



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

JAMILLE DA CONCEIÇÃO SOUZA

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ÔMEGA-3 NA
DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO DE REVISÃO
SISTEMÁTICA QUALITATIVA

UFBA

SALVADOR

2022

JAMILLE DA CONCEIÇÃO SOUZA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ÔMEGA-3 NA DOENÇA
FALCIFORME: ESTUDO DE REVISÃO SISTEMÁTICA
QUALITATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos (PGAl) da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência de Alimentos.

Prof. Dr. Ricardo David Couto

Orientador

Prof. Dr. Fábio David Couto

Coorientador

SALVADOR

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

TERMO DE APROVAÇÃO

JAMILLE DA CONCEIÇÃO SOUZA

“POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ÔMEGA-3 NA DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO DE REVISÃO SISTEMÁTICA QUALITATIVA”

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos (nível Mestrado Acadêmico) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciência de Alimentos.

Aprovada em 17 de agosto de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Dr. RICARDO DAVID COUTO (ORIENTADOR)
Universidade Federal da Bahia (UFBA, BA)

Dr^a. CAMILA DUARTE FERREIRA RIBEIRO (EXAMINADORA)
Universidade Federal da Bahia (UFBA, BA)

Liliane de Jesus

Bittencourt

Dr^a. LILIANE DE JESUS BITTENCOURT (EXAMINADORA)
Universidade Federal da Bahia (UFBA, BA)

Assinado de forma digital por

Liliane de Jesus Bittencourt

Dados: 2022.08.23 17:23:56 -03'00'

Souza, Jamille da Conceição.

Potencial terapêutico do ômega-3 na doença falciforme: estudo de revisão sistemática qualitativa /
Jamille da Conceição Souza. - 2022.

80 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo David Couto.

Coorientador: Prof. Dr. Fábio David Couto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador, 2022.

1. Anemia falciforme. 2. Ômega-3 (Ácidos graxos) - Uso terapêutico. 3. Ômega-3 (Ácidos graxos)
- Aspectos da saúde. 4. Dieta rica em Ômega-3 (Ácidos graxos). 5. Qualidade de vida. I. Couto, Ricardo David. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD - 616.1527

CDU - 616.155.194

Dedico este trabalho,

A DEUS PAI. “Porque quando estou fraco, então sou forte”.

2 Coríntios 12:10.

Meus agradecimentos,

A Deus, maior exemplo de Amor, que vive em mim, em você, em tod@s nós.

A minha família meu maior presente que Deus me confiou, minha filha Lis Vitória, parceria forte desde o início desta caminhada e minha mãe Maria de Fatima, sempre disposta a me amar.

A minha irmã e comadre (Elisangela) presente de Deus. A Tirso, Wilma, D. Jane, Lua, Vivi, Téo, Deslei, D. Rosália, S. Mário (in memória), Kátia e demais familiares pelo acolhimento, confiança e respeito.

Ao meu compadre e pai de coração (Domingos), Gratidão sem fim pelo respeito, apoio e prontidão.

Ao meu professor e orientador Ricardo David Couto, pelo acolhimento, confiança e respeito. Ao meu coorientador Fábio David Couto pelo seu Sim, junto ao professor Ricardo. A Mariane Gonçalves e Paula Macêdo, pelo acolhimento, paciência, prontidão e boa-vontade. Obrigada, meninas.

A Camilla Godinho, Priscilla Oliveira e D. Edna pela prontidão, boa-vontade, acolhimento e respeito.

A Sarita e a professora Janice Druzian, pela acolhida a mim e a minha filha. A tod@s do laboratório LAPESCA.

A tod@s que constituem o PGAlí/UFBA, em especial minha turma, 2019.1. Gratidão sem fim pelo acolhimento, respeito e confiança.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelas bolsas de estudos concedidas (nº do processo: 88887.504356/2020-00 e 88887.627316/2021-00);

A Geraldinho Correia por suas palavras de Força e Coragem inspiradoras, verdadeiros despertar de Deus.

E a tod@s, que de alguma forma acolheram a mim e a minha filha nesta trajetória Gratidão sem fim... Sim, anjos existem... GRATIDÃO, DEUS!

RESUMO

O presente estudo buscou analisar o potencial terapêutico do ômega-3 (n-3 ou ω 3) nas doenças falciformes com foco na anemia falciforme. Essa condição está entre as hemoglobinopatias de maior prevalência no mundo e é por isso, uma questão de saúde pública mundial. Também conhecida por *doença da hemoglobina S*, a anemia falciforme é oriunda de uma modificação genética no cromossomo 11 em que a substituição da base nitrogenada adenina por timina, resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina, originando a hemoglobina S. Essa modificação é responsável por desencadear complicações a nível sistêmico, dentre as quais: crises vaso-oclusivas, hemólise, anemia crônica, infartos a nível micro e macrovasculares e estado inflamatório crônico. O n-3 é um ácido graxo poli-insaturado, com importante ação anti-inflamatória bem delineada na literatura, cujos benefícios quanto a saúde cardiovascular e doenças relacionadas à inflamação são bem destacados. Neste contexto, sugere-se que o n-3 tenha potencial terapêutico importante para as pessoas com doença falciforme. Assim, o presente trabalho está estruturado em dois capítulos: o primeiro corresponde ao referencial teórico e o segundo ao manuscrito com delineamento de revisão sistemática qualitativa (RSQ), cujo objetivo geral foi: evidenciar a partir de estudos primários, o potencial terapêutico da suplementação com n-3, DHA e EPA, na qualidade de vida de pessoas com doença falciforme. Este protocolo foi elaborado conforme as diretrizes preferíveis dos itens de relatório para revisão sistemática (qualitativa e quantitativa) e lista de verificação de protocolos. E o mesmo, está cadastrado no Registro Prospectivo Internacional de Avaliações Sistemáticas sob o ID de registro: CRD42020221207. A estratégia de busca utilizada foi a PICOS. A busca foi realizada por combinação dos descritores, a partir dos termos anemia falciforme e n-3, os quais foram obtidos pela Biblioteca Virtual em Saúde, DeCS/MeSH. As bases de dados utilizadas foram: *Scopus*, *PubMed*, *ScienceDirect*, *Web of Science* e *Biblioteca Virtual em Saúde*. A avaliação do risco de viés dos estudos primários foi feita com auxílio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias* para Ensaios Controlados Randomizados e a avaliação do conjunto da qualidade de evidências realizada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Dos 187 registros identificados, sete foram selecionados para a coleta de dados. O desfecho principal deste estudo baseia-se na contribuição da suplementação por via oral do n-3 DHA e EPA para melhora da qualidade de vida de pessoas com doença falciforme. Para tal desfecho principal, os aspectos analisados foram: menor ativação de substâncias pró-inflamatórias e ácido linoleico, fator nuclear KappaB, ácido araquidônico, leucócitos e integrinas; atividades reduzidas de enzimas antioxidantes, glutathione peroxidase, superóxido dismutase dependente de cobre e zinco e ácido fosfatídico fosfatas; maiores concentrações de DHA e EPA nas membranas eritrocitárias; melhor padrão hemostático com redução plasmática de protombina e dímero-D e indicadores de qualidade de vida, redução de crises vaso-oclusivas, diminuição dos episódios de dor, internação hospitalar e melhora na frequência escolar. Tais efeitos possivelmente relacionados à diminuição de hemólise e atividade protrombótica. Dessa forma, os resultados mostram redução dos sinais e sintomas clínicos, cujo reflexo para o paciente é uma expressiva melhora na sua condição de qualidade de vida. Este estudo pode contribuir para o surgimento e atualização de novas políticas públicas de saúde às pessoas com doença falciforme.

Palavras-chave: Ácidos graxos n-3. PUFA n-3. Doença HbSS. Qualidade de vida.

ABSTRACT

The present study sought to analyze the therapeutic potential of omega-3 (n-3 or ω 3) in sickle cell diseases with a focus on sickle cell anemia. This condition is among the most prevalent hemoglobinopathies in the world and is therefore a global public health issue. Also known as *hemoglobin S disease*, sickle cell anemia originates from a genetic modification on chromosome 11 in which the replacement of the nitrogenous base adenine with thymine results in the replacement of the amino acid glutamic acid with valine, resulting in hemoglobin S. by triggering complications at a systemic level, including: vaso-occlusive crises, hemolysis, chronic anemia, infarctions at the micro and macrovascular level and chronic inflammatory state. The n-3 is a polyunsaturated fatty acid, with important anti-inflammatory action well outlined in the literature, whose benefits in terms of cardiovascular health and diseases related to inflammation are well highlighted. In this context, it is suggested that n-3 has important therapeutic potential for people with sickle cell disease. Thus, the present work is structured in two chapters: the first corresponds to the theoretical reference and the second to the manuscript with a qualitative systematic review (RSQ) design, whose general objective was: to evidence from primary studies, the therapeutic potential of supplementation with n-3, DHA and EPA, in the quality of life of people with sickle cell disease. This protocol was designed according to the preferable guidelines of reporting items for systematic review (qualitative and quantitative) and protocol checklist. And the same, it is registered in the International Prospective Registry of Systematic Evaluations under registry ID: CRD42020221207. The search strategy used was PICOS. The search was performed by combining the descriptors, from the terms sickle cell anemia and n-3, which were obtained from the Virtual Health Library, DeCS/MeSH. The databases used were: *Scopus*, *PubMed*, *ScienceDirect*, *Web of Science* and *Virtual Health Library*. The assessment of the risk of bias of the primary studies was carried out using the Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials and the assessment of the quality of evidence was carried out using the *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* tool. Of the 187 records identified, seven were selected for data collection. The main outcome of this study is based on the contribution of oral supplementation of n-3 DHA and EPA to improve the quality of life of people with sickle cell disease. For this main outcome, the aspects analyzed were: lower activation of pro-inflammatory substances and linoleic acid, nuclear factor KappaB, arachidonic acid, leukocytes and integrins; reduced activities of antioxidant enzymes, glutathione peroxidase, copper and zinc dependent superoxide dismutase and phosphatidic acid phosphates; higher concentrations of DHA and EPA in erythrocyte membranes; better hemostatic pattern with reduced plasma prothrombin and D-dimer and indicators of quality of life, reduction of vaso-occlusive crises, reduction of pain episodes, hospitalization and improvement in school attendance. Such effects are possibly related to decreased hemolysis and prothrombotic activity. Thus, the results show a reduction in clinical signs and symptoms, whose reflection for the patient is a significant improvement in their quality of life condition. This study can contribute to the emergence and updating of new public health policies for people with sickle cell disease.

Keywords: *n-3 fatty acids. PUFA n-3. HbSS disease. Quality of life.*

LISTA DE FIGURAS

<i>CAPÍTULO I</i>	19
Figura 1 Indução a falcização dos eritrócitos pela polimerização da desoxihemoglobina.....	22
Figura 2 Estimativa mundial de nascidos vivos com anemia falciforme em 2015	24
Figura 3 Mecanismo fisiopatológico da doença falciforme.....	25
Figura 4 Estrutura molecular do eritrócito.....	26
Figura 5 Esquematização do eritrócito em condições normais e com doença falciforme.....	27
Figura 6 Complicações agudas e crônicas da doença falciforme.....	33
Figura 7 Estrutura química e nomenclatura do ALA, EPA e DHA.....	38
Figura 8 Dessaturação, alongamento e β -oxidação de ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6.....	40
Figura 9 Estrutura convencional de caveolae e jangadas lipídicas.....	42
Figura 10 Biossíntese de eicosanóides derivados de AA e EPA, incluindo autacóides derivados de EPA e DHA.....	44
Figura 11 Lipólise e β -oxidação de ácidos graxos de cadeia longa.....	46
Figura 12 Lipólise e β -oxidação de ácidos graxos de cadeia longa.....	46
Figura 13 Lipólise e β -oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa.....	47
<i>CAPÍTULO II</i>	58
Figura 1 Fluxograma da busca bibliográfica	65
Figura 2 Avaliação do risco de viés – Cochrane Risk os Bias.....	68

LISTA DE TABELAS

<i>CAPÍTULO I</i>	19
Tabela 1 Proporção de nascidos vivos diagnosticados com anemia falciforme em estados brasileiros.....	23
Tabela 2 Tipos mais comuns de hemoglobinas.....	28
Tabela 3 Classificação dos ácidos graxos, conforme o tamanho da cadeia de hidrocarbonetos.....	37
Tabela 4 Classificação dos ácidos graxos, conforme o tipo de ligação entre os carbonos.....	37
<i>CAPÍTULO II</i>	58
Tabela 1 Nacionalidade dos participantes e periodicidade de acompanhamento.....	67
Tabela 2 Possíveis fraquezas dos estudos primários.....	69
Tabela 3 Avaliação da qualidade da evidência – Sistema GRADE.....	70
Tabela 4 Estudos selecionados que compuseram os dados primários.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
2,3-DPG	2,3-Difosfoglicerato
A	Adenina
AA	Ácido Araquidônico
ACC	Acetil CoA Carboxilase
AF	Anemia Falciforme
ALA	Ácido alfa-linolênico
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
aPTT	Tempo de Tromboplastina Ativada
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BCAM	Molécula de Adesão Basocelular
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CD162	Ligante Comum da Selectina Plaquetária
CD62P	Selectina Plaquetária
CH ₃	Grupo Metil
ChREBP	Proteína de Ligação do Elemento de Resposta Sensível a Carboidratos
CO	Monóxido de Carbono
CoAS	AcilCoA Sintetases
COOH	Grupo Carboxílico
COX	Ciclooxigenase
CPG	Fosfoglicerídeos de Colina
Cu/Zn-SOD	Superóxido Dismutase Dependente de Cobre e Zinco
CYP	Monoxigenase
DAG	Diacilglicerol
DAMPs	Dimetilarginina Assimétrica
DF	Doença Falciforme
DHA	Ácido Docohexaenoico
DIHETEs	Di Hydroxyeicosatrienoic Acid
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EETs	Epoxyeicosatrienoic Acid
EFA	Ácido Graxo Essencial

