, J.; BISHAYEE, A. Food & Function The health benefits of blackcurrants. **Food & Function**, v. 3, n. 1, p. 795–809, 2014. DOI: 10.1039/c2fo30058c.

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

GRAHAM, J.; FRANKS, S.; BONNEY, R. C. In Vivo and In Vitro Effects of Gamma-linolenic Acid and Eicosapentaenoic Acid on Prostaglandin Production and Arachidonic Acid Uptake by Human Endometrium. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 50, n. 6, p. 321–329, 1994.

GRANDINI, N. A.; FRANÇA, T. C. J.; SANTOS, S. H. de A.; JÚNIOR, A. M.; NOGUEIRA, T. A.; ALMEIDA, K. C. L.; LATINI, J. T. P. A ação de suplementos de óleo de peixe no reparo tecidual de camundongos lesionados. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 26130–26143, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n5-172.

GREINER, S.; KÖHL, K. Growing evening primroses (Oenothera). **Frontiers in plant science**, v. 5, n. 38, p. 1–13, 2014. DOI: 10.3389/fpls.2014.00038.

GUASCH-FERRÉ, M. et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. **BCM Medicine**, v. 12, n. 78, p. 1–11, 2014.

GUERRERO, J. L. G.; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, M. J.; LYASHENKO, S.; FABRIKOV, D.; CERVERA, M. Á. R. C.; GÓMEZ-MERCADO, F.; URRESTARAZU, M. γ -linolenic and stearidonic acids from Boraginaceae of diverse Mediterranean origin. **Chemistry & Biodiversity**, v. 17, n. 12, p. 1–23, 2020. DOI: 10.1002/cbdv.202000627.

GUNSTONE, F. D. Gammar linolenic acid-occurrence and physical and chemical properties. **Progress in Lipid Research**, v. 31, n. 2, p. 145–161, 1992. DOI: 10.1016/0163-7827(92)90007-6.

GUPTA, H.; PAWAR, D.; RIVA, A.; BOMBARDELLI, E.; MORAZZONI, P. A randomized , double - blind , placebo - controlled trial to evaluate ef fi cacy and tolerability of an optimized botanical combination in the management of patients with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. **Phytotherapy Research**, v. 26, n. 2, p. 265–272, 2012.

HABESHIAN, K. A.; COHEN, B. A. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. **Pediatrics**, v. 145, n. s2, p. S225–S230, 2020.

HABIB, M.; GIRAUD, K. Dyslexia. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 111, n. 1, p. 229–235, 2013. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00023-3.

HAC-WYDRO, K.; WYDRO, P. The influence of fatty acids on model cholesterol / phospholipid membranes. **Chemistry and Physical of Lipids**, v. 150, n. 1, p. 66–81, 2007. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2007.06.213.

HAGLUND, O.; WALLIN, R. Effects of fish oil alone and combined with long chain (n-6) fatty acids on some coronary risk factors in male subjects. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 9, n. 11, p. 629–635, 1998.

HENZ, B. M.; JABLONSKA, S.; VAN DER KERKHOFF, P. C. M.; STINGL, G.; BLASZCZYK, M.; VANDERVALK, P. G. M.; VEENHUIZEN, R.; MUGGLIS, R.; RAEDERSTOREF, D. Double-blind , multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. **British Journal of Dermatology**, v. 140, n. 1, p. 685–688, 1999.

HIDALGO, M. J. C.; CASTELO-BRANCO, C.; BLUMEL, J. E.; PÉREZ, J. L. L.; HEROS, J. I. A. de Los. Effect of a compound containing isoflavones , primrose oil and vitamin E in two different doses on climacteric symptoms. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 26, n. 4, p. 422–347, 2009. DOI: 10.1080/01443610600613417.

HIME, L. de F. C. da C.; LOPES, C. M. C.; ROA, C. L.; ZUCHELO, L. T.; BARACAT, E. C.; DE ANDRADE, J.; SOARES-JR, José Maria. Is there a beneficial effect of gamma-linolenic acid supplementation on body fat in postmenopausal hypertensive women? A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. **The Journal of The North American Menopause Society**, v. 28, n. 6, p. 699–705, 2021. DOI: 10.1097/GME.0000000000001740.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F. X.; FILHO, R. S. de O.; FERREIRA, L. M. Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 1–9, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/acb>.

HORNYCH, A.; ORAVEC, S.; GIRAULT, F.; FORETTE, B.; DF, Horrobin. The effect of gamma-linolenic acid on plasma and membrane lipids and renal prostaglandin synthesis in older subjects. **Bratislava Medical Journal**, v. 103, n. 3, p. 101–107, 2002.

HORROBIN, D. F. Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. **Medical Hypotheses**, v. 7, n. 9, p. 1211–1220, 1981. DOI: 10.1016/0306-9877(81)90064-5.

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

HUGHES, M.; HEERICK, A. L. Systemic sclerosis. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 80, n. 9, p. 530–536, 2019.

IIJIMA, S.; OTSUKA, F.; KIKUCHI, H.; YAMADA, K.; NAKAJIMA, T.; YAHIRO, K.; KONDO, A. Oral supplementation with γ -linolenic acid extracted from *Mucor circinelloides* improves the deformability of red blood cells in hemodialysis patients. **Nephron**, v. 86, n. 2, p. 122–128, 2000. DOI: 10.1159/000045729.

INNES, J. K.; CALDER, P. C. Omega-6 fatty acids and inflammation. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 132, n. 21, p. 41–48, 2018. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.03.004.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. ESTATÍSTICAS DE CÂNCER. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 12 nov 2021.

JAISWAL, G.; THAKUR, G. S. An alternative yogic approach for cyclical mastalgia — A narrative review. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 2, p. 601–608, 2021. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc.

JAMAL, G. A.; CARMICHAELB, H. The effect of γ -linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy : a double-blind placebo- controlled trial. **Diabetic Medicine**, v. 7, n. 4, p. 319–323, 1990.

JANI-ACSADI, A.; OUNPUU, S.; PIERZ, K.; ACSADI, G. Pediatric Charcot-Marie-Tooth Disease. **Pediatric Clinics of North America**, v. 62, n. 3, p. 767–786, 2015. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.03.012.

JANTTI, J.; NIKKARI, T.; SOLAKIVI, T.; VAPAATALO, H. Evening primrose oil in rheumatoid arthritis : changes in serum lipids and fatty acids. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 48, n. 1, p. 124–127, 1989.

JATOI, A. Fish oil, lean tissue, and cancer: is there a role for eicosapentaenoic acid in treating the cancer anorexia / weight loss syndrome? **Critical Reviews in**

Oncology/Hematology, v. 55, n. 1, p. 37–43, 2005. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.01.004.

JENKINS, A. P.; GREEN, A. T.; THOMPSON, R. P. H. Essential fatty acid supplementation in chronic hepatitis B. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 10, n. 4, p. 665–668, 1996.

JIN, J.; BOERSCH, M.; NAGARAJAN, A.; DAVEY, A. K.; ZUNK, M. Antioxidant properties and reported ethnomedicinal use of the genus echium (Boraginaceae). **Antioxidants**, v. 9, n. 722, p. 1–19, 2020.

JOHNSON, M. M.; SWAN, D. D.; SURETTE, M. E.; STEGNER, J.; CHILTON, T.; FONTEH, A. N.; CHILTON, F. H. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid alters fatty acid content and eicosanoid production in healthy humans. **Biochemical and Molecular Roles of Nutrients Dietary**, v. 127, n. 8, p. 1435–1444, 1997.

JUNG, J. Y.; KWON, H. H.; HONG, J. S.; YOON, J. Y.; PARK, M. S.; JANG, M. Y.; SUH, D. H. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised , double- blind , controlled trial. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 94, n. 5, p. 521–525, 2014. DOI: 10.2340/00015555-1802.

KALANTAR-ZADEH, K.; BRAGLIA, A.; CHOW, J.; KWON, O.; KUWAE, N.; COLMAN, S.; COCKRAM, D. B.; KOPPLE, J. D. An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. **Journal of Renal Nutrition**, v. 15, n. 3, p. 318–331, 2005. DOI: 10.1016/j.jrn.2005.04.004.

KALISH, B. T.; FALLON, E. M.; PUDER, M. A tutorial on fatty acid biology. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 36, n. 4, p. 381–388, 2015. DOI: 10.1177/0148607112449650.

KAMINSKI, M.; KREGIELSKA-NAROZNA, M.; BOGDANSKI, P. Determination of the popularity of dietary supplements using google search rankings. **Nutrients**, v. 12, n. 908, p. 1–15, 2020.

KAMIYA, K.; KISHIMOTO, M.; SUGAI, J.; KOMINE, M.; OHTSUKI, M. Risk factors for

the development of psoriasis. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4347, p. 1–14, 2019.

KANDA, N.; HOASHI, T.; SAEKI, H. Nutrition and Psoriasis. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 5405, p. 1–19, 2020.

KATARIA, K.; DHAR, A.; SRIVASTAVA, A.; KUMAR, S.; GOYAL, A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. **Indian Journal of Surgery**, v. 76, n. 3, p. 217–222, 2014. DOI: 10.1007/s12262-013-0813-8.

KATRANGI, W.; LAWRENZ, J.; SEEGMILLER, A. C.; LAPOSATA, M. Interactions of Linoleic and Alpha-Linolenic Acids in the Development of Fatty Acid Alterations in Cystic Fibrosis. **Lipids**, v. 48, n. 4, p. 333–342, 2013. DOI: 10.1007/s11745-013-3768-4.

KAZANI, S. et al. LTC 4 synthase polymorphism modifies efficacy of botanical seed oil combination in asthma. **SingesPlus**, v. 3, n. 661, p. 1–8, 2014.

KEAN, J. D.; SARRIS, J.; SCHOLEY, A.; SILBERSTEIN, R.; DOWNEY, L. A.; STOUGH, C. Reduced inattention and hyperactivity and improved cognition after marine oil extract (PCSO-524 ®) supplementation in children and adolescents with clinical and subclinical symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomised, dou. **Psychopharmacology**, v. 243, n. 3, p. 403–420, 2016. DOI: 10.1007/s00213-016-4471-y. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-016-4471-y>.

KEEN, H. et al. Treatment of Diabetic Neuropathy With Gamma-Linolenic Acid. **Diabetes Care**, v. 16, n. 1, p. 8–15, 1993.

KEIM, S. A. et al. ω -3 and ω -6 Fatty Acid Supplementation May Reduce Autism Symptoms Based on Parent Report in Preterm Toddlers. **Journal of Nutrition and Disease**, v. 148, n. 2, p. 227–235, 2018. DOI: 10.1093/jn/nxx047.

KENDIR, G.; SÜNTAR, I.; OSMAN, A.; KÖROĞLU, A. Activity evaluation on Ribes species , traditionally used to speed up healing of wounds : With special focus on Ribes nigrum. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 237, n. 1, p. 141–148, 2019. DOI: 10.1016/j.jep.2019.03.038. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.038>.

KENNY, F. S.; PINDER, S. E.; ELLIS, I. O.; GEE, J. M. W.; NICHOLSON, R. I.; BRYCE, R. P.; ROBERTSON, J. F. R. Gama linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. **Internacional Journal of Cancer**, v. 85, n. 5, p. 643–648, 2000.

KHAN, F.; ELHERIK, K.; BOLTON-SMITH, C.; BARR, R.; HILL, A.; MURRIE, I.; BELCH, J. J. F. The effects of dietary fatty acid supplementation on endothelial function and vascular tone in healthy subjects. **Cardiovascular Research**, v. 59, n. 4, p. 955–962, 2003.

KHORSHIDI, M. et al. Effect of evening primrose oil supplementation on lipid profile : A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 10, p. 2628–2638, 2020. DOI: 10.1002/ptr.6716.

KIM, J.; KIM, B. E.; LEUNG, D. Y. M. Pathophysiology of atopic dermatitis : Clinical implications. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 40, n. 2, p. 84–92, 2019. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.

KITTESSA, S. M.; YOUNG, P. Echium oil is better than rapeseed oil in enriching poultry meat with n -3 polyunsaturated fatty acids , including eicosapentaenoic acid and docosapentaenoic acid. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 1, p. 709–715, 2009. DOI: 10.1017/S0007114508030742.

KODAK, T.; BERGMAN, S. Autism spectrum disorder characteristics, associated behaviors, and early intervention. **Pediatric Clinics of North America**, v. 67, n. 3, p. 525–535, 2020. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.02.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2020.02.007>.

KOKKE, K. H.; MORRIS, J. A.; LAWRENSON, J. Oral omega-6 essential fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. **Contact Lens & Anterior Eye**, v. 31, n. 3, p. 141–146, 2008. DOI: 10.1016/j.clae.2007.12.001.

KOZELINSKI, J. C.; DOS SANTOS, K.; DA SILVA, B. B.; TRAEBERT, J.; SCHLINDWEIN, A. D. Fatores associados aos sintomas de doenças atópicas em crianças de 6-7 anos em um município da Região Sul do Brasil. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 4, n. 1, p. 85–92, 2020.

KRAGBALLE, K. Dietary supplementation with a combination of n-3 and n-6 fatty acids (super gamma-oil marine) improves psoriasis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 69, n. 1, p. 265–268, 1989.

KRUGER, M. C.; COETZER, H.; DE WINTER, R.; GERICKE, G.; VAN PAPENDORP, D. H. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 10, n. 5, p. 385–394, 1998.

KUBOW, S. Inhibition of Phenytoin Bioactivation and Teratogenicity by Dietary n-3 Fatty Acids in Mice. **Lipids**, v. 27, n. 9, p. 721–728, 1992.

KUMAR, P.; STRANG, A.; HO, M.; MAPLE, C.; RADEDERSTOFF, D.; MORLEY, K.; BELCH, J. The effects of borage oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirements in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2008. DOI: 10.2202/1553-3840.1133.

LAI, B. Y.; JIA, L. Y.; YU, B. W.; LIANG, S. B.; CHU, A. J.; CAO, H. J.; LIU, J. P.; PEI, X. H. Chinese herbal medicine (Rupi Sanjie capsule) for the treatment of breast pain: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Integrative Medicine Research**, v. 10, n. 2, p. 100491, 2021. DOI: 10.1016/j.imr.2020.100491. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100491>.

LIDLAW, M.; HOLUB, B. J. Effects of supplementation with fish oil – derived n - 3 fatty acids and gamma -linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 1, p. 37–42, 2003.

LAIWUORI, H.; HOVATTA, O.; VIINIKKA, L.; YLIKORKALA, O. Dietary supplementation with primrose oil or fish oil does not change urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in pre-eclamptic women. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 49, n. 3, p. 691–694, 1993.

LANE, N. E. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 194, n. 2, p. 3–11, 2006. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.08.047.

LEE, J. M.; LEE, H.; KANG, S. B.; PARK, W. J. Fatty acid desaturases, polyunsaturated fatty acid regulation, and biotechnological advances. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2016. DOI: 10.3390/nu8010023.

LEE, T. C.; IVESTER, P.; HESTER, A. G.; SERGEANT, S.; CASE, L. D.; MORGAN, T.; KOUBA, E. O.; CHILTON, F. H. The impact of polyunsaturated fatty acid-based dietary supplements on disease biomarkers in a metabolic syndrome / diabetes population. **Lipids in Health and Disease**, v. 13, n. 196, p. 1–11, 2014.

LEHMANN, B.; HÜBNER, C.; JACOBI, H.; KÄMPF, A.; WOZEL, G. Effects of dietary γ-linolenic acid-enriched evening primrose seed oil on the 5-lipoxygenase pathway of neutrophil leukocytes in patients with atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 6, n. 4, p. 211–218, 1995. DOI: 10.3109/09546639509086846.

LENG, G. C.; LEE, A. J.; FOWKES, F. G. R.; JEPSON, R. G.; LOWE, G. D. O.; SKINNER, E. R.; OWAT, B. F. M. Randomized controlled trial of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral arterial disease. **Clinical Nutrition**, v. 17, n. 6, p. 265–271, 1998.

LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, n. 69, p. 1–9, 2010.

LEVENTHAL, L. J.; BOYCE, E. G.; ZURIER, R. B. Treatment of rheumatoid arthritis with γ-linolenic acid. **Annals of Internal Medicine**, v. 119, n. 9, p. 867–873, 1993.

LEVENTHAL, L. J.; BOYCE, E. G.; ZURIER, R. B. Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. **British Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 9, p. 847–852, 1994.

LEVIN, A. M. Pre-menstrual syndrome: a new concept in its pathogenesis and treatment. **Medical Hypotheses**, v. 62, n. 1, p. 130–132, 2004. DOI: 10.1016/S0306-9877(03)00239-1.

LEWIS, C.; XUN, P.; FLY, D. A.; LUO, J.; HE, K. Fish oil supplementation and quality of life in stage ii colorectal cancer patients: a 24-month follow-up study fish oil supplementation and quality of life in stage ii colorectal cancer patients: A 24-Month

Follow-Up Study. **Nutrition & Cancer**, v. 67, n. 8, p. 1241–1248, 2015. DOI: 10.1080/01635581.2015.1078900.

LIBSON, S.; LIPPMAN, M. A review of clinical aspects of breast cancer. **Internacional Review of Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 4–15, 2014. DOI: 10.3109/09540261.2013.852971.

LINDMARK, L.; CLOUGH, P. A 5-month open study with long-chain polyunsaturated fatty acids in dyslexia. **Journal of Medical Food**, v. 10, n. 4, p. 662–666, 2007. DOI: 10.1089/jmf.2006.399.

LINNAMAA, P.; NIEMINEN, K.; KOULU, L.; TUOMASJUKKA, S.; KALLIO, H.; YANG, B.; TAHVONEN, R.; SAVOLAINEN, J. Black currant seed oil supplementation of mothers enhances IFN- γ and suppresses IL-4 production in breast milk. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 24, n. 6, p. 562–566, 2013. DOI: 10.1111/pai.12110.

LINNAMAA, P.; SAVOLAINEN, J.; KOULU, L.; TUOMASJUKKA, S.; KALLIO, H.; YANG, B.; VAHLBERG, T.; TAHVONEN, R. Blackcurrant seed oil for prevention of atopic dermatitis in newborns: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 40, n. 8, p. 1247–1255, 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03540.x.