EFI	Eletroforese por Focalização Isoelétrica
ELOVL	Elongation of Very Long-chain Fatty Acid
EMA	European Medicines Agency
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
EPG	Fosfoglicerídeos de Etanolamina
FA	Fatty Acid
FABPpm	Proteína de Ligação de Ácido Graxo Ligado à membrana plasmática
FAS	Sintase de Ácido Graxo
FAT/CD36	Ácido Graxo Translocase
FATPs	Proteína de Transporte de Àcido Graxo
FDA	Food and Drug Administration
Fe ₂₊	Ferro (ferroso)
Fe ₃₊	Ferro (férico)
FFAR	Receptores de Ácidos Graxos Livres
FXR	Receptor Farnesóide X
GAG	Base Nitrogenada Adenina
Glu	Ácido Glutâmico
GPR	Receptor Acoplado a Proteína G
GPx-1	Glutathiona peroxidase
GRADE	Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation
GTG	Base Nitrogenada Timina
H ₂ O ₂	Água
Hb	Hemoglobina
HbA	Hemoglobina A
HbA2	Hemoglobina A2
HbAS	Hemoglobina AS
HbF	Hemoglobina fetal
HbS	Hemoglobina S
HEPEs	Hydroxy-EPA
HETEs	Hydroxyeicosatrienoic Acid
HMG-CoAS	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase
HNF-4 α e 4 β	Fator Nuclear Hepático 4 alfa e beta
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Resolução

HSL	Lipase Hormônio Sensível
HU	Hidroxiuréia
ICAM 1	Moléculas de Adesão Intercelular 1
IL-10	Interleucina-10
IL-18	Interleucina-18
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
INR	Razão Normalizada Internacional
LA	Ácido Linoleico
LCFAs	Ácidos Graxos de Cadeia Longa
LOX	Lipoxigenase
LPL	Lipoproteína Lipase
LPS	Lipopolissacarídeos
LXs	Lipoxinas
MAG	Monoacilglicerol
MCFAs	Ácidos Graxos de Cadeia Média
MCH	Hemoglobina Corpuscular Média
MCHC	Concentração Média de Hemoglobina Corpuscular
MCV	Volume Corpuscular Médio
MUFAs	Ácidos Graxos Monoinsaturados
N	Nitrogênio
n-3	Ômega-3
n-6	Ômega-6
NETS	Ativação e Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
NFE2L2	Fator Nuclear 2 Relacionado ao Eritroide 2
NF-kB	Fato Nuclear KappaB
NO	Óxido Nítrico
NO ₃ ⁻	Nitrato
NOS	Óxido Nítrico Sintase
NR	Receptor Nuclear
O ₂	Oxigênio
OH	Hidroxila
OMS	Organização Mundial da Saúde

PAP	Ácido Fosfatídico Fosfatase
PGs	Prostaglandinas
PLA2	Fosfolipase A2
PNAIPDF	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
pO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PPARs	Proliferadores de Peroxissoma
PT	Tempo de Protombina
PTN	Programa de Triagem Neonatal
PUFAs	Ácidos Graxos Poli-insaturados
RBC	Eritrócito
ROS	Espécies Reativas ao Oxigênio
RSQ	Revisão Sistemática Qualitativa
Rv	Resolvinas
RXR	Receptor de Retinóide X
SCFAs	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
SFAs	Ácidos Graxos Saturados
SPG	Fosfoglicerídeos de Serina
SPM	Esfingomielina
SREBP	Proteína de Ligação ao Elemento Regulador de Esterol
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Timina
TAG	Triacilgliceróis
TCTH	Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas
TG	Terapia Gênica
TLR4	Receptor Tool-like 4
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TXs	Tromboxanos
UBS	Unidade Básica de Saúde
Val	Valina
VCAM 1	Proteína de Adesão de Células Vasculares 1
VET	Valor Energético Total
VLCFAs	Ácidos Graxos de Cadeia Muito Longa

VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
XO	Xantina Oxidase
$\Omega 3$	Ômega-3

SUMÁRIO

<i>CAPÍTULO I - Potencial terapêutico do ômega-3 na doença falciforme: estudo de revisão sistemática qualitativa</i>	18
1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	20
2.1 GERAL	20
2.2 ESPECÍFICOS	20
3 DOENÇA FALCIFORME: ASPECTOS GERAIS	21
3.1 FISIOPATOLOGIA	24
3.2 DIAGNÓSTICO	30
3.3 TRATAMENTO.....	30
3.4 COMPLICAÇÕES	32
3.5 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL	32
3.6 PROGRAMA DE TRIAGEM NEOTAL (PTN).....	33
4 ÁCIDOS GRAXOS: ASPECTOS GERAIS	36
4.1 METABOLISMO LIPÍDICO.....	40
4.2 NUTRIÇÃO	48
4.3 BIODISPONIBILIDADE E RECOMENDAÇÕES DO O ÔMEGA-3	49
4.4 MECANISMOS ANTIINFLAMATÓRIOS DO ÔMEGA-3.....	50
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
REFERÊNCIAS	52
<i>CAPÍTULO II - DHA e EPA na doença falciforme e qualidade de vida: revisão sistemática qualitativa</i>	57

Capítulo I

***Potencial terapêutico do ômega-3 na doença falciforme: estudo de revisão sistemática
qualitativa***

1 INTRODUÇÃO

As doenças falciformes (DF) são conhecidas pela inflamação crônica e podem ser entendidas como um conjunto de doenças caracterizadas por uma mutação genética que resulta na hemoglobina S, processo conhecido por hemoglobinopatia S assim, os pacientes com DF apresentam manifestações clínicas heterogêneas variando de leve a grave (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020). Deste modo, o presente estudo buscou analisar o potencial terapêutico do n-3 na DF com foco na anemia falciforme (AF).

A AF está entre as hemoglobinopatias mais prevalentes no mundo, sendo, portanto, uma questão de saúde pública mundial. As DF se destacam pela síntese da hemoglobina S, a qual altera o formato discoide e bicôncavo do eritrócito para o formato em foice. Essa modificação genética resulta em diferentes doenças da hemoglobina S, (e.g. Hb S/S); Hb S/Talassemia (i.e. alfa e beta); Hb S/C; Hb S/D; Hb S/Persistência Hereditária da Hb Fetal), acompanhadas de diversas complicações a nível sistêmico com diferentes intensidades, sendo a AF e a Talassemia beta as de maiores gravidades (BATISTA; ANDRADE, 2005).

Como a DF possui preocupação mundial, diferentes linhas de pesquisa vêm sendo desenvolvidas para descobrir novas estratégias terapêuticas que possam contribuir para a melhora clínica e qualidade de vida dos indivíduos que possuem essa condição. Dessa forma, a ciência da Nutrição tem avançado no que diz respeito à redução do risco das complicações e auxílio terapêutico na DF, com destaque para o n-3 (UMEAKUNNE; HIBBERT, 2019).

Caracterizada por ser uma doença com intensa resposta inflamatória, estresse oxidativo e coagulopatia, vários estudos vêm demonstrando os possíveis efeitos do n-3 na DF, uma vez que este ácido graxo poli-insaturado (PUFA) é reconhecido pela literatura científica por seu potencial antiinflamatório e ação antioxidante (AWODA *et al.*, 2017; DAAK *et al.*, 2013). Tendo em vista que o indivíduo com DF tem a necessidade de n-3 aumentada, faz-se importante a suplementação deste (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

Diversos fatores permeiam a condição de saúde do indivíduo e é possível sugerir que a alimentação tem participação fundamental neste processo. Assim, o padrão alimentar bem como as intervenções nutricionais específicas para cada situação tem papéis marcantes na possibilidade de melhora clínica e qualidade de vida do indivíduo (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020). Neste sentido, o diferencial deste estudo se concentra na proposta de discutir os dados encontrados com o estado de qualidade de vida dos indivíduos com DF.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Evidenciar a partir de estudos primários, o potencial terapêutico da suplementação com n-3, DHA e EPA, na qualidade de vida de pessoas com doença falciforme.

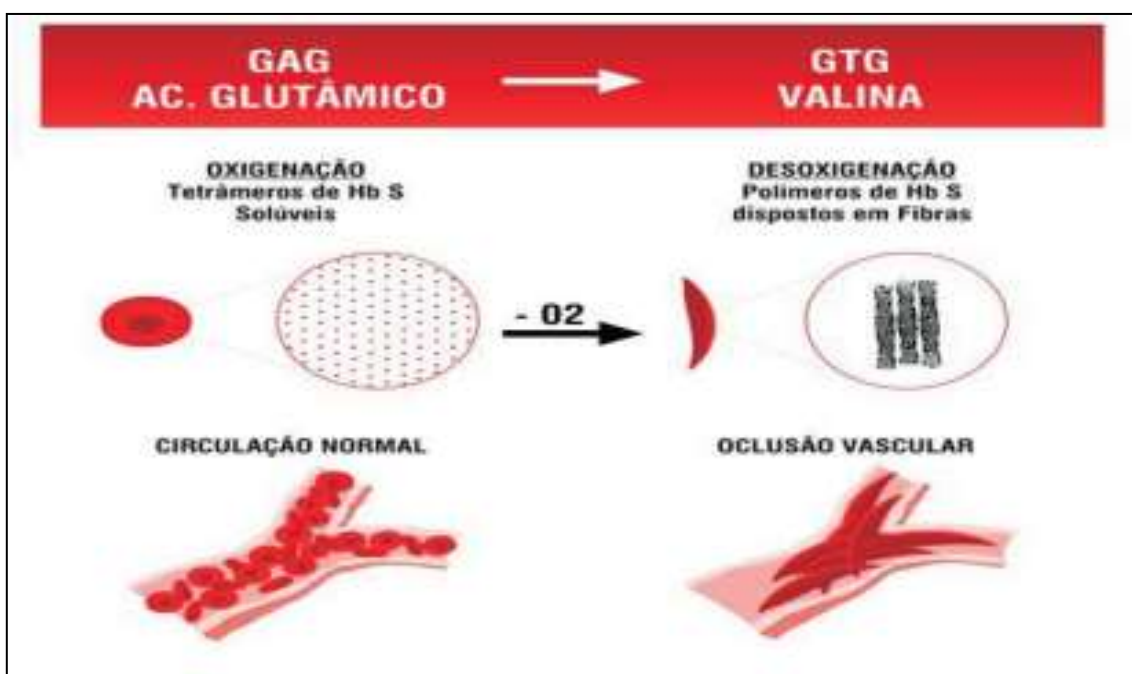
2.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar os marcadores inflamatórios associados à suplementação com o n-3, DHA e EPA e a doença falciforme;
- ✓ Verificar a minimização de sinais e sintomas a partir da suplementação com o n-3, DHA e EPA na doença falciforme;
- ✓ Subsidiar novas políticas públicas às pessoas com doença falciforme.

3 DOENÇA FALCIFORME: Aspectos gerais

A DF também conhecida por *doença da hemoglobina S* é oriunda de uma modificação genética no cromossomo 11, em que a substituição da base nitrogenada adenina por timina, resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico (Glu) por valina (Val), na posição seis da cadeia β -globina que codifica a subunidade β da hemoglobina e origina a hemoglobina S (HbS) (Figura 1). A AF é uma hemoglobinopatia autossômica, recessiva e sistêmica em que a anemia, a hemólise crônica, a inflamação constante e a vaso-oclusão constituem a base fisiopatológica para as manifestações clínicas (KRAUSE, 2012; KATO *et al.*, 2018).

Figura 1 - Indução à falcização dos eritrócitos pela polimerização da desoxihemoglobina



Fonte: Adaptado de LOBO (2007).

Essa aparente sutil modificação resulta em grandes alterações nas propriedades físico-químicas (i.e. flexibilidade, fluidez, permeabilidade, tensão, elasticidade, etc.) do eritrócito sendo, a membrana eritrocitária o primeiro local atingido, seguido das alterações intra e extracelulares. Esses eventos caracterizam o quadro clínico da doença: maior adesão dos eritrócitos no endotélio com constante ativação de processos inflamatórios; enrijecimento da membrana e de todo o eritrócito, hemólise crônica; lesões micro e macrovasculares; elevação do estresse oxidativo influenciando na depleção do óxido nítrico que contribui para a vasoconstrição, hipercoagulação e inflamação crônica (i.e. *mais detalhes no item fisiopatologia*). Estabelecido esse quadro, observam-se nas células danos irreversíveis que

refletirão nas manifestações clínicas da doença (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; LAURENTINO, 2016).

No tocante ao surgimento da DF, é preciso destacar que os mecanismos de defesa e adaptação do organismo, se baseiam em uma interação entre genética e ambiente. Neste sentido, o organismo *in vivo* tem determinadas propensões genéticas que associadas a fatores ambientais naturalmente irá constituir dois grupos de pessoas, aos quais podemos chamar de tolerantes e não tolerantes. Assim, frente a um evento desencadeante (malária), se estabelece esta seleção natural, que pode ser perpetuada ou não. Desta forma, quando se fala no surgimento da DF, a modificação genética na produção de hemoglobina A é resultado de um processo de interação que precede a malária (XUE; SARTORI; LEIBLER, 2019).

Sobre o evento desencadeante acerca da DF, sabe-se que em tempos remotos no continente africano, a população foi acometida por uma grande onda de casos e óbitos por malária. Estabeleceu-se então, o processo de seleção natural, com a expressão da modificação genética por um grupo de pessoas, em que a produção de hemoglobina A é alterada para hemoglobina S e assim, o organismo com a hemoglobina S estaria menos propenso à malária, conseqüente a perpetuação desta modificação genética, surge as hemoglobinopatias em homozigose e heterozigose com outras hemoglobinas variantes. Com o tráfico de pessoas escravizadas e demais imigrações para os diversos países, sobretudo os países subdesenvolvidos, instala-se o processo de miscigenação e, com isso, esta modificação genética se expande para o mundo (BRASIL, 2007; KATO *et al.*, 2018).