LIU, H.; LI, L.; ZOU, J.; ZHOU, T.; WANG, B.; SUN, H.; YU, S. Coix seed oil ameliorates cancer cachexia by counteracting muscle loss and fat lipolysis. **BCM Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 267, p. 1–9, 2019.

LLOYD-STILL, J. D.; JOHNSON, S. B.; HOLMAN, R. T. Essential fatty acid status in cystic fibrosis the effects of safflower oil supplementation. **American Journal of Cinical Nutrition**, v. 34, n. 1, p. 1–7, 2018.

LORD, C. et al. Autism spectrum disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1–23, 2020. DOI: 10.1038/s41572-019-0138-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>.

LOZANO-BAENA, M. D.; TASSET, I.; MUÑOZ-SERRANO, A.; ALONSO-MORAGA, Á.; DE HARO-BAILÓN, A. Cancer prevention and health benefices of traditionally consumed borago officinalis plants. **Nutrients**, v. 8, n. 48, p. 1–16, 2016. DOI:

10.3390/nu8010048.

LUEBBERDING, S.; KRUEGER, N.; SADICK, N. S. Cellulite : an evidence-based review. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 16, n. 4, p. 243–256, 2015. DOI: 10.1007/s40257-015-0129-5.

LURATI, A. R. Menopause and dry eye syndrome. **Nursing for Women's Health**, v. 23, n. 1, p. 71–78, 2019. DOI: 10.1016/j.nwh.2018.11.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2018.11.001>.

LYASHENKO, S.; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, M. J.; GÓMEZ-MERCADO, F.; YUNUSOVA, S.; DENISENKO, O.; GUIL-GUERRERO, J. L. Ribes taxa: A promising source of γ -linolenic acid-rich functional oils. **Food Chemistry**, v. 301, n. 125309, p. 2–10, 2019. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125309. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125309>.

MAASWINKEI-MOOIJ, P. D.; BROUWER, O. F.; RIZZO, W. B. Unsuccessful dietary treatment of Sjogren-Larsson syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 124, n. 5, p. 8–10, 1994.

MACFARLANE, G. J.; EL-METWALLY, A.; DE SILVA, V.; ERNST, E.; DOWDS, G. L.; MOOTS, R. J. Original article evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis : a systematic review. **Rheumatology**, v. 50, n. 1, p. 1672–1683, 2011. DOI: 10.1093/rheumatology/ker119.

MACHADO, A. C. C. de P.; DE OLIVEIRA, S. R.; MAGALHÃES, L. de C.; DE MIRANDA, D. M.; BOUZADA, M. C. F. Processamento sensorial no período da infância em crianças nascidas pré-termo: revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 1, p. 92–101, 2017.

MAHBOUBI, M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in management of female ailments. **Journal of Menopausal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 74, 2019. DOI: 10.6118/jmm.18190.

MAKRIDES, M.; NEUMANN, M. A.; SIMMER, K.; GIBSON, R. A. Erythrocyte fatty acids of term infants fed either breast milk , standard formula , or formula supplemented with long-chain polyunsaturates. **Lipids**, v. 30, n. 10, p. 941–948, 1995.

MANKU, M. S.; HORROBIN, D. F.; MORSE, N.; KYTE, V.; INFIRMARY, R. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. **Prostaglandins Leukotrienes and Medicine**, v. 9, n. 1, p. 615–628, 1982.

MANSEL, R. E.; DAS, T.; BAGGS, G.; NOSS, M. J.; JENNINGS, W. P.; COHEN, J.; PORTMAN, D.; COHEN, M.; VOSS, A. C. A randomized controlled multicenter trial of an investigational liquid nutritional formula in women with cyclic breast pain associated with fibrocystic breast changes. **Journal of Women's Health**, v. 27, n. 3, p. 333–340, 2018. DOI: 10.1089/jwh.2017.6406.

MASCARENHAS, J. V.; ALBAYATI, M. A.; SHEARMAN, C. P. Peripheral arterial disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 149–166, 2014. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.003.

MCINNES, Iain B.; SCHETT, Georg. The Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2205–2219, 2011.

MCKENDRY, R. J. R. Treatment of Sjogren's syndrome with essential fatty acids, pyridoxine and vitamin C. **Prostaglandins Leukotrienes and Medicine**, v. 8, n. 4, p. 403–408, 1982.

MILTE, C. M.; HONS, B. Sc; PARLETTA, N.; BUCKLEY, J. D.; COATES, A. M.; YOUNG, R. M.; HOWE, P. R. C. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids , cognition , and behavior in children with attention-deficit / hyperactivity disorder : A randomized controlled trial. **Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 670–677, 2012. DOI: 10.1016/j.nut.2011.12.009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.12.009>.

MIMS, J. W. Asthma: definitions and pathophysiology. **International Forum of Allergy & Rhinology**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 52–56, 2015. DOI: 10.1002/alr.21609.

MIRFATAHI, M.; TABIBI, H.; NASROLLAHI, A.; HEDAYATI, M. Effects of flaxseed oil on serum lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 10, n. 6, p. 405–412, 2016.

MITCHELL, J. J.; TRAKADIS, Y. J.; SCRIVER, C. R. Phenylalanine hydroxylase

deficiency. **Genetics in Medicine**, v. 13, n. 8, p. 698–705, 2011. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182141b48.

MOLIN, T. R. D.; LEAL, G. C.; MÜLLER, L. S.; MURATT, D. T.; MARCON, G. Z.; DE CARVALHO, L.; VIANA, C. Marco regulatório dos suplementos alimentares e o desafio à saúde pública. **Revista Saúde Pública**, v. 53, n. 90, p. 1–12, 2019.

MOLINA-LEYVA, I.; MOLINA-LEYVA, A.; BUENO-CAVANILLAS, A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. **Acta Ophthalmologica**, v. 95, n. 8, p. e677–e685, 2017. DOI: 10.1111/aos.13428.

MOODLEY, J.; NORMAN, J. Attempts at dietary alteration pathways in the management of prostaglandin of pre-eclampsia. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 37, n. 3, p. 145–147, 1989.

MORENA, J.; GUPTA, A.; HOYLE, J. C. Charcot-Marie-Tooth : from molecules to therapy. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3419, p. 1–15, 2019.

MORROW, P. K. H.; MATTAIR, D. N.; HORTOBAGYI, G. N. Hot Flashes : A Review of Pathophysiology and Treatment Modalities. **The Oncologist**, v. 16, n. 11, p. 1658–1664, 2011.

MORTEZA, E.; AKBARI, G. A.; MOAVENI, P.; ALAHDADI, I.; BIHAMTA, M. R.; HASANLOO, T.; JOORABLOO, A. Compositions of the seed oil of the *Borago officinalis* from Iran. **Natural Product Research**, v. 29, n. 7, p. 663–666, 2014. DOI: 10.1080/14786419.2014.971793.

MUÑOZ-GARACH, A.; GARCIA-FONTANA, B.; MUÑOZ-TORRES, M. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis. **Nutrients**, v. 12, n. 1986, p. 1–16, 2020.

NAKHAL, S. A.; DOMIATI, S. A.; AMIN, M. E. K.; EL-LAKANY, A. M. Assessment of pharmacy students' knowledge, attitude, and practice toward herbal dietary supplements. **Journal of American College Health**, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2020. DOI: 10.1080/07448481.2020.1825226. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07448481.2020.1825226>.

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD. INSTITUTE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA (EPR-3), 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>. Acesso em: 12 nov 2021.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed: Artmed, 2014.

NICOLAOU, A. Eicosanoids in skin inflammation. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 88, n. 1, p. 131–138, 2013. DOI: 10.1016/j.plefa.2012.03.009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2012.03.009>.

O'BRIEN, P. M. S.; MORRISON, R.; PIPKIN, F. B. The effect of dietary supplementation with linoleic and gammalinolenic acids on the pressor response to angiotensin II—a possible role in pregnancy-induced hypertension? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 19, n. 3, p. 335–342, 1985.

OH, J.; VIDAL-JORDANA, A.; MONTALBAN, X. Multiple sclerosis: clinical aspects. **Current Opinion on Neurology**, v. 31, n. 6, p. 752–759, 2018. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000622.

OLIVEIRA, J.; VIEIRA, A.; SILVA, A. S. Evening Primrose oil in the treatment of Mastodynia – evidence or myth? **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 14, n. 4, p. 243–248, 2020.

OLIWIECKI, S.; BURTON, J. L. Evening primrose oil and marine oil in the treatment of psoriasis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 127–129, 1994.

OLVEIRA, G.; OLVEIRA, C.; ACOSTA, E.; ESPÍLDORA, F.; GARRIDO-SÁNCHEZ, L.; GARCÍA-ESCOBAR, E.; ROJO-MARTÍNEZ, G.; SORIGUER, F. Fatty acid supplementation improves respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. **Archivos de Bronconeumología**, v. 46, n. 2, p. 70–77, 2010. DOI: 10.1016/S1579-2129(10)70018-5. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(10\)70018-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(10)70018-5).