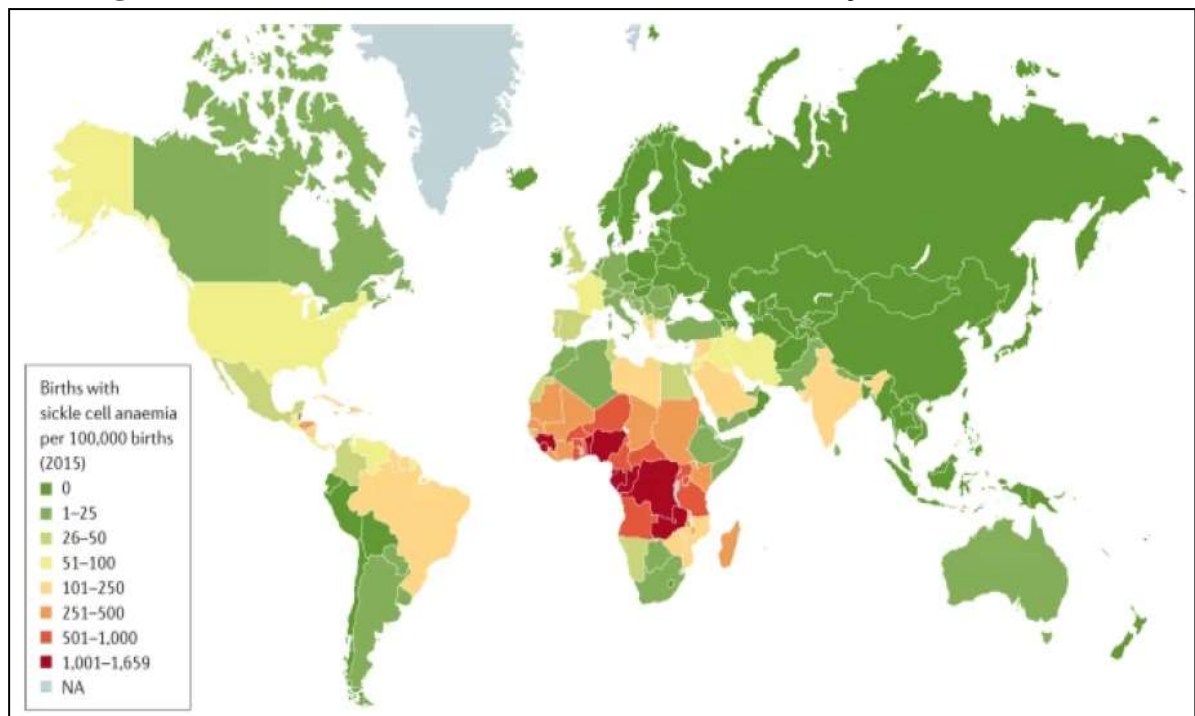
Considerando o processo de miscigenação, não é correto sugerir que a DF é uma condição restrita a população negra, mas sim, possível de ocorrer em diferentes populações. Todavia, os fatores grupo populacional e localização geográfica têm forte influência nos índices de incidência e prevalência da DF no mundo (Figura 2). No Brasil, historicamente marcado pela miscigenação e imigração de povos, cerca de 25.000–50.000 indivíduos têm DF sendo essa margem substancialmente variável entre os estados brasileiros (Tabela 1) (DELESDERRIER *et al.*, 2020).

Tabela 1 - Proporção de nascidos vivos diagnosticados com anemia falciforme em estados brasileiros.

ESTADOS	PROPORÇÃO
Bahia	1:650
Rio de Janeiro	1:1.300
Pernambuco, Maranhão, Goiás e Minas Gerais	1:1.400
Espírito Santo	1:1.800
São Paulo	1:4.000
Mato Grosso do Sul	1:5.850
Rio Grande do Sul	1:11.000
Paraná e Santa Catarina	1:13.500

Fonte: Adaptado de BRASIL (2014). Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf>. Acesso em: 07 de ago. de 2021.

No mundo cerca de 312.000 crianças são diagnosticadas com AF (i.e. genótipo HbSS). Em 2015, no continente africano, a incidência de nascidos vivos foi estimada em aproximadamente 75% em relação a todos os nascidos vivos com AF no mundo (Figura 2) (DELESDERRIER *et al.*, 2020; KATO *et al.*, 2018).

Figura 2 - Estimativa mundial de nascidos vivos com doença falciforme em 2015

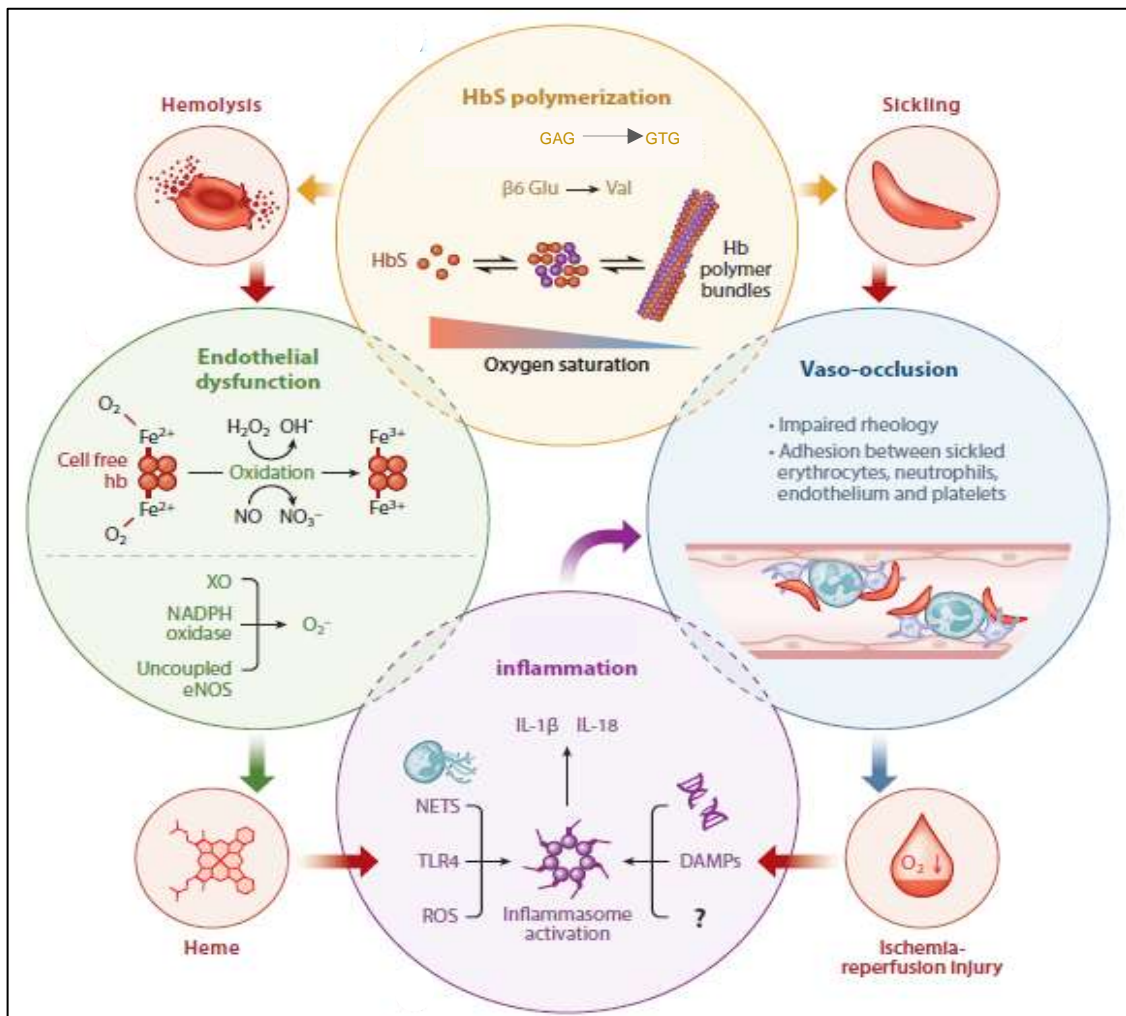
Fonte: KATO *et al.*, (2018).

A partir desta breve contextualização histórica e epidemiológica é possível afirmar que as DF constituem um desafio para a saúde pública mundial e diversos estudos vêm sendo conduzidos a fim de desenvolver estratégias terapêuticas viáveis (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

3.1 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DF pode ser entendida como uma cascata de eventos celulares e teciduais (i.e. polimerização, vaso-oclusão, disfunção endotelial e inflamação crônica) (Figura 3) que a cada desencadear as manifestações são intensificadas repercutindo nos sinais e sintomas da doença e por isso, a polimerização não mais assume o papel de principal responsável pelas complicações agudas e crônicas da DF (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Figura 3 - Mecanismo fisiopatológico da doença falciforme

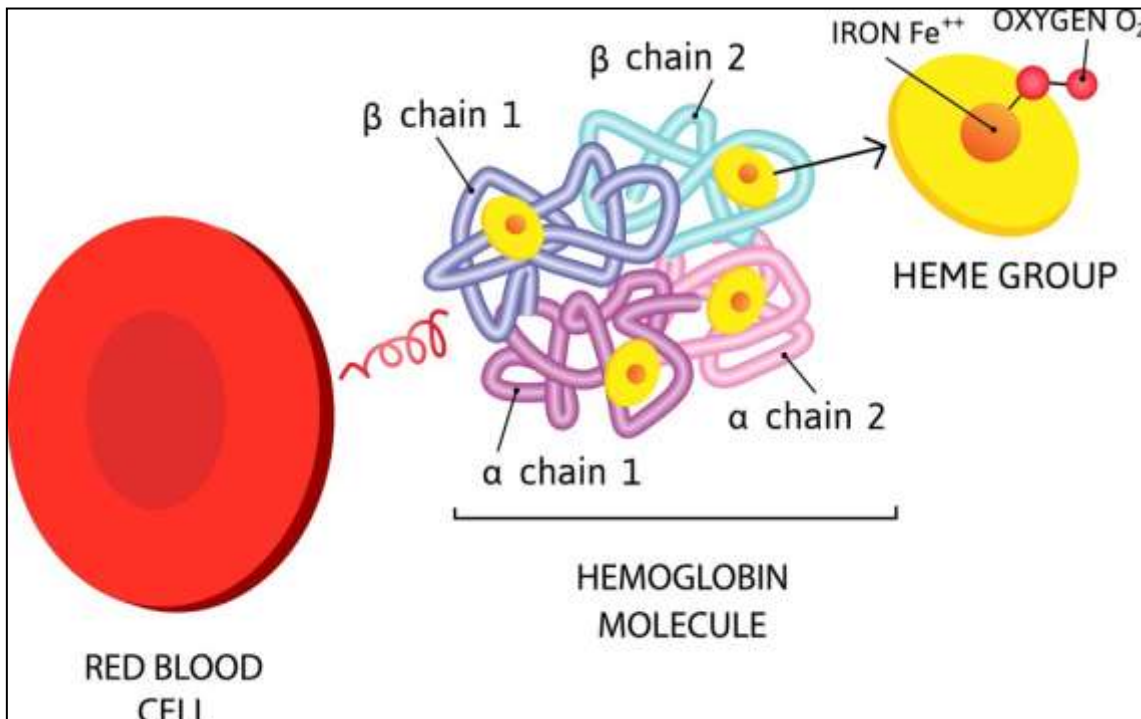


Fonte: Adaptado de SUNDD (2019).

Morfologia eritrocitária

O eritrócito (hemácia) é a célula responsável pela oxigenação do corpo, sendo a hemoglobina a proteína responsável pela pigmentação vermelha do eritrócito. Em condições normais o eritrócito armazena a hemoglobina, sendo esta constituída por quatro (04) cadeias globínicas (i.e. alfa, beta, delta e gama) ligadas ao grupo heme onde se encontra a molécula de ferro, o qual é o sítio de ligação do oxigênio (Figura 4). Assim, as moléculas de oxigênio são incorporadas à hemoglobina e o eritrócito faz o transporte da hemoglobina oxigenada para os órgãos e tecidos (BATISTA; ANDRADE, 2005).

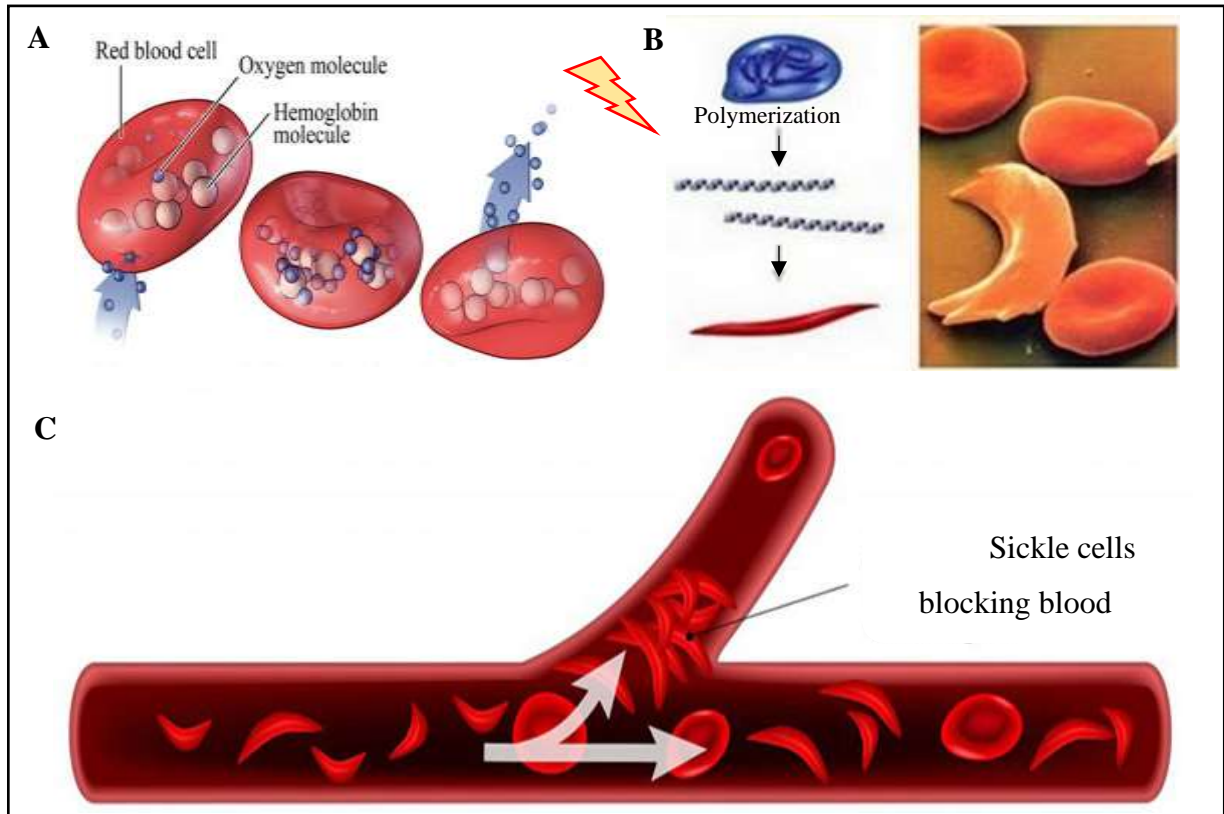
Figura 4 - Estrutura molecular do eritrócito (hemácia)



Fonte: Disponível em: <<https://coremedscience.com/blogs/wellness/iron-supplements-pregnancy-postpartum-and-menorrhagia>>. Acesso em 03 de nov. de 2021.