OMRAN, O. M. Histopathological Study of evening primrose oil effects on experimental diabetic neuropathy. **Ultrastructural Pathology**, v. 36, n. 4, p. 222–227, 2012. DOI:

10.3109/01913123.2012.662268.

ORTI, J. E. de la R.; GARCÍA-PARDO, M. P.; DREHMER, E.; CANTUS, D. S.; ROCHINA, M. J.; CALPE, M. A. A.; YANG, I. H. Improvement of main cognitive functions in patients with alzheimer's disease after treatment with coconut oil enriched mediterranean diet: a pilot study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 65, n. 2, p. 577–587, 2018. DOI: 10.3233/JAD-180184.

PAIXÃO, E. M. da S.; OLIVEIRA, A. C. de M.; PIZATO, N.; MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I.; MAGALHÃES, K. G.; NAKANO, E. Y.; ITO, M. K. The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients : a randomized double-blind controlled trial. **Nutrition Journal**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2017. DOI: 10.1186/s12937-017-0295-9.

PANTZARIS, M. C.; LOUKAIDES, G. N.; NTZANI, E. E.; PATRIKIOS, I. S. A novel oral nutraceutical formula of omega-3 and omega-6 fatty acids with vitamins (PLP10) in relapsing remitting multiple sclerosis : a randomised , proof-of-concept clinical trial. **BMJ Open**, v. 3, n. 4, p. 1–16, 2013. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002170.

PAPI, A.; BRIGHTLING, C.; PEDERSEN, S. E.; REDDEL, H. K. Asthma. **The Lancet**, v. 391, n. 1, p. 783–800, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.

PARANJAPE, S. M.; MOGAYZEL JR, P. J. Cystic Fibrosis. **Pediatrics in Review**, v. 35, n. 194, p. 194–228, 2014. DOI: 10.1542/pir.35-5-194.

PARVEEN, S.; SARWAR, G.; ALI, M.; CHANNA, G. A. Danazol versus oil of evening primrose in the treatmente of mastalgia. **Pakistan Journal of Surgery**, v. 23, n. 1, p. 10–13, 2007.

PATEL, S. J.; TEACH, S. J. Asthma. **Pediatrics in Review**, v. 40, n. 11, p. 549–567, 2019. DOI: 10.1542/pir.2018-0282.

PATOCKA, J.; WU, Q.; NEPOVIMOVA, E.; KUCA, K. Phenytoin – An anti-seizure drug: Overview of its chemistry , pharmacology and toxicology. **Food and Chemical Toxicology**, v. 142, n. 111393, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111393. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111393>.

PERAÇOLI, J. C. et al. Pre-eclampsia / eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, n. 5, p. 318–332, 2019.

PETERS, M. D. J.; GODFREY, C. M.; KHALIL, H.; MCINERNET, P.; PARKER, D.; SOARES, C. B. Guidance for conducting systematic scoping reviews. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 1, p. 141–146, 2015. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000050.

PHIPPS, E. A.; THADHANI, R.; BENZING, T.; KARUMANCHI, S. A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 5, p. 272–289, 2019. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>.

PINHEIRO JR., M. N.; DOS SANTOS, P. M.; DOS SANTOS, R. C. R.; BARROS, J. de N.; PASSOS, L. F.; NETO, J. C. Uso oral do óleo de linhaça (*Linum usitatissimum*) no tratamento do olho seco de pacientes portadores da síndrome de Sjögren. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, n. 4, p. 649–655, 2007.

PINNA, A.; PICCININI, P.; CARTA, F. Effect of Oral Linoleic and γ -Linolenic Acid on Meibomian Gland Dysfunction. **Cinical Science**, v. 26, n. 3, p. 260–264, 2007.

PIPKIN, F. B.; MORRISON, R. A.; O'BRIEN, P. M. S. The effect of dietary supplementation with linolenic and γ -linolenic acids on the pressor and biochemical response to exogenous angiotensin II in human pregnancy. **Progress in Lipid Research**, v. 25, n. 1, p. 425–429, 1986.

PIRICH, C.; GASZO, A.; GRANEGGER, S.; SINZINGER, H. Effects of Fish Oil Supplementation on Platelet Survival and ex Vivo Platelet Function in Hypercholesterolemic Patients. **Thrombosis Research**, v. 96, n. 3, p. 219–227, 1999.

PONA, A.; HAIDARI, W.; KOLLI, S. S.; FELDMAN, S. R. Diet and psoriasis. **Dernatology Online Journal**, v. 25, n. 2, p. 2–25, 2019. DOI: 10.5070/D3252042883.

PONNALA, S.; RAO, K. P.; CHAUDHURY, J. R.; AHMED, J.; RAO, B. R.; KANJILAL, S.; HASAN, Q.; DAS, U. N. Effect of polyunsaturated fatty acids on diphenyl hydantoin-induced genetic damage in vitro and in vivo. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential**, v. 80, n. 1, p. 43–50, 2009. DOI: 10.1016/j.plefa.2008.11.008.

PONTES-ARRUDA, A.; MARTINS, L. F.; DE LIMA, S. M.; ISOLA, A. M.; TOLEDO, D.; REZENDE, E.; MAIA, M.; BROCCO, G. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter , controlled study: the INTERSEPT Study. **Critical Care**, v. 15, n. R144, p. 1–15, 2011. DOI: 10.1186/cc10267.

PONTES-ARRUDA, Alessandro; ARAGÃO, Afra Maria Albuquerque; ALBUQUERQUE, Juliana Deusdará. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 9, p. 2325–2333, 2006. DOI: 10.1097/01.CCM.0000234033.65657.B6.

POSNER, J.; POLANCZYK, G. V.; SONUGA-BARKE, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**, v. 6736, n. 19, p. 1–13, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1).

POTTEL, L. et al. Echium oil is not protective against weight loss in head and neck cancer patients undergoing curative radio (chemo) therapy : a randomised-controlled trial. **BCM Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 382, p. 1–14, 2014.

PRICHARD, P.; BROWN, G.; BHASKAR, N.; HAWKEY, C. The effect of dietary fatty acids on the gastric production of prostaglandins and aspirin-induced injury. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 2, n. 2, p. 179–184, 1988.

PUAR, N.; CHOVIYA, R.; PALLER, A. S. New treatments in atopic dermatitis. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 126, n. 1, p. 21–31, 2021. DOI: 10.1016/j.anai.2020.08.016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.016>.

PURASIRI, P.; MURRAY, A.; RICHARDSON, S.; HEYS, S. D.; HORROBIN, D. Modulation of cytokine production in vivo by dietary essential fatty acids in patients with colorectal cancer. **Clinical Science**, v. 87, n. 6, p. 711–717, 1994.

QUEAU, Y. Nutritional management of urolithiasis. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 49, n. 2, p. 1–11, 2018. DOI: 10.1016/j.cvsm.2018.10.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.10.004>.

QURESHI, S.; SULTAN, N. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus oil of evening primrose in the treatment of mastalgia. **The Surgeon**, v. 3, n. 1, p. 7–10, 2005.

DOI: 10.1016/S1479-666X(05)80003-4. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1479-666X\(05\)80003-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1479-666X(05)80003-4).

RAMEZANI, M.; AMIRI, M. S.; ZIBAE, E.; BOGHRATI, Z.; AYATI, Z.; EMAMI, S. A. A review on the phytochemistry, ethnobotanical uses and pharmacology of *Borago* species. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 26, n. 20, p. 110–128, 2020.

DOI: 10.2174/1381612825666191216152733.

RAMIREZ-RAMIREZ, V.; MACIAS-ISLAS, M. A.; ORTIZ, G. G.; PACHECO-MOISES, F.; TORRES-SANCHEZ, E. D.; SORTO-GOMEZ, T. E.; CRUZ-RAMOS, J. A.; OROZCO-AVIÑA, G.; CELIS DE LA ROSA, A. J. Efficacy of fish oil on serum of tnf- α , il-1 β , and il-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, n. 709493, p. 1–9, 2013.

RATTANANTIKUL, T.; MAIPRASERT, M.; SUGKRAROEK, P. Efficacy and safety of nutraceutical on menopausal symptoms in post-menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial. **Journal of Dietary Supplements**, v. 1, n. 1, p. 1–15, 2020. DOI: 10.1080/19390211.2020.1853648. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1853648>.

RAWLINGS, A. V. Cellulite and its treatment. **Internacional Journal of Cosmetic Science**, v. 28, n. 1, p. 175–190, 2006.

REMANS, P. H. J.; SONT, J. K.; WAGENAAR, L. W.; WOUTERS-WESSELING, W.; ZUIJDERDUIN, W. M.; JONGMA, A.; BREEDVELD, F. C.; VAN LAAR, J. M. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: Clinical and biochemical effects. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 6, p. 839–845, 2004. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601883.

REZAPOUR-FIROUZI, S.; AREFHOSSEINI, S. R.; EBRAHIMI-MAMAGHANI, M.; BARADARAN, B.; ALI, T. M.; ZAMANI, F. Erythrocyte membrane fatty acids in multiple sclerosis patients and hot-nature dietary intervention with co-supplementes hempseed and evening primrose oils. **African Journal of Traditional, Complementary**

and Alternative Medicines, v. 10, n. 6, p. 519–527, 2013.