No indivíduo com DF ocorre a desoxihemoglobina, condição em que o oxigênio diminui a afinidade pela hemoglobina e ambas as moléculas não se ligam e, ficam dispostas em fibras (Figura 5) processo denominado polimerização (LAURENTINO, 2016).

Figura 5 - Esquematização do eritrócito em condições normais e com doença falciforme



Fonte: Imagem A) Mexico health and human services dept. Disponível em: <https://www.krwg.org/post/science-digest-fetal-hemoglobin>. Acesso em: 30 de set. de 2021; Imagem B) Mais biologia. Disponível em: <http://www.biologia.seed.pr.gov.br/modules/galeria/detalhe.php?foto=89&evento=1>. Acesso em: 30 de set. de 2021; Imagem C) Disponível em: <https://pt.dreamstime.com/ilustra%C3%A7%C3%A3o-stock-anemia-image47866321>. Acesso em: 30 de set. de 2021 adaptado.

Os diferentes tipos de hemoglobina se diferenciam pelas variações de composição das cadeias globínicas e pela variação de concentração em cada fase da vida. Dentre as quais, as mais comuns são: hemoglobina A (HbA), tipo de maior prevalência na fase adulta (~98%); hemoglobina A2 (HbA2), que representa um pequeno percentual na fase adulta (~2%) e hemoglobina fetal (HbF), tipo predominante na fase fetal até o sexto mês de vida (~80-100%) (Tabela 2) (BATISTA; ANDRADE, 2005).

Tabela 2 - Tipos mais comuns de hemoglobinas.

Tipo de Hb	Composição	Concentração/Fase
Hemoglobina A (HbA)	2 alfa e 2 beta ($\alpha_2\beta_2$)	96-98% - adulta (*)
Hemoglobina A2 (HbA2)	2 alfa e 2 delta ($\alpha_2\delta_2$)	2-4% - adulta (*)
Hemoglobina fetal (HbF)	2 alfa e 2 gama ($\alpha_2\gamma_2$)	0-1% - adulta (*)

(*) *Representação da hemoglobina após o sexto mês de vida.*

Fonte: Disponível em: < <https://slideplayer.com.br/slide/9541431/>>. Acesso em: 01 de out. de 2021 adaptado.

Polimerização da hemoglobina S

O processo de polimerização decorrente da modificação genética que por consequência adquire o formato de foice consiste na mudança das propriedades físico-químicas do eritrócito. A HbS diferente da HbA, reduz a afinidade pelo oxigênio que potencializa ainda mais a polimerização e esta diminui ainda mais a afinidade da HbS pelo oxigênio. Essa diminuição de afinidade é também potencializada pelo 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), intermediário glicolítico disponível em elevados níveis nos eritrócitos falciformes e através da interação com as subunidades β -globina desoxigenadas (ROGERS *et al.*, 2013).

Fatores como a concentração de HbS, a presença de diferentes tipos de Hb, a pressão parcial de oxigênio (pO_2), o pH, a concentração de 2,3-DPG e a temperatura podem influenciar na polimerização (EATON; HOFRICHTER, 1990). A condição de reversibilidade ou irreversibilidade das HbS tem forte associação com tais fatores, podendo ocasionar modificações graves na função da membrana e estrutura celular, resultando em células falciformes irreversíveis (KATO *et al.*, 2018). Os polímeros dos eritrócitos falciformes se dispõem em fibras, que se alinham em hastes paralelas, sendo a estrutura do polímero helicoidal, constituída por 14 moléculas de HbS em cada seção (KUYPERS, 2014).

A polimerização da HbS interfere na bicamada lipídica e diversos canais de íons de membrana passam a apresentar-se disfuncionais, favorecendo a diminuição da hidratação celular, aumento da hemólise e interações anormais com outras células sanguíneas além de, contribuir para a apoptose eritrocitária precoce (KUYPERS, 2014).

Vaso-oclusão

A vaso-oclusão é um processo complexo em que as interações entre eritrócitos, células endoteliais, leucócitos e plaquetas desempenham importante papel na fisiopatologia da AF. As células endoteliais possivelmente são ativadas pelo contato direto com os eritrócitos falciformes, heme, Hb livre e espécies reativas de oxigênio (ROS), todos induzidos por hipóxia.

Conforme as fibras poliméricas se estendem nos eritrócitos, ocorre a deformação destas células, as quais adquirem o formato de foice. Essa deformação interfere na flexibilidade e propriedades reológicas dos eritrócitos, favorecendo a ocorrência dos eventos de vaso-oclusão e esse fluxo sanguíneo dificultado é agravado pela agregação eritrocitária. Plaquetas ativadas e HbS podem aderir a neutrófilos circulantes ou ligados ao endotélio e formar agregados celulares (CONNES *et al.*, 2016).

A expressão de moléculas de adesão endotelial elevada [e.g. proteína de adesão de células vasculares 1 (VCAM 1), moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM 1), P-selectina, E-selectina; antígeno de superfície de leucócito CD47 e integrina $\alpha V\beta 3$] além de, proteoglicanos de sulfato de heparina expostos e fostatidilserina são responsáveis pela adesão de eritrócitos e leucócitos. Ainda, as células endoteliais ativadas também sintetizam mediadores inflamatórios tais como, interleucinas (e.g. IL-1 β , IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), mais uma vez potencializando o estado de inflamação (KAUL *et al.*, 2000).

Moléculas de adesão [e.g. integrinas, glicoproteína plaquetária “4”, CD36 e molécula de adesão basocelular (BCAM)], são superexpressas por eritrócitos falciformes que medeiam adesão ao endotélio, tornando-os mais aderentes às células endoteliais do que os eritrócitos normais (MURPHY *et al.*, 2005).

Na AF os neutrófilos apresentam-se ativados e têm expressão da integrina $\alpha M\beta 2$ elevada com adesão aumentada às proteínas endoteliais e subendoteliais (e.g. como a fibronectina) e por isso, o número elevado de neutrófilos se associam fortemente com o aumento do risco para morbimortalidade na AF (ZHANG *et al.*, 2016). Também com atuação importante na fisiopatologia da AF, as plaquetas encontram-se em estado de ativação, com elevados níveis de P-selectina, integrina, fator plaquetário “4” e demais marcadores biológicos. As plaquetas são localizadas nos aglomerados circulantes de células tais como, neutrófilos e eritrócitos de indivíduos com AF, sendo sua adesão a estes aglomerados mediada parcialmente pela P-selectina, o que sugere participação das plaquetas nos aglomerados de células, além de poder atuar como células suplementares do sistema imunológico inato, com a liberação de citocinas (WESTERMAN; PORTER, 2016).

Disfunção endotelial

A hemólise é causa e efeito do estresse oxidativo. O elevado nível de estresse oxidativo eleva a auto-oxidação dos eritrócitos falciformes e pode contribuir para maior dano da membrana celular, envelhecimento precoce dos eritrócitos, hemólise crônica e vasoconstrição (ALAYASH, 2018). Os radicais de oxigênio originam-se do aumento da expressão de oxidases,

destaque para a xantina desidrogenase, a xantina oxidase, e a NADPH oxidase reduzida (WOOD; GRANGER, 2007). Cumpre ainda ressaltar que, as disfunções e os danos na membrana eritrocitária em decorrência da polimerização da HbS originam mais hemólise.

Os eritrócitos falciformes são expressivamente instáveis, com tempo de vida diminuído em $\geq 75\%$ (QUINN *et al.*, 2016). Sugere-se que a hemólise ocorra a partir da hemólise intravascular e da fagocitose extravascular por macrófagos (KATO; STEINBERG; GLADWIN, 2017).

O estado crônico do estresse oxidativo nos eritrócitos falciformes torna as proteínas do citoesqueleto e os lipídios da membrana eritrocitária oxidados, reduz os níveis de antioxidantes catalíticos tais como a superóxido dismutase, peroxirredoxina “2” e “4”. Tal situação é agravada pelo consumo endógeno da glutatona, e com isso, sugere-se que a capacidade antioxidante diminuída contribua para a hemólise (ANTWI-BOASIAKO *et al.*, 2019).

Inflamação

A Hb esgota o óxido nítrico (NO), as ROS consomem ainda mais o NO, resultando em vasoconstrição e remodelamento vascular, sobretudo nos vasos do pulmão (KATO *et al.*, 2018). A hemólise intravascular libera dois fatores que interferem na atividade do óxido nítrico sintase (NOS) a L-arginina “1” convertida em ornitina por meio da ação da arginase “1”, que mantém a produção de poliaminas e estas, facilitam a proliferação celular e a dimetilarginina assimétrica (ADMA - DAMPs, *sigla em inglês*) que é um produto proteolítico de proteínas metiladas em arginina e um inibidor endógeno de NOS, abundante nos eritrócitos e liberados na hemólise. O esgotamento de L-arginina e DAMPs pode favorecer a separação de NOS que então produz espécies reativas de oxigênio (ROS). DAMPs também atua como marcador de ativação do sistema imunológico inato e aumento à adesividade das células sanguíneas circulantes umas com as outras, ao endotélio, aos neutrófilos e plaquetas repercutindo na vaso-occlusão e formação de trombos (KATO; STEINBERG; GLADWIN, 2017).

Nos indivíduos com AF o receptor *Toll-like* “4” (TLR4) também é expresso pelo sistema imunológico com ativação plaquetária e dano tecidual, este receptor também se liga a lipopolissacarídeos (LPS) oriundos de bactérias Gram-negativas, o que possivelmente explica por que as infecções promovem vaso-occlusão. Ligantes de TLR4 ativam monócitos e macrófagos a fim de liberar citocinas inflamatórias, promovendo estado de inflamação crônica com ativação e adesividade de neutrófilos, plaquetas e células endoteliais. Por fim, devido ao turnover de eritrócitos hemolisados e difundidos, a concentração de ferro intracelular elevada se associa de modo significativo à expressão das células mononucleares do sangue periférico

de diversos elementos da via do inflamassoma, potencializando a resposta inflamatória (VAN BEERS *et al.*, 2015).

3.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser feito por meio dos seguintes exames:

- Eletroforese por focalização isoelétrica (IEF);
- Eletroforese capilar (CE);
- Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC/CLAE).

Quando o HPLC é o método de escolha pelo programa de triagem neonatal, os casos de alteração devem ser confirmados pelo IEF (BRASIL, 2016).

O tipo de triagem varia com a idade do indivíduo:

- Triagem neonatal para os recém-nascidos (teste do pezinho);
- Triagem universal para a fase adulta.

3.3 TRATAMENTO

O percurso da DF pode ser modificado a partir de quatro terapias: utilização de hidroxycarbamida, transfusão sanguínea, transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapia gênica (KATO *et al.*, 2018).

Hidroxycarbamida

Também conhecido por hidroxiuréia (HU) é um quimioterápico, que em 1998 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento da AF. Este fármaco atua inibindo a ribonucleotídeo redutase, com aumento da síntese de HbF e por consequência, diminui a hemólise, aumenta a produção de óxido nítrico, reduz a expressão de moléculas de adesão e melhora a hidratação dos eritrócitos (KATO *et al.*, 2018).

Transfusão sanguínea

Por reduzir a quantidade de eritrócitos falciformes circulantes, a transfusão sanguínea melhora o fluxo microvascular e está relacionada a menor lesão endotelial e dano inflamatório. Esta terapia no geral é indicada para uso regular em indivíduos com elevado risco de acidente vascular cerebral. Contudo, existem potenciais efeitos adversos como: aloimunização e sobrecarga de ferro e reações hemolíticas à transfusão, que restringem fortemente seus

benefícios. Como forma de contribuir com a segurança dos indivíduos que precisam desta terapia existem os testes hemoderivados para agentes infecciosos, drogas quelantes de ferro e a genotipagem, todavia, diferentes fatores podem influenciar na adoção ou não de tais medidas, por exemplo: modelo do programa de triagem, condição econômica de cada país, dentre outras (BRASIL, 2016).

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (i.e. TCTH)

Único tratamento com capacidade de cura para a AF até o momento. A necessidade de um doador compatível torna esta terapia uma alternativa bastante desafiadora. Indivíduos com até 16 anos com HbSS portadores de complicações graves não infecciosas relacionadas a vaso-oclusão são fortes candidatos ao procedimento. Irmãos de portadores de HbSS, devem ter compatibilidade avaliada previamente e na possibilidade de doador compatível, a família deve ser informada e havendo a permissão, o indivíduo com AF deve ser encaminhado para finalizar a avaliação em centro transplantador (BRASIL, 2016).