REZAPOUR-FIROUZI, S.; AREFHOSSEINI, S. R.; EBRAHIMI-MAMAGHANI, M.; BARADARAN, B.; SADEGHIHOKMABAD, E.; MOSTAFAEI, S.; TORBATI, M.; CHEHREH, M. Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase-A2 (sPLA2) enzymes by Hot-nature diet with co-supplemented hemp seed , evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 23, n. 5, p. 652–657, 2015.

ROCHA FILHO, E. A.; LIMA, J. C.; PINHO NETO, J. S.; MONTARROYOS, U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: A randomized, double blind, placebo-controlled study. **Reproductive Health**, v. 8, n. 2, p. 1–9, 2011. DOI: 10.1186/1742-4755-8-2. Disponível em: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/8/1/2>.

RODGERS, A.; LEWANDOWSKI, S.; ALLIE-HAMDULAY, S.; PINNOCK, D.; BARETTA, G.; GAMBARO, G. Evening Primrose oil supplementation increases citraturia and decreases other urinary risk factors for calcium oxalate urolithiasis. **The Journal of Urology**, v. 182, n. 6, p. 2957–2963, 2009. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.021>.

ROSI, E.; GRAZIOLI, S.; VILLA, F. M.; MAURI, M.; GAZZOLA, E.; POZZI, M.; MOLTENI, M.; NOBILE, M. Use of non-pharmacological supplementations in children and adolescents with attention deficit / hyperactivity disorder: a critical review. **Nutrients**, v. 12, n. 1573, p. 1–32, 2020. DOI: 10.3390/nu12061573.

RYTTER, M. J. H.; ANDERSEN, L. B. B.; HOUMANN, T.; BILENBERG, N.; HVOLBY, A.; MOLGAARD, C.; MICHAELSEN, K. F.; LAURITZEN, L. Diet in the treatment of ADHD in children — A systematic review of the literature. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 69, n. 1, p. 1–18, 2015. DOI: 10.3109/08039488.2014.921933.

SABETI, S.; KHEIRKHAH, A.; YIN, J.; DANA, R. Management of meibomian gland dysfunction : a review. **Survey of Ophthalmology**, v. 65, n. 2, p. 205–217, 2019. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.08.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.08.007>.

SACKETT, D.; ROSENBERG, W. M. C.; GRAY, J. A. M.; HAYNES, R. B.; RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine : what it is and what it isn' t. **Bmj**, v. 312, n. 7023, p. 71–72, 1996.

SADICK, N. International journal of women's dermatology treatment for cellulite. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 5, n. 1, p. 1–4, 2018. DOI: 10.1016/j.ijwd.2018.09.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.09.002>.

SAFARINEJAD, M. R.; SHAFIEI, N.; SAFARINEJAD, S. Effects of EPA, gamma - linolenic acid or coenzyme Q10 on serum prostate-specific antigen levels: a randomised , double-blind trial. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 1, p. 164–171, 2013. DOI: 10.1017/S0007114512004783.

SAGHAFI, N.; RHKSHANDEH, H.; POURMOGHADAM, N.; POURALI, L.; BEHROOZNI, A.; VAFISANI, F.; RHKSHANDEH, H.; POURMOGHADAM, N.; POURALI, L. Effectiveness of Matricaria chamomilla (chamomile) extract on pain control of cyclic mastalgia : a double-blind randomised controlled trial. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 38, n. 1, p. 81–84, 2017. DOI: 10.1080/01443615.2017.1322045. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1322045>.

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

SAINI, R. K.; KEUM, Y. S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids : Dietary sources , metabolism , and significance — A review. **Life Sciences**, v. 203, n. 1, p. 255–267, 2018. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.04.049.

SAKI, M.; AKBARI, S.; SAKI, M.; TARRAHI, M. J.; GHOLAMI, M.; PIRDADEH, S. The effect of primrose oil on the premenstrual syndrome among the female students in lorestan university of medical sciences : a triple blind study. **Journal of Nursing and Midwifery Sciences**, v. 2, n. 1, p. 20–26, 2015.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n.

1, p. 83–89, 2007.

SAWADA, N. et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular. **Gastroenterology**, v. 142, n. 7, p. 1468–1475, 2012. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.018>.

SCHUBERT, R.; KITZ, R.; BEERMANN, C.; ROSE, M. A.; BAER, P. C.; ZIELEN, S.; BOEHLES, H. Influence of low-dose polyunsaturated fatty acids supplementation on the inflammatory response of healthy adults. **Nutrition**, v. 23, n. 10, p. 724–730, 2007. DOI: 10.1016/j.nut.2007.06.012.

SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Monounsaturated fatty acids , olive oil and health status : a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Lipids in Health and Disease**, v. 13, n. 154, p. 1–15, 2014.

SCHWINGSHACKL, L.; LAMPOUSI, A. M.; PORTILLO, M. P.; ROMAGUERA, D.; HOFFMANN, G.; BOEING, H. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. **Nutrition & Diabetes**, v. 7, n. 3, p. 262–266, 2017. DOI: 10.1038/nutd.2017.12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2017.12>.

SERGEANT, S.; RAHBAR, E.; CHILTON, F. H. Gamma-linolenic acid, dihomo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. **European Journal of Pharmacology**, v. 785, n. 15, p. 77–86, 2016. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.

SERI, S.; D’ALESSANDRO, A.; ACITELLI, S.; GIAMMARIA, U.; COCCHI, M.; NOBLE, R. C. Effect of dietary supplementation by alternative oils on blood lipid levels of haemodialysed patients. **Medical Science Research**, v. 21, n. 1, p. 315–316, 1993.

SERRANO, A.; ROS, G.; NIETO, G. Bioactive compounds and extracts from traditional herbs and their potential anti-inflammatory health effects. **Medicines**, v. 5, n. 76, p. 1–9, 2018. DOI: 10.3390/medicines5030076.

SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 9, n. January, p. 345–381, 2018. DOI: 10.1146/annurev-food-111317-095850.

SHARMA, N.; GUPTA, A.; JHA, P. K.; RAJPUT, P. Mastalgia cured ! Randomized trial comparing centchroman to evening primrose oil. **The Breast Journal**, v. 18, n. 5, p. 509–510, 2012. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2012.01288.x.

SHEPPARD, J. D.; SINGH, R.; MCCLELLAN, A. J.; WEIKERT, M. P.; SCOPER, S. V.; JOLY, T. J.; WHITLEY, W. O.; KAKKAR, E.; STEPHEN, C. P. Long-term supplementation with n-6 and n-3 pufas improves moderate-to-severe keratoconjunctivitis sicca: a randomized double-blind clinical trial. **Clinical Science**, v. 32, n. 10, p. 1297–1304, 2013.

SHERLING, D. H.; PERUMAREDDI, P.; HENNEKENS, C. H. Metabolic syndrome : clinical and policy implications of the new silent killer. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 22, n. 4, p. 365–367, 2017. DOI: 10.1177/1074248416686187.

SILVA, A. H da; ALVES, N. V.; BOTELHO, A. F.; PADILHA, J. B.; FURTADO, B. S.; OLIVEIRA, M. A. C. de A.; FÓFANO, G. A. Dieta hiperlipídica e hipertensão arterial sistêmica (HAS): revisão sistemática sobre os fatores de risco. **Revista científica FAGOC - saúde**, v. 5, n.2, 2020.

SIMON, D. et al. Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. **Advances in Therapy**, v. 32, n. 2, p. 180–188, 2014. DOI: 10.1007/s12325-014-0093-0.

SIVAMARUTHI, B. S.; SUGANTHY, N.; KESIKA, P.; CHAIYASUT, C. The role of microbiome , dietary supplements , and probiotics in autism spectrum disorder. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 2647, p. 1–16, 2020.

SLIMESTAD, R.; SOLHEIM, H. Anthocyanins from black currants (*Ribes nigrum* L.). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 50, n. 4327, p. 3228–3231, 2002. DOI: 10.1021/jf011581u.

SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. **Nature Publishing Group**, v. 4, n. 18001, p. 1–23, 2018. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROLOGIA INFANTIL (SBNI). Proposta de Padronização Para o Diagnóstico, Investigação e Tratamento do Transtorno do Espectro Autista. Disponível em: <https://sbni.org.br/c/publicacoes/>. Acesso em: 12 nov 2021.

SOROKIN, A. V.; DOMENICHELLO, A. F.; DEY, A. K.; YUAN, Z. X.; GOYAL, A.; ROSE, S. M.; PLAYFORD, M. P.; RAMSDEN, C. E.; MEHTA, N. N. Bioactive lipid mediator profiles in human psoriasis skin and blood. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 7, p. 1518–1528, 2018. DOI: 10.1016/j.jid.2018.02.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.003>.

STAINFORTH, J. M.; LAYTON, A. M.; GOODFIELD, M. J. D. Clinical aspects of the use of gamma linolenic acid in systemic sclerosis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 76, n. 2, p. 144–146, 1996.

STAVRINO, P. S.; ANDREOU, E.; APHAMIS, G.; PANTZARIS, M.; IOANNOU, M.; PATRIKIOS, I. S.; GIANNAKI, C. D. The effects of a 6-month high dose omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and antioxidant vitamins supplementation on cognitive function and functional capacity in older adults with mild cognitive impairment. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 1–18, 2020. DOI: 10.3390/nu12020325.

STECKEL, L. E.; SOSNOSKIE, L. M.; STECKEL, S. J.; BURNS, R. Common evening-primrose (*Oenothera biennis* L.). **Weed Technology**, v. 33, n. 5, p. 2017–2020, 2019. DOI: 10.1017/wet.2019.53.

STENIUS-AARNIALA, B.; ARO, A.; HAKULINEN, A.; AHOLA, I.; SEPPALA, E.; VAPAATALO, H. Evening primrose oil and fish oil are ineffective as supplementary treatment of bronchial asthma. **Annals of Allergy**, v. 62, p. 534–537, 1988.

STEVENS, L.; ZHANG, W.; PECK, L.; KUCZEK, T.; GREVSTAD, N.; MAHON, A.; ZENTALL, S. S.; ARNOLD, L. E.; BURGESS, J. R. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. **Lipids**, v. 38, n. 10, p. 1007–1020, 2003.

STONEMETZ, D. A review of the clinical efficacy of evening primrose. **Holistic Nursing Practice**, v. 22, n. 3, p. 171–174, 2008.

SURETTE, M. E.; STULL, D.; LINDEMANN, J. The impact of a medical food containing gammalinolenic and eicosapentaenoic acids on asthma management and the quality of life of adult asthma patients. **Current Medical Research and Opinions**, v. 24, n. 2, p. 559–567, 2008. DOI: 10.1185/030079908X273011.

TABIBI, H.; MIRFATAHI, M.; HEDAYATI, M.; NASROLLAHI, A. Effects of flaxseed oil on blood hepcidin and hematologic factors in hemodialysis patients. **Hemodialysis Internacional**, v. 21, n. 4, p. 549–556, 2017. DOI: 10.1111/hdi.12516.

TABRIZI, S. O.; MEEDYA, S.; GHASSAB-ABDOLLAHIA, N.; GHORBANI, Z.; JAHANGIRY, L.; MIRGHAFORVAND, M. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia : a systematic review and meta- analysis. **Journal of Integrative Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1–13, 2021.

TAHVONEN, R. L.; SCHWAB, U. S.; LINDERBORG, K. M.; MYKK, H. M.; KALLIO, H. P. Black currant seed oil and fish oil supplements differ in their effects on fatty acid profiles of plasma lipids, and concentrations of serum total and lipoprotein lipids, plasma glucose and insulin. **Journal of Nutricional Biochemistry**, v. 16, n. 6, p. 353–359, 2005. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2005.01.004.

TEMENEANU, OR.; TRADAFIR, LM.; PURCAREA, MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents : a relatively new clinical problem within pediatric practice. **Journal od Medicine and Life**, v. 9, n. 3, p. 235–239, 2016.

THANIKACHALAM, K.; KHAN, G. Colorectal Cancer and Nutrition. **Nutrients**, v. 11, n. 164, p. 1–11, 2019. DOI: 10.3390/nu11010164.

THAPAR, A.; COOPER, M. Attention defi cit hyperactivity disorder. **The Lancet**, v. 6736, n. 15, p. 1–11, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00238-X.

THIEN, FCK.; DE LUCA, S.; WOODS, RK.; ABRAMSON, MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 4, p. 1–24, 2000. DOI: 10.1002/14651858.CD001283.www.cochranelibrary.com.

THIES, F.; MILES, E. A.; NEBE-VON-CARON, G.; POWELL, J. R. Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood

inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. **Lipids**, v. 36, n. 11, p. 1183–1193, 2001. a.

THIES, F.; POWELL, J. R.; YAQOUB, P.; NEWSHOLME, E. A.; CALDER, P. C. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. **Journal of Nutrition**, v. 131, n. 7, p. 1918–1927, 2001. b.

THIJS, C.; VAN HOUWELINGEN, A.; POORTERMAN, I.; MORDANT, A.; VAN DEN BRANDT, P. Essential fatty acids in breast milk of atopic mothers: Comparison with non-atopic mothers, and effect of borage oil supplementation. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, n. 3, p. 234–238, 2000. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600926.

THORNE, I.; STUCLIFFE, N. Sjögren's syndrome. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 78, n. 8, p. 438–442, 2017.

TIMOSZUK, M.; BIELAWSKA, K.; SKRZYDLEWSKA, E. Evening primrose (*Oenothera biennis*) biological activity dependent on chemical composition. **Antioxidants**, v. 7, n. 8, p. 1–11, 2018. DOI: 10.3390/antiox7080108.

TOMIC-SMILJANIC, M.; VASILJEVIC, D.; LUCIC-TOMIC, A.; ANDJELKOVIC, N. Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 9, p. 2443–2450, 2019.

TÓTH, Š.; ŠAJTY, M.; PEKÁROVÁ, T.; MUGHEES, A.; ŠTEFANIČ, P.; KATZ, M. Addition of omega-3 fatty acid and coenzyme Q10 to statin therapy in patients with combined dyslipidemia. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 28, n. 4, p. 327–336, 2017. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0149.

TRICCO, A. C. et al. Research and Reporting Methods PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467–484, 2018. DOI: 10.7326/M18-0850.

TSUBOTA, K. et al. Defining dry eye from a clinical perspective. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9271, p. 1–24, 2020.

TULLOCK, J.; SMELLIE, W. S. A.; BUCK, A. C. Evening primrose oil reduces urinary

calcium excretion in both normal and hypercalciuric rats. **Urological Research**, v. 22, n. 4, p. 227–230, 1994.

TUMSUTTI, P.; MAIPRASERT, M.; SUGKRAROEK, P.; WANITPHAKDEEDECHA, R.; BUMRUNGPET, A. Effects of a combination of botanical actives on skin health and antioxidant status in post- - menopausal women : A randomized , controlled clinical trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1111/jocd.14345.

TVRZICKA, E.; KREMMYDA, L. S.; STANKOVA, B.; ZAK, A. Fatty Acids as Biocompounds: Their role in human metabolism, health and disease - a review. Part1: classification, dietary sources and biological functions. **Biomedical papers of the medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Repub**, v. 155, n. 2, p. 117–130, 2011. DOI: 10.5507/bp.2011.038.

VACLAVIK, V. A.; CHRISTIAN, E. W. **Food Science Text Series Essentials of Food Science**. Disponível em: <http://www.springer.com/series/5999>.

VAN GOOL, C. J. A. W.; THIJS, C.; HENQUET, C. J. M.; VAN HOUWELINGEN, A. C.; DAGNELIE, P. C.; SCHRANDER, J. Gamma -Linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis — a randomized controlled trial in infants at high familial risk. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 4, p. 943–951, 2003.

VAN PAPENDORP, D. H.; COETZER, B.; KRUGER, M. C. Biochemical profile of osteoporotic patients on essential fatty acid supplementation. **Nutrition Research**, v. 15, n. 3, p. 325–334, 1995.

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

VERICEL, E.; LAGARDE, M.; MENDY, F.; COURPRON, PH.; DECHAVANNE, M. Effects of linoleic acid and gamma-linolenic acid intake on platelet functions in elderly people. **Trombosis Research**, v. 42, n. 4, p. 499–509, 1986.

VESELINOVIC, M. et al. Clinical benefits of n-3 pufa and γ -linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis. **Nutrients**, v. 9, n. 325, p. 1–11, 2017. DOI: 10.3390/nu9040325.

VIJAN, S. Type 2 Diabetes. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 5, p. 1–16, 2017.

WANG, W.; CHEN, H.; LIU, J. Evening Primrose Oil or other essential fatty acids for the treatment of pre-menstrual syndrome (PMS). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 153, n. 4, p. 189–192, 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD001123.pub3.

WANG, X.; JIANG, A.; BATRA, V. Severe thrombocytopenia associated with black seed oil and evening primrose oil case presentation. **Cureus**, v. 12, n. 6, p. 1–6, 2020. DOI: 10.7759/cureus.8390.

WATANABE, S.; SAKURADA, M.; TSUJI, H.; MATSUMOTO, S.; KONDO, K. Efficacy of γ -linolenic acid for treatment of premenstrual syndrome, as assessed by a prospective daily rating system. **Journal of Oleo Science**, v. 54, n. 4, p. 217–224, 2005. DOI: 10.5650/jos.54.217.

WATSON, J.; BYARS, M. L.; MCGILL, P.; KELMAN, A. W. Cytokine and prostaglandin production by monocytes of volunteers and rheumatoid arthritis patients treated with dietary supplements of blackcurrant seed oil. **British Journal of Rheumatology**, v. 32, n. 12, p. 1055–1058, 1993. DOI: 10.1093/rheumatology/32.12.1055.

WERGELAND, S.; TORKILDSEN, Ø.; BØ, L.; MYHR, K. M. Polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis therapy. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 126, n. 4, p. 70–75, 2012. DOI: 10.1111/ane.12034.