Terapia gênica (TG)

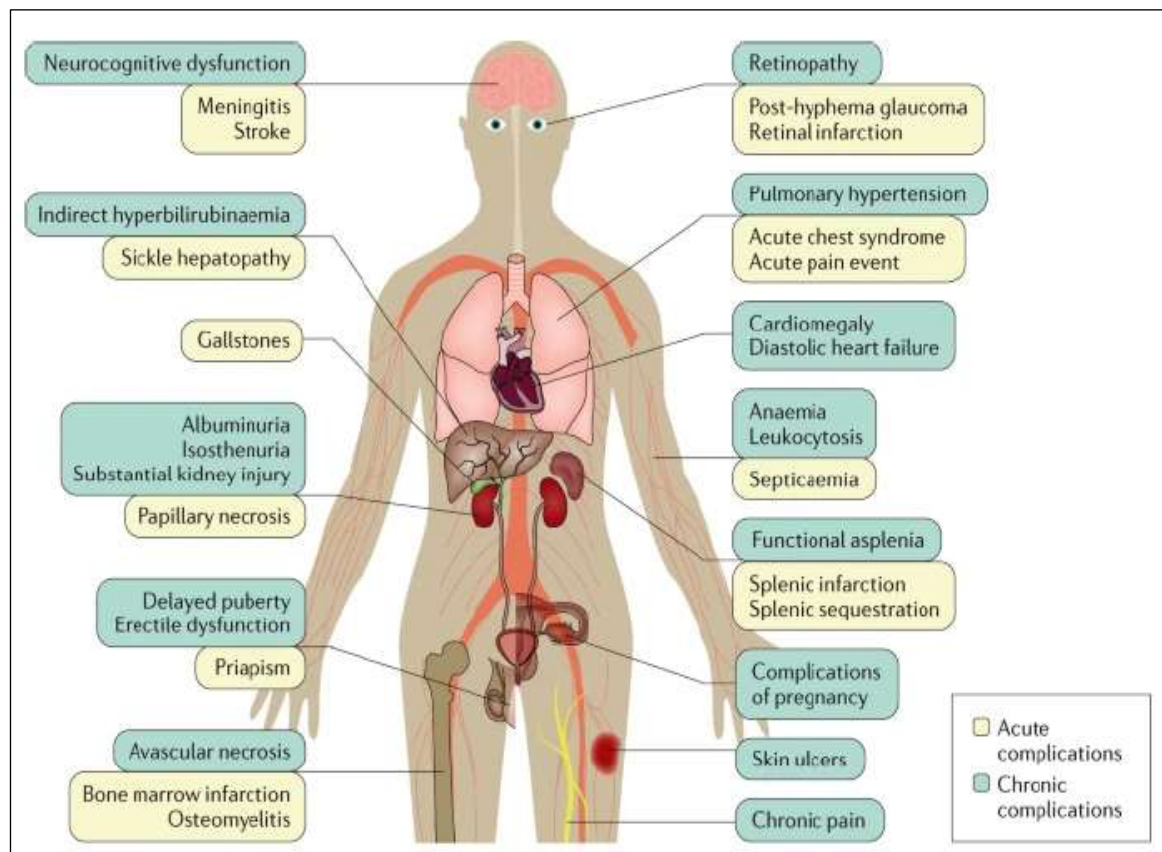
Proposta terapêutica com forte potencial de tecnologia genômica, em contrapartida ainda apresenta alguns desafios, em especial no que diz respeito ao custo-benefício (DEMIRCI *et al.*, 2019).

Outros medicamentos (e.g. ácido fólico em uso contínuo, analgésicos, antibióticos e antiinflamatórios) podem ser utilizados para auxiliar na prevenção e/ou tratamento de complicações agudas ou crônicas da AF (BRASIL, 2016).

3.4 COMPLICAÇÕES

Tendo como base o complexo e interativo mecanismo fisiopatológico da DF, fica evidente que esta doença é uma alteração genética com repercussões sistêmicas de complicações agudas e crônicas (Figura 6). As complicações agudas demandam de um rápido atendimento médico sendo a dor, a complicação mais frequente. As complicações crônicas são resultantes de disfunções orgânicas mais intensas e, por isso, têm maior associação com a taxa de mortalidade. Para cada condição de comorbidade do indivíduo com DF, o potencial de complicações da DF tende a aumentar (KATO *et al.*, 2018).

Figura 6 - Complicações agudas e crônicas da doença falciforme



Fonte: KATO *et al.*, (2018).

3.5 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Diversos estudos (ALJAMA *et al.*, 2018; BOTELHO *et al.*, 2019; DAAK *et al.*, 2015; DELESDERRIER *et al.*, 2019; UMEAKUNNE; HIBBERT, 2019; WANDERSEE *et al.*, 2015) vêm sendo desenvolvidos com o intuito de avaliar os potenciais efeitos de diferentes nutrientes, tais como n-3, vitamina D, selênio, zinco, ácido fólico, arginina, glutamina, entre outros, assim, como suas possíveis interações de modo a promover melhora do estado de hipermetabolismo e

das complicações, sobretudo crônicas, além de contribuir para maior sobrevivência e melhor qualidade de vida do indivíduo com DF (UMEAKUNNE; HIBBERT, 2019).

Compreender a fisiopatologia da DF é fundamental para entender como a Nutrição pode contribuir para melhora do indivíduo. É avançar para outra dimensão e de forma racionalizada, entender a importância do consumo de alimentos na forma mais natural possível; a preferência por determinados tipos de proteínas, carboidratos e lipídios em detrimento de outros; o aumento da demanda energética; a importância do binômio quantidade/qualidade de macros e micronutrientes; a redução do sódio e açúcar adicionado; o porquê de evitar o consumo de produtos industrializados; o porquê preferir alimentos com potencial antiinflamatório e antioxidante; a influência do que é ingerido durante e entre as principais refeições; questões sobre biodisponibilidade, além do adequado estado de hidratação corporal (UMEAKUNNE; HIBBERT, 2019).

A inflamação crônica é um dos eventos-chaves da DF e por isso, pensar em alternativas nutricionais para melhorar essa condição representa ganho bastante significativo. Nesse contexto, se aplica a suplementação do ácido graxo n-3, com alguns cuidados quanto à procedência (i.e. segurança e qualidade) deste nutracêutico. O n-3 é conhecidamente apresentado pela comunidade científica como um importante antiinflamatório e seus demais efeitos benéficos em decorrência da redução na intensidade inflamatória (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; HYACINTH; GEE; HIBBERT, 2010; LAURENTINO, 2016).

3.6 PROGRAMA DE TRIAGEM NEOTAL (PTN)

Na área da saúde o termo triagem pode ser entendido como técnica de prevenção, rastreamento e seleção a fim de promover saúde e/ou tratar determinados grupos. Os programas de triagem neonatal (PTN) têm por objetivo geral, reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com doenças congênitas ou infecciosas. A partir da década de 60 em diversos países o PTN ganhou força por meio de incentivos da Organização Mundial da Saúde (OMS) (CARVALHO *et al.*, 2008).

Entre as hemoglobinopatias a AF é a de maior frequência e por isso, é no mundo um problema de saúde pública, sendo uma das primeiras doenças a ser inserida nos PTN. Além da AF, doenças como o hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria e fibrose cística dificilmente apresentam sinais clínicos ao nascimento, dessa forma o diagnóstico precoce é crucial. Neste contexto, a partir dos PTN surgem em alguns países, novas políticas públicas a fim de auxiliar no processo de diagnóstico, tratamento e prevenção das complicações e qualidade de vida do

indivíduo (PINHEIRO *et al.*, 2006; RODRIGUES *et al.*, 2010). Logo abaixo, estão descritos os aspectos julgados importantes acerca dos PTN em alguns países e continentes.

Brasil - No Brasil em 2001 foi implementado um PTN oficial pelo governo federal, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), todavia, desde muito tempo antes, existia iniciativas voltadas à triagem neonatal. Vale ressaltar que, a implementação e execução do PNTN é processual e até os dias atuais nota-se uma expressiva variação de cobertura (KATO *et al.*, 2018).

Como instrumento de apoio aos Estados e municípios na implementação de ações de educação e saúde para planejamento do cuidado e inclusão da temática nas redes de atenção à saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), em 2005 é criada a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF). Assim, os indivíduos diagnosticados com AF são cadastrados no programa de atenção integral, associado a um centro de atenção especializada mais próximo, que tem o tratamento e o acompanhamento por uma equipe especializada enquanto, indivíduos com traço falciforme recebem o aconselhamento genético pela equipe da Unidade Básica de Saúde (UBS) mais próxima (BRASIL, 2014).

África - Na África Subsaariana, nenhum país implementou programa de caráter universal de triagem neonatal para qualquer doença. No entanto, alguns países desenvolveram programas-piloto de triagem para DF, a exemplo tem-se o programa-piloto de Gana, o mais desenvolvido, lançado em 2010 depois de um estudo piloto de 15 anos; programas de triagem neonatal em pequena escala ou programa-piloto para DF realizados ou que estão em andamento a exemplo na Angola, Benin, Nigéria, Senegal, entre outros países. A implementação de um PTN em locais com poucos recursos é sem dúvida, um grande desafio, o que existe são iniciativas voluntárias de instituições religiosas que examinam casais a fim de auxiliar no aconselhamento genético (KATO *et al.*, 2018; OHENE-FREMPONG; ODURO, 2008).

Europa - No Reino Unido o PTN alcançou toda a nação em 2006, sendo que o diagnóstico da DF é o principal objetivo do programa, todavia, quando se tem o diagnóstico de heterozigose para AF (HbAS) os responsáveis pelo recém-nascido são orientados pela equipe especializada. Na França, o programa em vigor desde 2000, é destinado apenas aos progenitores oriundos de regiões endêmicas. Na Espanha, o programa é direcionado a todos os nascidos-vivos (i.e. triagem universal) de áreas marcadas pela taxa de natalidade anual elevada e prevalência de DF enquanto que, nas regiões de baixa natalidade anual e prevalência de DF o programa é

específico aos nascidos-vivos de país de alto risco (i.e. triagem direcionada) para DF (KUNZ *et al.*, 2016).

Estados Unidos - O programa teve início em 1975 em Nova York, sendo que em 2007 todos os estados tinham o programa em caráter universal. Os métodos predominantes são EFI e HPLC. Ainda é fragilizado no que diz respeito à falta de acompanhamento dos recém-nascidos com AF como também, a falta de incentivo do Estado por ações de educação e saúde acerca da temática (MINKOVITZ *et al.*, 2016).

Índia - A população indiana incide em mais de 2.000 grupos étnicos distintos. O programa é destinado aos grupos com prevalência de alelo β^S elevados e áreas com número de populações de risco expressivos. O programa abrange ações em educação e saúde, atendimento integral e aconselhamento genético, porém, existe uma diferença regional expressiva na implementação de tais abordagens. Em vários hospitais também existe a oferta destes serviços, aos familiares de indivíduos com diagnóstico de AF e, no pré-natal, às mães com diagnóstico prévio de HbAS ou pertencentes ao grupo étnico considerado de risco (COLAH *et al.*, 2015).

4 ÁCIDOS GRAXOS: Aspectos gerais

Os ácidos graxos (FA – *Fatty acids*) são moléculas formadas por duas extremidades sendo, uma cadeia de hidrocarbonetos composta por grupo metil (CH₃) e um grupo carboxílico (COOH). Tais moléculas se classificam conforme o tamanho da cadeia de hidrocarbonetos (Tabela 3) como também, o tipo de ligações entre os carbonos (Tabela 4). Por serem moléculas ricas em elétrons, são utilizados pelo organismo como fonte energética e também, apresentam outras funções: armazenamento, estrutural e sinalizadores (CHOLEWSKI; TOMCZYKOWA; TOMCZYK, 2018; PETTERSEN, 2012).

Tabela 3 - Classificação dos ácidos graxos conforme o tamanho da cadeia de hidrocarbonetos.

Tipo	Descrição
Ácidos graxos de cadeia curta (i.e. SCFAs)	Moléculas com um a seis átomos de carbono (C1-6)
Ácidos graxos de cadeia média (i.e. MCFAs)	C7-12 ou ainda C8-14
Ácidos graxos de cadeia longa (i.e. LCFAs)	C14-18 ou C > 18
Ácido graxo de cadeia muito longa (i.e. VLCFAs)	C20, C ≥ 20 ou C > 22

Fonte: Adaptado de CHOLEWSKI (2018).

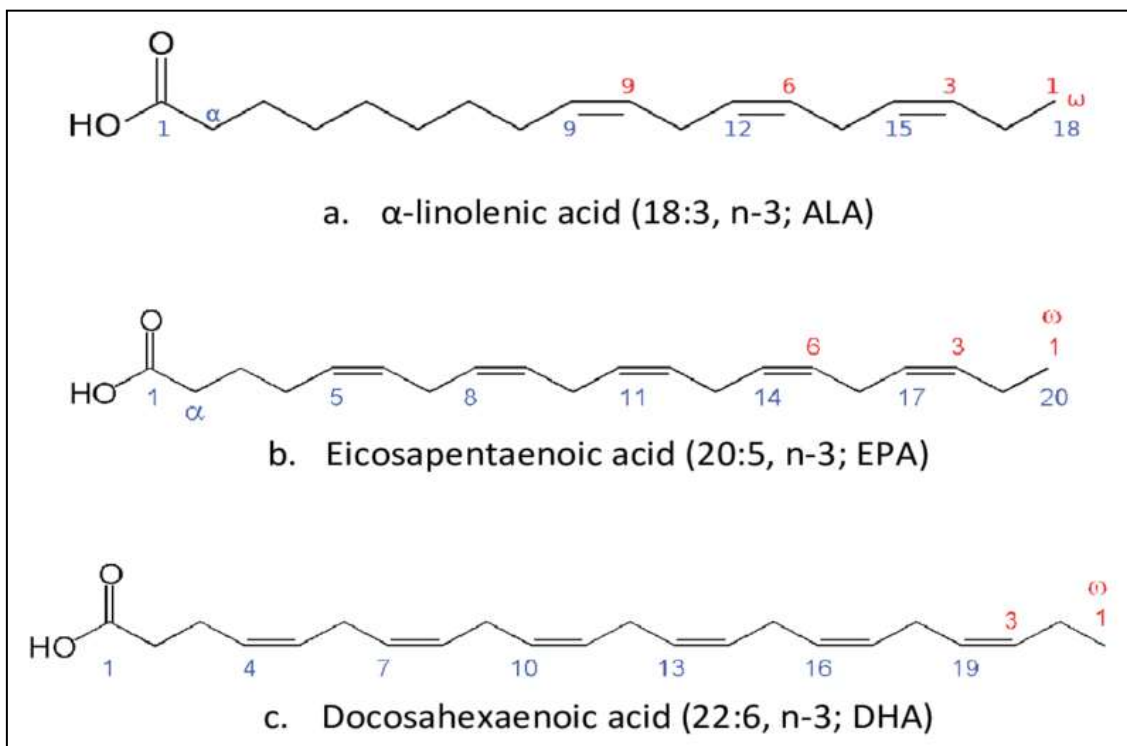
Tabela 4 - Classificação dos ácidos graxos conforme o tipo de ligação entre os carbonos.

Tipo	Descrição
Ácidos graxos saturados (i.e. SFAs)	Ligações simples.
Insaturado	Uma ou mais ligações duplas
Ácidos graxos monoinsaturados (i.e. MUFAs)	Uma dupla ligação
Ácidos graxos poli-insaturados (i.e. PUFAs)	Duas ou mais duplas ligações

Fonte: Adaptado de PETTERSEN (2012).

Alguns autores incluem os VLCFA dentro do grupo LCFA, tendo em vista que são moléculas com mais de 18 átomos de carbono (CHOLEWSKI; TOMCZYKOWA; TOMCZYK, 2018). No presente estudo o n-3 é considerado como um LCFA, exceto na descrição da lipólise e β -oxidação, uma vez que, existe n-3 VLCFA com via metabólica distinta aos n-3 LCFA.

Assim o n-3, (ômega-3 ou ω -3) pode ser entendido como uma família heterogênea de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa e muito longa (Figura 7). Vale ressaltar que, entre os n-3 (ALA – ácido alfa-linolênico, EPA - ácido eicosapentaenóico e DHA – ácido docosahexaenóico) dois EPA e DHA são considerados biologicamente ativos em mamíferos. Tendo destaque na literatura científica devido ao seu potencial efeito em diferentes situações, como exemplo, a regulação da função e metabolismo do gene, crescimento e desenvolvimento neural, função visual, sináptica, imune, cardioprotetora, antitrombótica e anti-inflamatória (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; PETTERSEN, 2012).

Figura 7 - Estrutura química e nomenclatura do ALA, EPA e DHA.

Fonte: KHAN et al., (2015).

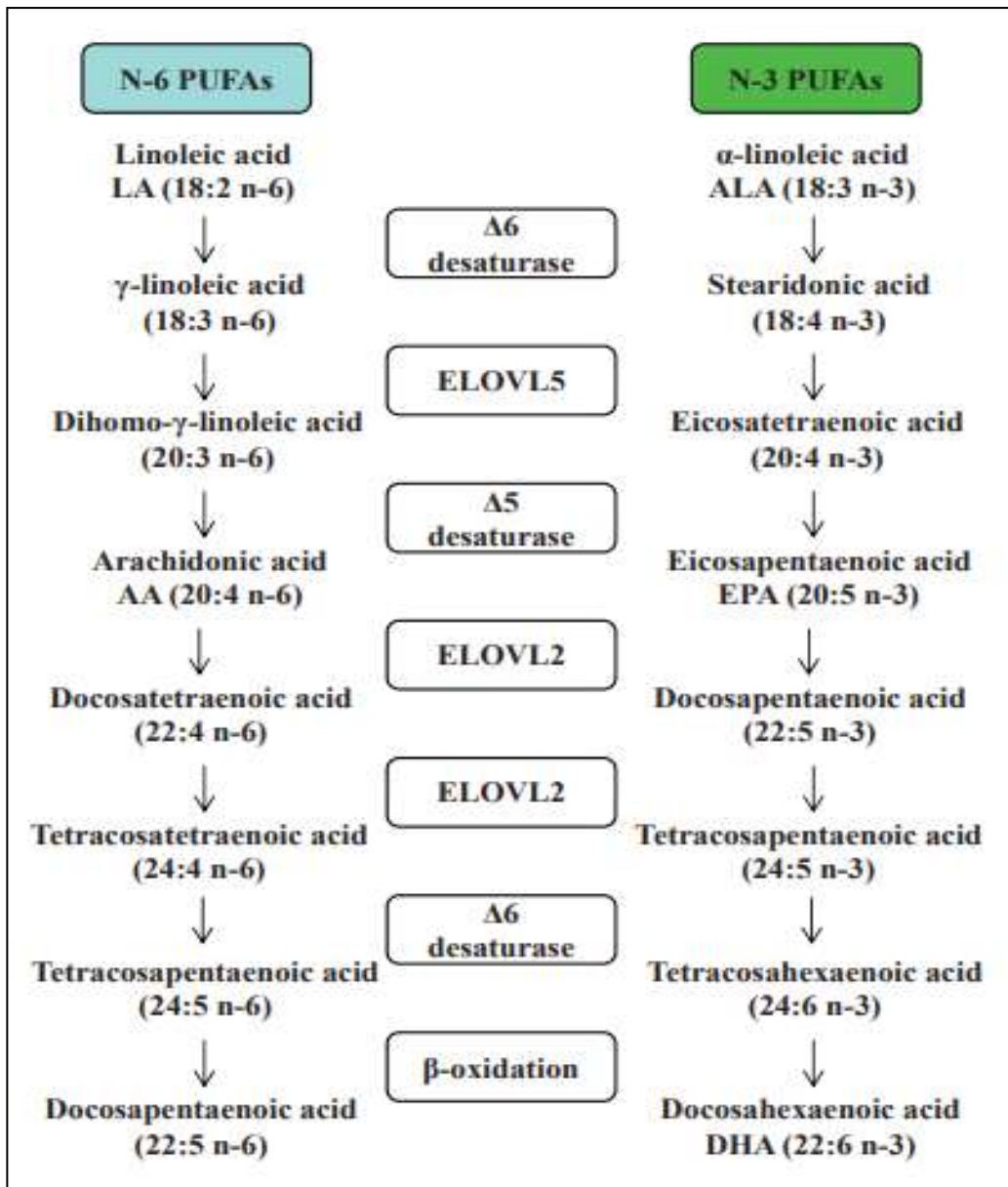
O efeito cardioprotetor do n-3 DHA e EPA, é atribuído aos efeitos antiinflamatórios e antitrombóticos dos eicosanóides derivados, sobretudo, do EPA. Ainda, DHA e EPA são precursores de uma nova classe de mediadores lipídicos a qual se relaciona com a resolução da inflamação composta por: resolvinas, neuroprotectinas e maresinas. Assim, uma alimentação rica em n-3, em especial DHA e EPA pode estar associada a melhor condição de saúde cardíaca e vascular, mas, em situações de maior necessidade, a suplementação deve ser considerada (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018).

Além do n-3, o n-6 (i.e. LA – ácido linoleico, GLA – ácido gama-linolênico e AA – ácido araquidônico) está entre os PUFA mais abundantes na natureza. Esta nomenclatura de n-3, n-6 é em virtude da primeira dupla ligação que ocorre no terceiro ou sexto carbono da cadeia de hidrocarbonetos, respectivamente. Os PUFA n-3 ALA e o n-6 LA, são apresentados como os ácidos graxos essenciais (EFA), tendo em vista que, os mamíferos não possuem e/ou a atividade funcional da enzima dessaturase é reduzida, sendo esta a responsável pela inserção de duplas ligações na posição três e seis dos ácidos graxos. Assim, tais PUFA devem ser ofertados pela alimentação, sendo os vegetais a principal fonte de EFA, uma vez que esses possuem a dessaturase (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; PETTERSEN, 2012).

A presença de PUFA nas células resulta de fontes exógenas ou por biossíntese (i.e. lipogênese). Os peixes de água fria, também chamados de peixes de águas profundas são as principais fontes dietéticas de n-3. Entretanto, é importante ressaltar, que esse ambiente de água fria demanda do animal mecanismos próprios de adaptação. Estes animais, precisam de propriedades físicas (i.e. flexibilidade, fluidez, permeabilidade, tensão, elasticidade, entre outras), com destaque para as membranas celulares que garantam a manutenção da vida. As algas, que são organismos vegetais se caracterizam pela capacidade de biossíntese de PUFA é a principal fonte alimentar para estes peixes. As estruturas químicas destes PUFA contribuem com as condições necessárias à manutenção da vida dos peixes de água fria. Assim, os PUFA são originados de produtores primários e os animais têm a capacidade de modificá-los por bioconversão e alongamento à medida que passam pela cadeia alimentar, caracterizando um cenário de melhoria trófica em que, o homem é o último elemento a ser favorecido (DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018).

A partir de uma série de reações envolvendo dessaturases e elongases, o ALA pode ser convertido em EPA e DHA, ao passo que o LA pode ser convertido em AA (Figura 8). A última fase da conversão de PUFA é o ciclo de β -oxidação (*mais detalhes no item Lipólise e β -oxidação de FA*). Vale ressaltar que, não existe conversão entre n-3 e n-6, pois, ambos competem pelas mesmas vias metabólicas (PETTERSEN, 2012).

Figura 8 - Dessaturação, alongamento e β -oxidação de FA essenciais ômega-3 e ômega-6.



Fonte: PETERSEN (2012).

Os PUFA n-3 e n-6, são distribuídos em diferentes graus nos diversos tecidos e órgãos os quais, exercem importantes funções na homeostase celular. Entre os n-3, o DHA está presente em todos os órgãos em especial no cérebro e na retina, enquanto o ALA e o EPA estão menos presentes nos tecidos. Entre os n-6, o AA está presente na maioria dos tecidos. LA é o PUFA em geral armazenado em triacilgliceróis (TAG) no tecido adiposo. O DHA e o AA são os principais PUFA constituintes das membranas celulares (ARTERBURN; HALL; OKEN, 2006; PETERSEN, 2012).

4.1 METABOLISMO LIPÍDICO

Lipogênese

No organismo animal, o fígado é o principal local de biossíntese do FA, sendo que o tecido adiposo tem participação nesse processo, principalmente no armazenamento. A lipogênese tem início a partir de uma quantidade excessiva de energia para o ciclo de Krebs ocorrendo assim, um bloqueio na produção de adenosina trifosfato (ATP) e essa energia excedente, redireciona a produção de FA. Dessa forma, os carbonos da glicose (i.e. ou acetato) são incorporados aos ácidos graxos por meio de uma série de reações enzimáticas, que é iniciado por meio da ação de conversão da Acetil CoA carboxilase (ACC) em malonil-CoA, sendo esta última convertida em ácidos graxos pela ação da sintase de ácido graxo (FAS) (DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018).

A reação de lipogênese ocorre com a participação de várias enzimas, sendo a ACC e a FAS as de participação mais marcantes. Ao final da lipogênese os FA podem ser esterificados com glicerol ou esqueletos de esteroide, formando triacilgliceróis e ésteres de esteroide e então, são circundados por uma monocamada de fosfolipídios e proteínas específicas, formando gotículas de lipídios (PETTERSEN, 2012).

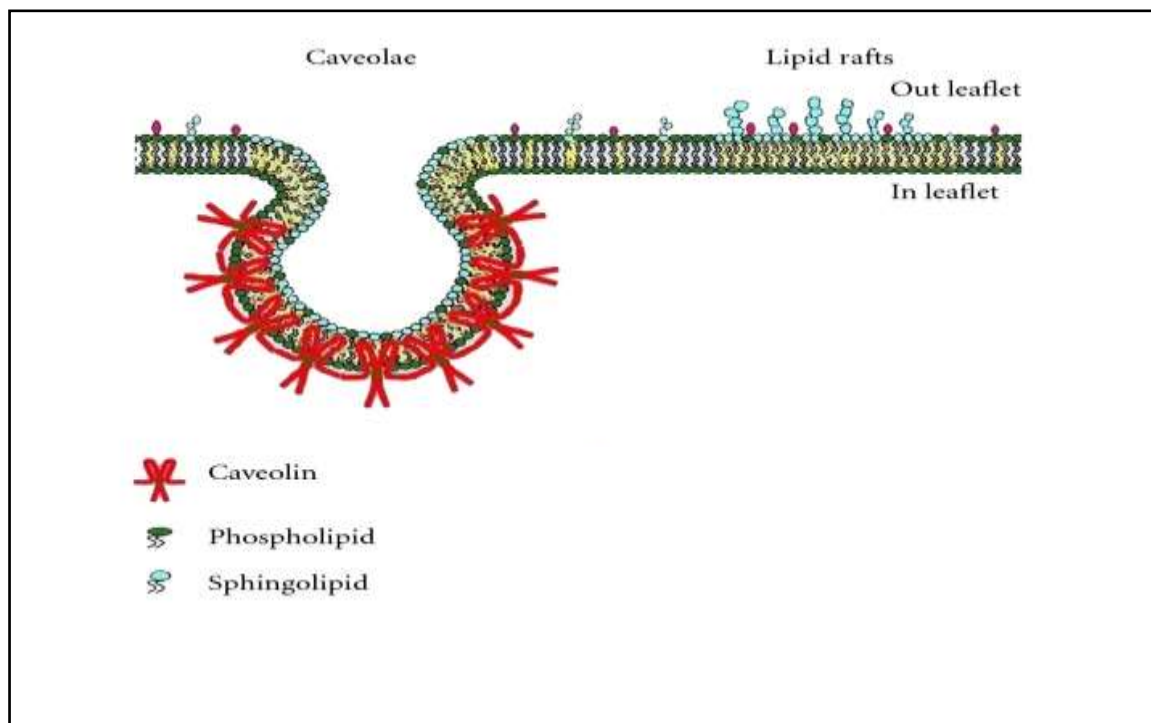
Os FA podem ser encontrados no corpo nas formas de FA livres, ligados ao glicerol, formando o TAG, diacilglicerol (DAG) ou monoacilglicerol (MAG), ou ainda, ser elemento constituinte de fosfolipídios de membrana. Em moléculas de TG o LCPUFA ocupa os fosfolipídios das membranas celulares e, se necessário, são liberados pela fosfolipase A2 e utilizados para produzir eicosanóides (CHOLEWSKI; TOMCZYKOWA; TOMCZYK, 2018).