WIENS, A. et al. Treatment interruption of biological drugs and tofacitinib in rheumatoid arthritis : A systematic review of case reports. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 4, p. 1–11, 2017.

WILLIAMS, H. C.; DELLAVALLE, R. P.; GARNER, S. Acne vulgaris. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 361–372, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8).

WILLIAMS, L. L.; O'DOUGHERTY, M. M.; WRIGHT, F. S.; BOBULSKI, R. J.; HORROCKS, L. Dietary essential fatty acids, vitamin e and charcot-marie-tooth disease. **Neurology**, v. 36, n. 9, p. 1200–1205, 1986.

WOLTIL, H. A.; VAN BEUSEKOM, C. M.; SCHAAFSMA, A.; OKKEN, A.; MUSKIET,

F. A. J. Does supplementation of formula with evening primrose and fish oils augment long chain polyunsaturated fatty acid status of low birthweight infants to that of breast-fed counterparts? **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 60, n. 3, p. 199–208, 1999. DOI: 10.1054/plaf.1999.0025.

WRIGHT, S. Oral Evening- Primrose-Seed Oil Improves Atopic Eczema. **The Lancet**, v. 20, p. 1120–1122, 1982.

WRIGHT, S. Atopic dermatitis and essential fatty acids: A biochemical basis for atopy? **Acta Dermato-Venereologica**, v. 114, p. 143–145, 1985.

WU, D.; MEYDANI, M.; LEKA, L. S.; NIGHTINGALE, Z.; HANDELMAN, G. J.; BLUMBERG, J. B. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 4, p. 536–543, 1999.

YOON, S.; LEE, J.; LEE, S. The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma-interferon. **Skin Pharmacology and applied skin physiology**, v. 15, n. 1, p. 20–25, 2002.

YOSHIMOTO-FURUIEA, K.; YOSHIMOTOB, K.; TANAKAB, T.; SAIMAC, S.; KIKUCHIB, Y.; SHAYD, J.; HORROBIND, D. F.; ECHIZEN, H. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. **Nephron**, v. 81, n. 2, p. 151–159, 1999.

ZAKIN, E.; ABRAMS, R.; SIMPSON, D. M. Diabetic Neuropathy. **Seminars in Neurology**, v. 29, n. 5, p. 560–569, 2019.

ZHANG, Y.; LUAN, X.; ZHANG, H.; GARRE, V.; SONG, Y.; RATLEDGE, C. Improved γ - linolenic acid production in *Mucor circinelloides* by homologous overexpressing of delta - 12 and delta - 6 desaturases. **Microbial Cell Factories**, v. 16, n. 113, p. 10–12, 2017. DOI: 10.1186/s12934-017-0723-8.

ZHOU, S. J.; YELLAND, L.; MCPHEE, A. J.; QUINLIVAN, J.; GIBSON, R. A.; MAKRIDES, M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of

gestational diabetes or preeclampsia. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 6, p. 1378–1384, 2012. DOI: 10.3945/ajcn.111.033217.1.

ZIBOH, V. A. ...; FLETCHER, M. P. Dose-response effects of dietary γ -linolenic oils on human polymorphonuclear-neutrophil biosynthesis of leukotriene B₄. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, n. 1, p. 39–45, 1992.

ZURIER, R. B.; ROSSETTI, R. G.; JACOBSON, E. W.; DEMAKCO, D. M.; LIU, N. Y.; TEMMING, J. E.; WHITE, B. M.; LAPOSATA, M. Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoids arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 39, n. 11, p. 1808–1817, 1996.

APÊNDICE I – ESTRATÉGIA DE BUSCA

Pubmed

#1 "gamma linolenic acid"[MeSH Terms] OR "gamma linolenic acid"[All Fields] OR "gamma linolenic acid"[All Fields] OR "Gamolenic Acid"[All Fields] OR "GLA"[All Fields] OR "gamma linolenic acid"[All Fields]

#2 "Ribes"[MeSH Terms] OR "Ribes"[All Fields] OR "currant*"[All Fields] OR "gooseberr*"[All Fields]

#3 "primula"[MeSH Terms] OR "primula*"[All Fields] OR "primrose*"[All Fields] OR "cowslip*"[All Fields] OR "oenothera biennis"[MeSH Terms] OR "oenothera bienni*"[All Fields]

#4 "Borago"[MeSH Terms] OR "Borago"[All Fields] OR "borage*"[All Fields]

#5 "dietary supplements"[MeSH Terms] OR "dietary supplement*"[All Fields] OR "food supplement*"[All Fields] OR "nutraceutical*"[All Fields] OR "nutriceutical*"[All Fields] OR "neutraceutical*"[All Fields] OR "herbal supplement*"[All Fields]

Scopus

#1 (ALL ("gamma linolenic acid") OR ALL ("gamma linolenic acid") OR ALL ("Gamolenic Acid") OR ALL (gla) OR ALL ("gamma linolenic acid"))

#2 (TITLE-ABS-KEY ("Ribes") OR TITLE-ABS-KEY ("currant*") OR TITLE-ABS-KEY ("gooseberr*"))

#3 (TITLE-ABS-KEY ("primula") OR TITLE-ABS-KEY ("primrose*") OR TITLE-ABS-KEY ("cowslip*") OR TITLE-ABS-KEY ("oenothera biennis") OR TITLE-ABS-KEY ("oenothera bienni*"))

#4 (TITLE-ABS-KEY ("Borago") OR TITLE-ABS-KEY ("borage*"))

#5 (TITLE-ABS-KEY ("dietary supplement*") OR TITLE-ABS-KEY ("food supplement*") OR TITLE-ABS-KEY ("nutraceutical*") OR TITLE-ABS-KEY ("nutriceutical*") OR TITLE-ABS-KEY ("neutraceutical*") OR TITLE-ABS-KEY ("herbal supplement*"))

Web of Science

#1 TS=("gamma linolenic acid" OR "gamma linolenic acid" OR "Gamolenic Acid" OR GLA OR "gamma linolenic acid" OR "Ribes" OR currant* OR gooseberr* OR

"primula" OR primrose* OR cowslip* OR "oenothera biennis" OR "oenothera bienni*" OR "Borago" OR borage*)

#2 TS=("dietary supplement*" OR "food supplement*" OR nutraceutical* OR nutriceutical* OR neutraceutical* OR "herbal supplement*").

APÊNDICE II – MOTIVO DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS

Autores	Título	Motivo
Albertazzi, P.; Steel, S. A.; Clifford, E.; Bottazzi, M.	Attitudes towards and use of dietary supplementation in a sample of postmenopausal women	Sem discussão do desfecho de GLA
Bergien, S. O.; Petersen, C. M.; Lynning, M.; Kristiansen, M.; Skovgaard, L.	Use of natural medicine and dietary supplements concomitant with conventional medicine among people with Multiple Sclerosis	Sem discussão do desfecho de GLA
Bethesda (MD): National Library of Medicine	Evening Primrose	Sem discussão do desfecho de GLA
Bethesda (MD): National Library of Medicine	Borage	Sem discussão do desfecho de GLA
Bethesda (MD): National Library of Medicine	Black Currant Seed Oil	Sem discussão do desfecho de GLA
Brignole-Baudouin, F.; Baudouin, C.; Aragona, P.; Rolando, M.; Labetoulle, M.; Pisella, P. J.; Barabino, S.; Siou-Mermet, R.; Creuzot-Garcher, C.	A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients	Sem discussão do desfecho de GLA
Chaintreuil, J.; Monnier, L.; Colette, C.; Crastes de Paulet, P.; Orsetti, A.; Spielmann, D.; Mendy, F.; Crastes de Paulet, A.	Effects of dietary gamma-linolenate supplementation on serum lipids and platelet function in insulin-dependent diabetic patients	Sem discussão do desfecho de GLA
Chilton, Lopez; Surette, M. E.; Swan, D. D.; Fonteh, A. N.; Johnson, M. M.; Chilton, F. H.	Metabolism of gammalinolenic acid in human neutrophils	Sem discussão do desfecho de GLA
Conquer, J. A.; Roelfsema, H.; Zecevic, J.; Graham, T. E.; Holub, B. J.	Effect of exercise on FA profiles in n-3 FA-supplemented and -nonsupplemented premenopausal women	Sem discussão do desfecho de GLA