Incorporação de FA em fosfolipídios de membranas celulares

Os FA são incorporados pelos fosfolipídios de membranas e são por isso, elementos constituintes das membranas celulares. As concentrações de SFA e MUFA são relativamente estáveis nas membranas, ao passo que a concentração de PUFA n-3 e n-6 são determinadas pela alimentação. Pode ser que essa concentração variável seja em virtude da incapacidade do organismo animal biossintetizar tais FA em quantidade necessária ao organismo. Os tipos de FA que compõem a membrana celular tem influência direta na funcionalidade da membrana, características como o comprimento da cadeia de hidrocarbonetos e o número de ligações duplas são de grande relevância para a fluidez, permeabilidade, flexibilidade e elasticidade da membrana, propriedades físicas ideais e necessárias à adequada performance das membranas celulares (HULBERT *et al.*, 2005; MILLS; GALEY; DIXON, 1993).

Na estrutura das membranas existem microdomínios lipídicos, conhecidos por jangadas lipídicas e caveolae (Figura 9), que são caracterizadas por regiões da membrana com elevadas concentrações de colesterol, esfingolipídios e fosfolipídios com cadeias de saturação acila. Em ambos, são encontrados receptores de membrana, proteínas e lipídios de sinalização, o que os tornam microdomínios de importância na transdução de sinal. Já as caveolae que são microenvaginações enriquecidas por proteínas, sendo a caveolina-1 a mais abundante, além da transdução de sinais é também conhecida por ser importante nos processos de endocitose e transporte do colesterol (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; PALESTINI *et al.*, 2011).

Figura 9 - Estrutura convencional de caveolae e jangadas lipídicas.



Fonte: Adaptado de PALESTINI *et al.*, (2011).

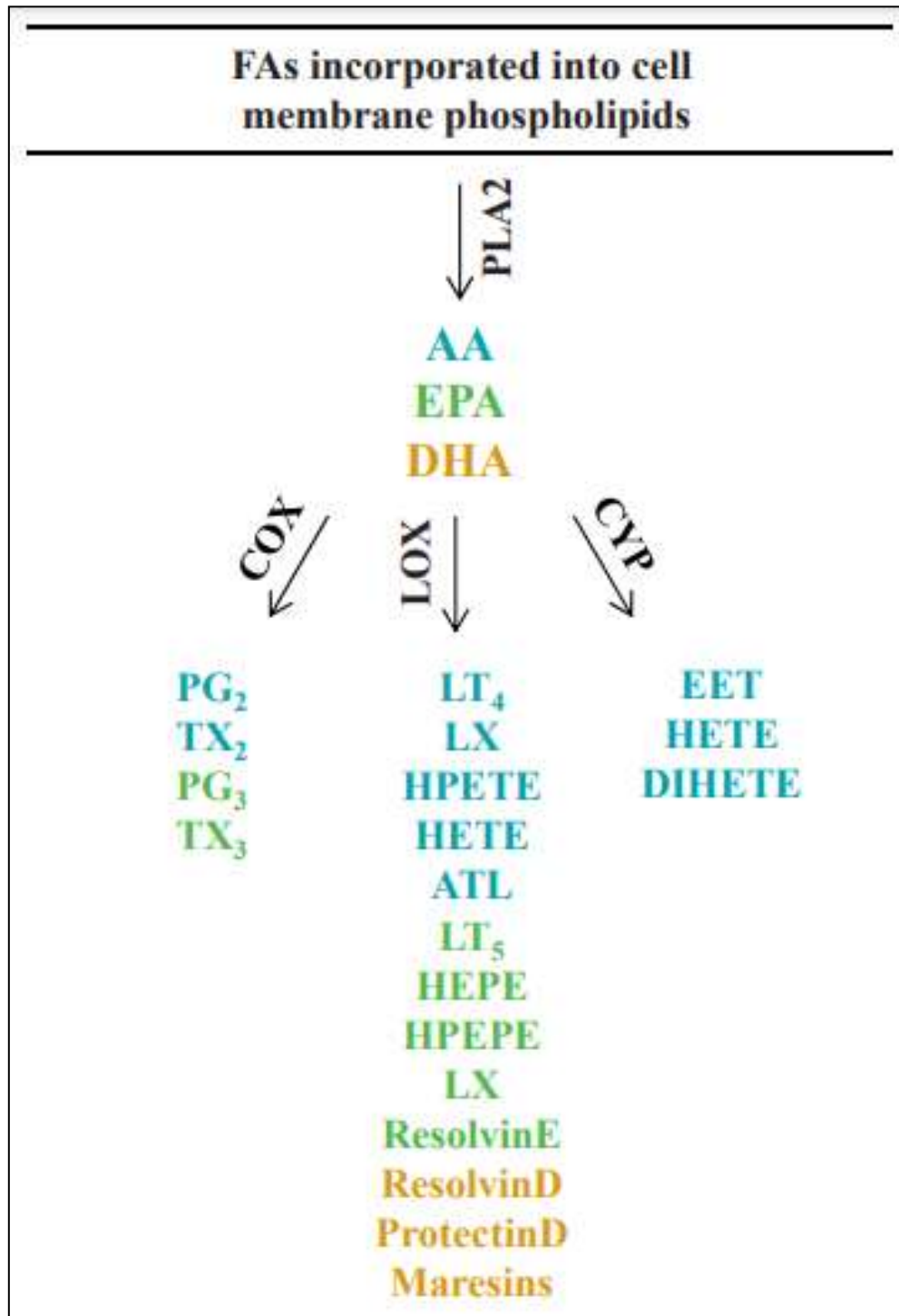
Liberação de FA ligados à membrana e síntese de eicosanóides

Uma vez os FA incorporados aos fosfolipídios da membrana celular, em uma situação de insulto à célula, estes FA são clivados pela fosfolipase A2 (PLA2). Os PUFA n-3 (i.e. EPA e DHA) e n-6 (i.e. AA) sofrem reações que resultam na síntese de eicosanóides (Figura 10), substâncias orgânicas com forte potencial biológico com efeitos semelhantes aos fármacos, os chamados autacóides. Os eicosanóides têm atuação fundamental na resposta inflamatória, com destaque na agregação plaquetária e resposta imunológica. Os PUFA, EPA e AA são metabolizados pelas mesmas vias e enzimas de síntese dos eicosanóides, ciclooxigenase

(COX), lipoxigenase (LOX) e monooxigenase (CYP) pela via do citocromo P450. A via COX produz prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX), a via LOX origina leucotrienos (LT), FA hidróxi e hidróperoxi (i.e. HETE, HEPE) e lipoxinas (LX), já a via CYP sintetiza HETE, DIHETE e FA epóxi (i.e. EET) (HUWILER; PFEILSCHIFTER, 2009).

Eicosanóides oriundos dos PUFA n-3 integram a série “3” de PG e TX e a série “5” de LT, HEPE e LX, séries que se caracterizam pelo baixo potencial pró-inflamatório, com vasoconstrição e atividade inflamatória diminuídas. Ainda como eicosanóides originados do n-3, uma nova classe de mediadores composta pelas resolvinas, protectinas e maresinas, todos estes eicosanóides com forte ação anti-inflamatória. Os eicosanóides que derivam do PUFA n-6 que incluem as séries “2” de PG e TX, os das séries “4” de LT, Lx, EET, HETE, diHETE e lipoxina, são destacados pelo alto potencial pró-inflamatório, com efeitos do tipo de vasoconstrição, hiperalgesia e quimotaxia de neutrófilos. Dessa forma, a relação n-3 e n-6, sobretudo EPA e AA, tem forte influência sobre o estado inflamatório (LARSSON, S. C.; KUMLIN, M.; INGELMAN-SUNDBERG, M.; WOLK, 2004).

Figura 10 - Biossíntese de eicosanóides derivados de AA e EPA, incluindo autacóides derivados de EPA e DHA.



Fonte: PETTERSEN (2012).

A proporção entre n-3 e n-6 (mais detalhes no item *Biodisponibilidade e Recomendações sobre o n-3*) ocorre uma vez que o AA é o principal PUFA nas membranas celulares. Entretanto a ingestão elevada de n-3 pode resultar na supressão parcial do AA nos fosfolipídios da membrana e assim, uma redução na síntese de eicosanóides derivados do AA

e consequente diminuição da inflamação. Dessa forma, a proporção dietética n-6/n-3 é uma questão a ser considerada, tendo em vista suas implicações metabólicas em paralelo ao padrão alimentar ocidental a qual é baseada em uma ingestão excessiva de n-6 (MARTIN *et al.*, 2006; PETTERSEN, 2012).

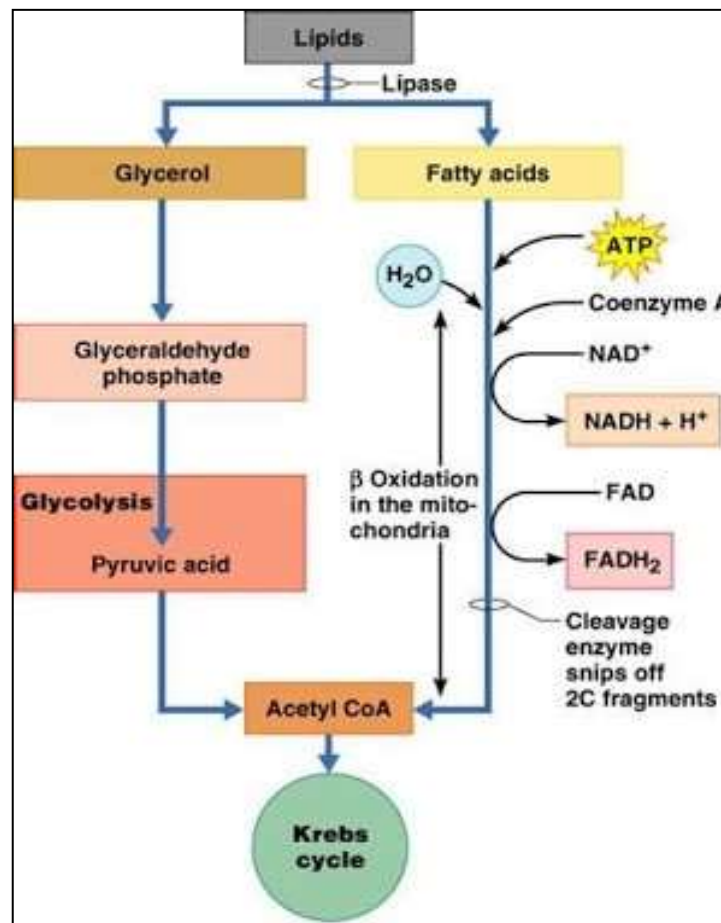
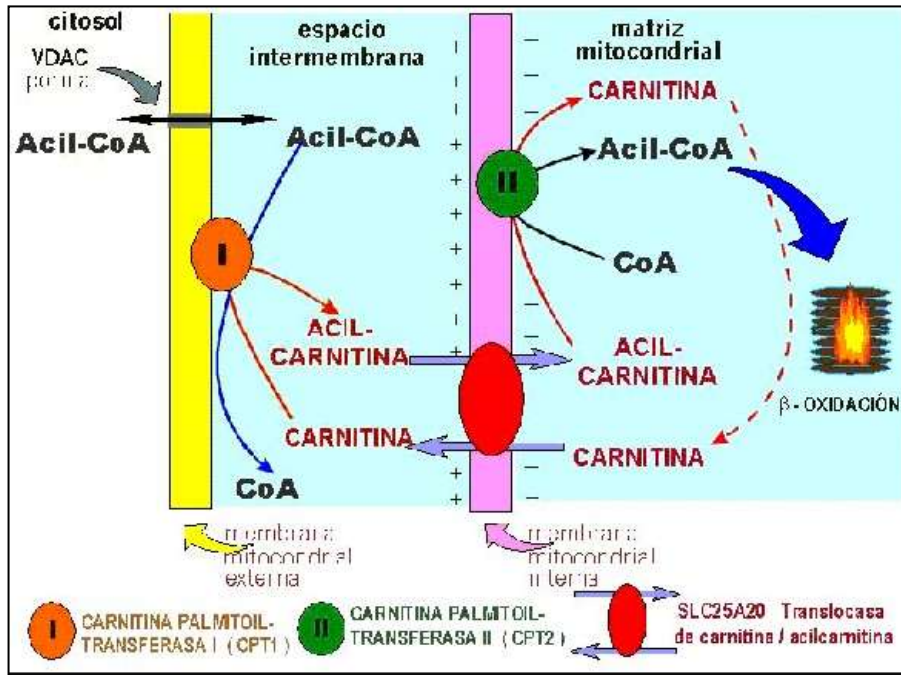
Lipólise e beta-oxidação de FA

A lipólise e a beta-oxidação, também chamada de oxidação, podem ser entendidas como um único processo de reações que tem como base a “queima” de gorduras e é dividida em dois momentos, o primeiro denominado lipólise, caracterizado pelo transporte do FA até a matriz mitocondrial e transformado em acetil CoA e o segundo momento (*i.e.* beta-oxidação) a molécula de acetil CoA entra no ciclo de Krebs. É importante destacar que, o organismo apenas realiza lipólise e beta-oxidação quando existe demanda energética, quando não, as moléculas de FA são armazenadas nas células. Tanto a lipólise quanto a beta-oxidação são reguladas pela proporção dos hormônios glucagon/insulina e mais uma vez, depende da ingestão dietética. Vale destacar que a beta-oxidação de FA de cadeia curta a longa ocorre na mitocôndria, enquanto FA de cadeia muito longa são beta-oxidados nos peroxissomos (*i.e.* glioxissomos) pelo sistema citocromo P450 (NGUYEN *et al.*, 2008).