Corradini, S. G.; Zerbinati, C.; Maldarelli, F.; Palmaccio, G.; Parlati, L.; Bottaccioli, A. G.; Molinaro, A.; Poli, E.; Boaz, M.; Serviddio, G.; Mennini, G.; Corsi, A.; Bianco, P.; Rossi, M.; Iuliano, L.	Plasma fatty acid lipidome is associated with cirrhosis prognosis and graft damage in liver transplantation	Sem discussão do desfecho de GLA
Corsetto, P. A.; Montorfano, G.; Klersy, C.; Massimino, L.; Infantino, V.; Iannello, G.; Anna Faliva, M.; Lukaski, H.; Perna, S.; Alalwan, T. A.; Rizzo, A. M.; Rondanelli, M.	Fatty Acid Profile and Antioxidant Status Fingerprint in Sarcopenic Elderly Patients: Role of Diet and Exercise	Sem discussão do desfecho de GLA
Costello, R.; Willems, M. E. T.; Myers, S. D.; Myers, F.; Lewis, N. A.; Lee, B. J.; Blacker, S. D.	Blackcurrant extract does not affect the speed-duration relationship during high-intensity running	Sem discussão do desfecho de GLA
Costello, R.; Willems, M. E. T.; Myers, S. D.; Myers, F.; Lewis, N. A.; Lee, B. J.; Blacker, S. D.	No Effect of New Zealand Blackcurrant Extract on Recovery of Muscle Damage Following Running a Half-Marathon	Sem discussão do desfecho de GLA
Daenen, L. G. M.; Voest, E. E.	In reply	Sem discussão do desfecho de GLA
Delfan, B.; Zarei, F. H.; Irvani, S.; Ebrahimzadeh, F.; Adineh, A.; Sepahvand, R.; Asadbaigi, M.	Vitamin E and Omega-3, 6 and 9 Combinations Versus Vitamin E in the Treatment of Mastodynia	Sem discussão do desfecho de GLA
Dias, C. B.; Wood, L. G.; Garg, M. L.	Effects of dietary saturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on the incorporation of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids into blood lipids	Sem discussão do desfecho de GLA
Dooper, Mmbw; Wassink, L.; M'Rabet, L.; Graus, Y. M. F.	The modulatory effects of prostaglandin-E on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells are independent of the prostaglandin subtype	Sem discussão do desfecho de GLA
Ginanni Corradini, S.; Zerbinati, C.; Maldarelli, F.; Palmaccio, G.; Parlati, L.; Bottaccioli, A. G.; Molinaro, A.; Poli, E.; Boaz, M.; Serviddio, G.; Mennini, G.; Corsi, A.; Bianco, P.; Rossi, M.; Iuliano, L.	Plasma fatty acid lipidome is associated with cirrhosis prognosis and graft damage in liver transplantation	Sem discussão do desfecho de GLA
Gokhale, L.; Sturdee, D. W.; Parsons, A. D.	The use of food supplements among women attending menopause clinics in the west Midlands	Sem discussão do desfecho de GLA

Ha, A. W.; Kim, W. K.	Intake ratio and major food sources of n-3 and n-6 fatty acids in Korea: a study based on the sixth Korea national health and nutrition examination survey (2013-2014)	Sem discussão do desfecho de	GLA
Harrison, R. A.; Holt, D.; Pattison, D. J.; Elton, P. J.	Who and how many people are taking herbal supplements? A survey of 21 923 Adults	Sem discussão do desfecho de	GLA
Jagtap, T. G.; Pise, N. M.; Verlecar, X. N.; Gaikwad, D. K.	Nutraceutical properties of the marine macroalga <i>Gayralia oxysperma</i>	Sem discussão do desfecho de	GLA
Jarvinen, R. L.; Larmo, P. S.; Setälä, N. L.; Yang, B. R.; Engblom, J. R. K.; Viitanen, M. H.; Kallio, H. P.	Effects of Oral Sea Buckthorn Oil on Tear Film Fatty Acids in Individuals With Dry Eye	Sem discussão do desfecho de	GLA
Johnston, G. A.; Bilbao, R. M.; Graham-Brown, R. A.	The use of dietary manipulation by parents of children with atopic dermatitis	Sem discussão do desfecho de	GLA
Kawamura, A.; Ooyama, K.; Kojima, K.; Kachi, H.; Abe, T.; Amano, K.; Aoyama, T.	Dietary supplementation of gamma-linolenic acid improves skin parameters in subjects with dry skin and mild atopic dermatitis	Sem discussão do desfecho de	GLA
Kleijnen, J.	Food supplements and their efficacy	Sem discussão do desfecho de	GLA
Le Floch, C.; Cheniti, A.; Connétable, S.; Piccardi, N.; Vincenzi, C.; Tosti, A.	Effect of a nutritional supplement on hair loss in women	Sem discussão do desfecho de	GLA
McCarty, C. A.; Berg, R. L.; Rottscheit, C. M.; Dart, R. A.	The use of dietary supplements and their association with blood pressure in a large Midwestern cohort	Sem discussão do desfecho de	GLA
Miles, E. A.; Banerjee, T.; Calder, P. C.	Self-reported health problems in young male subjects supplementing their diet with oils rich in eicosapentaenoic, gamma-linolenic and stearidonic acids	Sem discussão do desfecho de	GLA
Montanari, S.; Şahin, M. A.; Lee, B. J.; Blacker, S. D.; Willems, M. E. T.	Effects of a combination of botanical actives on skin health and antioxidant status in post-menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Sem discussão do desfecho de	GLA
Murff, H. J.; Shrubsole, M. J.; Cai, Q.; Smalley, W. E.; Dai, Q.; Milne, G. L.; Ness, R. M.; Zheng, W.	Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk	Sem discussão do desfecho de	GLA

Newman, V.; Rock, C. L.; Faerber, S.; Flatt, S. W.; Wright, F. A.; Pierce, J. P.	Dietary supplement use by women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group	Sem discussão do desfecho de GLA
Notarnicola, A.; Maccagnano, G.; Tafuri, S.; Fiore, A.; Pesce, V.; Moretti, B.	Comparison of shock wave therapy and nutraceutical composed of <i>Echinacea angustifolia</i> , alpha lipoic acid, conjugated linoleic acid and quercetin (perinerv) in patients with carpal tunnel syndrome	Sem discussão do desfecho de GLA
O'Connor, K.; Weinstock-Guttman, B.; Carl, E.; Kilanowski, C.; Zivadinov, R.; Ramanathan, M.	Patterns of dietary and herbal supplement use by multiple sclerosis patients	Sem discussão do desfecho de GLA
Pakzad, K.; Boucher, B. A.; Kreiger, N.; Cotterchio, M.	The use of herbal and other non-vitamin, non-mineral supplements among pre- and post-menopausal women in Ontario	Sem discussão do desfecho de GLA
Pastellidou, E.; Gillespie, E.; McGroarty, A.; Spence, J.; McCloskey, W.; Johnston, L.; Wilson, J.; Kemi, O. J.	The Effects of a 6-Month High Dose Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins Supplementation on Cognitive Function and Functional Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment	Sem discussão do desfecho de GLA
Petit, J. M.; Guiu, B.; Duillard, L.; Jooste, V.; Brindisi, M. C.; Athias, A.; Bouillet, B.; Habchi, M.; Cottet, V.; Gambert, P.; Hillon, P.; Cercueil, J. P.; Verges, B.	Increased erythrocytes n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids is significantly associated with a lower prevalence of steatosis in patients with type 2 diabetes	Sem discussão do desfecho de GLA
Phang, M.; Lincz, L. F.; Garg, M. L.	Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid supplementations reduce platelet aggregation and hemostatic markers differentially in men and women	Sem discussão do desfecho de GLA
Safarinejad, M. R.; Shafiei, N.; Safarinejad, S.	Effects of EPA, gamma-linolenic acid or coenzyme Q10 on serum prostate-specific antigen levels: a randomised, double-blind trial	Sem discussão do desfecho de GLA
Schwab, U. S.; Callaway, J. C.; Erkkilä, A. T.; Gynther, J.; Uusitupa, M. I.; Järvinen, T.	Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors	Sem discussão do desfecho de GLA
Strauss, J. A.; Willems, M. E. T.; Shepherd, S. O.	New Zealand blackcurrant extract enhances fat oxidation during prolonged cycling in endurance-trained females	Sem discussão do desfecho de GLA

Szczeklik, A.; Gryglewski, R. J.; Sladek, K.; Kostaka-Trabka, E.; Zmuda, A.	Dihomo-gamma-linolenic acid in patients with atherosclerosis: effects on platelet aggregation, plasma lipids and low-density lipoprotein-induced inhibition of prostacyclin generation	Sem discussão do desfecho de GLA
Tanaka, T.; Kakutani, S.; Horikawa, C.; Kawashima, H.; Kiso, Y.	Oral supplementation with dihomogamma-linolenic acid (DGLA)-enriched oil increases serum DGLA content in healthy adults	Sem discussão do desfecho de GLA
Tropmann, L.; Johns, T.; Gray-Donald, K.	Natural health product use in Canada	Sem discussão do desfecho de GLA
Uma, K.	Refractory mastalgia or inadequately treated mastalgia?	Sem discussão do desfecho de GLA
Vahedi, K.; Atlan, P.; Joly, F.; Le Brun, A.; Evard, D.; Perennec, V.; Roux-Haguenu, D.; Bereziat, G.; Messing, B.	A 3-month double-blind randomised study comparing an olive oil- with a soyabean oil-based intravenous lipid emulsion in home parenteral nutrition patients	Sem discussão do desfecho de GLA
Van Biervliet, S.; Devos, M.; Delhaye, T.; Van Biervliet, J. P.; Robberecht, E.; Christophe, A.	Oral DHA supplementation in Δ F508 homozygous cystic fibrosis patients	Sem discussão do desfecho de GLA
Willems, M. E. T.; Parktin, N.; Widjaja, W.; Ajjimaporn, A.	Effect of New Zealand blackcurrant extract on physiological responses at rest and during brisk walking in southeast asian men: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study	Sem discussão do desfecho de GLA