Esse processo de reações inicia no citoplasma, onde os FA são convertidos em moléculas de acil-CoA graxas tioésteres. O acil-CoA graxo se combina com a carnitina e é formado a acilcarnitina esterificada, a qual é transportada através da membrana mitocondrial (Figura 11). Uma vez dentro da matriz mitocondrial, a molécula de acil carnitina esterificada readquire sua forma de acil-CoA graxo, que é então decomposta por inteira em um ciclo de reações que cliva de cada vez dois carbonos de sua extremidade carboxila para gerar uma molécula de acetil CoA para cada virada do ciclo (Figura 12). Durante esse processo, uma molécula de NADH e outra de FADH são produzidas (DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018).

O acetil CoA recém-formado entra no ciclo de Krebs e é então β -oxidado, entretanto para que a ativação da beta-oxidação ocorra é necessário a ativação de alguns hormônios, dentre os quais temos: adrenalina, cortisol, GH, etc. O grupo acetil é oxidado a monóxido de carbono (CO) e várias moléculas do transportador de elétrons NADH são geradas da mesma maneira que o acetil CoA derivado do piruvato e assim, ao final do processo é sintetizado o ATP. A energia produzida pode ser utilizada para a formação de corpos cetônicos (cetogênese) ou síntese do colesterol (PETTERSEN, 2012).

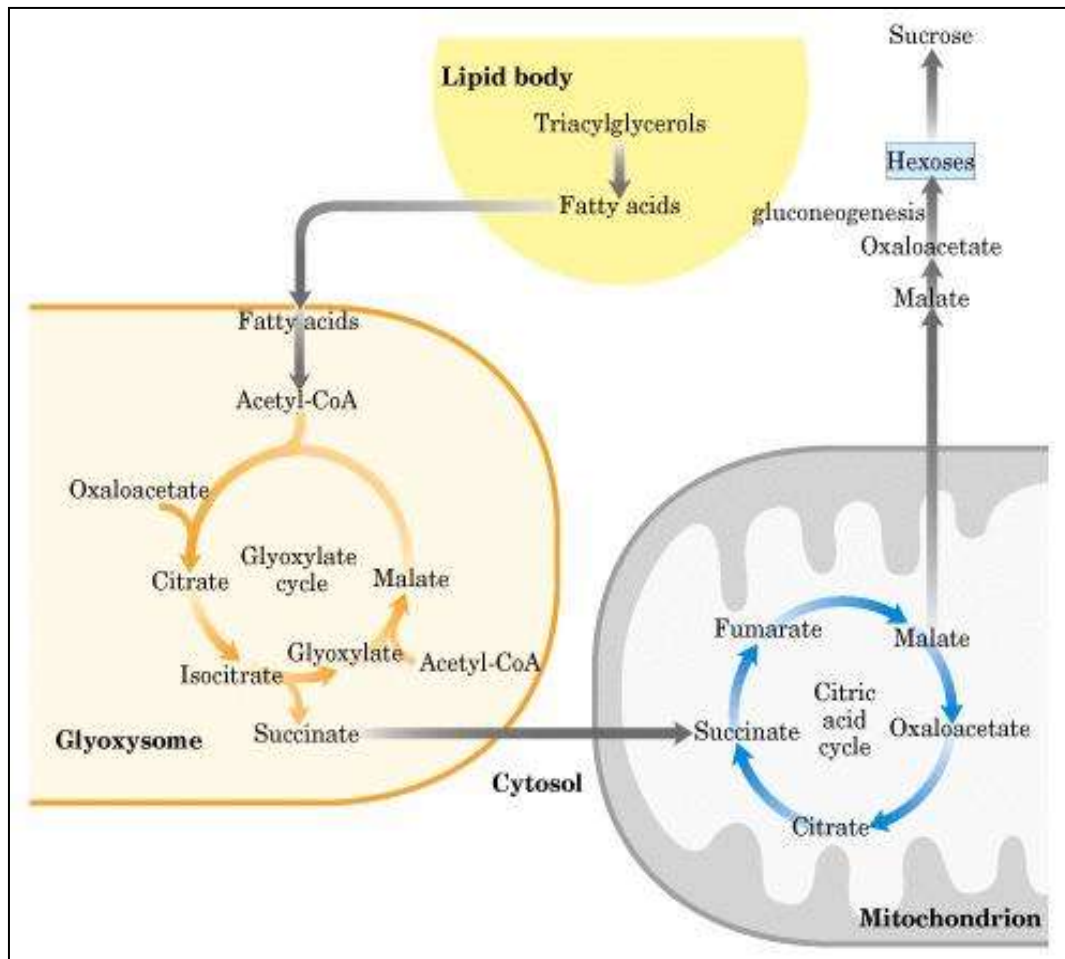
Figuras 11 e 12 - Lipólise e β-oxidação de FA de cadeia longa.



Fonte: <<http://grupo11a-lcarnitina.blogspot.com/>>

A beta-oxidação dos PUFA de cadeia muito longa ocorre pelo sistema do citocromo P450, o qual em resumo se baseia na redução do FA em succinato (Figura 13) e assim, entra na matriz mitocondrial e segue com as mesmas reações, conforme descritas acima (APPOLINÁRIO, P. P.; DEROGIS, P. B. M. C.; YAMAGUTI, T. H.; MIYAMOTO, 2011).

Figura 13 - Lipólise e β -oxidação de FA de cadeia muito longa.



Fonte: Ana Chaves, “Metabolismos de Lipídios”, apresentação de PowerPoint.

Captação, transporte, armazenamento e mobilização de FA por lipólise

Os TAG dietéticos antes da absorção pelos enterócitos são hidrolisados em MAG e FA por ação das lipases linguais e pancreáticas, os quais são reesterificados em TAG e incorporados em quilomícrons. No fígado, os FA são incorporados à lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Dessa forma, os FA são transportados no sangue com o auxílio dos quilomícrons (FA exógenos) e a VLDL (FA endógenos), com FA ligados à albumina. A enzima lipoproteína lipase (LPL) hidrolisa FA de quilomícrons e lipoproteínas, que são então livres para serem

transportados em adipócitos para a síntese de TAG. Todavia, os mecanismos pelos quais os FA são captados pelos adipócitos não são totalmente esclarecidos e se postula duas vias de captação, mediada por difusão ou proteína (GLATZ; LUIKEN; BONEN, 2010). A teoria da difusão se fundamenta na observação em que o FA pode ser modificado para flop através das membranas, enquanto a teoria da proteína considera a ação do FA translocase (FAT / CD36), proteínas de transporte de FA (FATP) e proteína de ligação de FA ligado à membrana plasmática (FABPm) (DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018; OKPALA *et al.*, 2011).

Dentro da célula, o FA é ligado a FABP e transportados para o retículo endoplasmático (RE), em que as acil-CoA sintetases (CoAS) ativam os FA em tioésteres de acil-CoA graxos. Estes são esterificados em TAG por duas vias diferentes. A via MAG esterifica FA com MAG para formar DAG e em seguida TAG, essa via é responsável por cerca de 75-85% do TAG sintetizado. A via do glicerol-3-fosfato acetila gradativamente o glicerol-3-fosfato e / ou dihidroxiacetona (i.e. da glicólise) em ácido fosfatídico que é hidrolisado em DAG e em seguida, acetilado em TAG (RATNAYAKE; GALLI, 2009).

Nos adipócitos e sob controle das perilipinas as moléculas de TAG são armazenadas em gotículas lipídicas. Sob as condições basais a perilipina-1 protege o TAG de lipases citosólicas e promove o armazenamento de TAG, enquanto aumenta demandas energéticas controla a mobilização de FA dos TAG. Este processo conhecido por lipólise produz FA e glicerol e é controlado por três lipases, lipase sensível ao hormônio (HSL), lipase lipoproteica e lipase MAG. A proteína quinase A dependente de cAMP é a principal via conhecida para ativar a lipólise e HSL. Os FA ligam-se aos FABP dos adipócitos e são transportados para a membrana plasmática. O TAG conta com aproximadamente 90% das reservas de combustível em adultos e é a principal fonte dietética de FA (CHAVES; FRASSON; KAWASHITA, 2011).

Regulação do metabolismo lipídico por PUFA

Os FA são conhecidos por se ligarem aos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR): PPAR α , PPAR β e PPAR γ . Os PPAR formam heterodímeros com o receptor de retinóide X (RXR) de ligação a PUFA e se ligam a uma sequência harmônica de PPAR / RXR em região promotora de genes alvo, sobretudo genes envolvidos no metabolismo lipídico. PPAR α é um sensor de FA que regula a mobilização de FA e o catabolismo, bem como a cetogênese por meio da regulação mitocondrial 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A sintase (HMG-CoAS). Os PUFA e seus metabólitos são conhecidos por afetarem a expressão de genes através da ligação direta aos membros do fator de transcrição da superfamília do receptor nuclear (NR) e de forma indireta, afeta fatores de transcrição como a proteína de ligação ao

elemento regulador de esterol (SREBP) e proteínas de ligação do elemento de resposta sensível a carboidratos (ChREBP) (NGUYEN *et al.*, 2008).

Os receptores X do fígado (i.e. LXR α e LXR β) também são alvos na regulação de FA. LXR vinculam oxisteróis e formam heterodímeros com RXR que regulam genes envolvidos na síntese do ácido biliar hepático. Entretanto, foi evidenciado que os PUFA antagonizam a ativação do oxisterol de LXR. Os LXR também são importantes na regulação da homeostase do colesterol e lipogênese através da regulação do fator de transcrição “1” de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP 1c). Os PUFA são conhecidos por suprimir a expressão do gene lipogênico e a expressão do gene alvo do SREBP 1c, reduzindo a síntese de FA e TAG (JUMP, 2002).

Além disso, os PUFA também suprimem lipogênese por meio da interferência com a translocação nuclear de ChREBP. A classe do fator nuclear hepático “4” (i.e. HNF-4 α e HNF-4 β) dos NR se liga ao acil-CoA graxo e é importante na regulação de diversos genes hepáticos que codificam proteínas envolvidas no metabolismo de lipoproteína e síntese de ácidos biliares. O Acil-CoA saturado estimula sua atividade transcricional, enquanto o acil-CoA poliinsaturado inibe os efeitos do HNF-4 na expressão gênica. O receptor farnesóide X do fator nuclear (FXR) é ativado pelos ácidos biliares, mas, essa ativação é antagonizada por PUFA. O último NR de ligação a PUFA é conhecido por regular o metabolismo lipídico e está também, relacionado ao receptor beta do ácido retinóico (NGUYEN *et al.*, 2008).

4.2 NUTRIÇÃO

O padrão alimentar pode substancialmente influenciar na condição de saúde e em consequência, na qualidade de vida do indivíduo. Tendo em vista os nutrientes considerados essenciais, os quais não são sintetizados em quantidade suficiente, estes precisam ser ofertados em quantidade adequada e assim, colaborar para o pleno funcionamento do organismo. O hábito alimentar ocidental é marcado pelo consumo excessivo de gordura saturada, a qual tem forte relação com o surgimento de doenças metabólicas, inflamatórias e cardiovasculares, condição que favorece a morbidade que associado ao aumento da expectativa de vida, reflete na falta de qualidade de vida da população. Nesse contexto, os PUFA n-3 se apresentam como importantes aliados à condição de saúde e qualidade de vida (MILDENBERGER, 2017).

Diferente das plantas (e.g. algas) que podem sintetizar os FA n-3 e n-6, o organismo animal não os produz, pelo menos em quantidade suficiente. O que ocorre são reações de dessaturação e alongamento nas moléculas de FA e estes são metabolizados em ômega-3 e n-6. Estando o n-3 em quantidade adequada no organismo estes podem suprimir os efeitos pró-

inflamatórios, o que é de grande importância, sobretudo, em condições de inflamação crônica (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

Sobre as fontes dietéticas de PUFA n-3, o ALA pode ser encontrado nos óleos vegetais como, canola e linhaça; DHA e EPA: peixes de água fria, óleo de peixes, frutos do mar, verdes folhosos, nozes. Os PUFA n-6, LA são oriundos, sobretudo, de óleos vegetais como, milho, cártamo e soja (PETTERSEN, 2012).

4.3 BIODISPONIBILIDADE E RECOMENDAÇÕES DO O ÔMEGA-3

A biodisponibilidade de nutrientes, dentre os quais o PUFA n-3 é influenciada por diversos fatores, o que torna a necessidade nutricional particular a cada indivíduo. Assim, a biodisponibilidade não pode estar restrita aos aspectos de velocidade e quantidade de absorção de uma determinada molécula, é preciso uma compreensão mais ampla, no que diz respeito sobre o alcance destas na circulação sistêmica ou mesmo, no local de destino fisiológico. Nem toda molécula absorvida atinge a circulação sistêmica ou região do tecido compatível ao destino fisiológico. Dessa forma, essa abordagem mais específica de biodisponibilidade é importante para avaliação dos possíveis efeitos em processos metabólicos e de excreção no transporte de substâncias da circulação portal, sendo de grande relevância para o planejamento alimentar e farmacocinética (SCHUCHARDT; HAHN, 2013).

Hoje sabe-se que é possível medir a concentração de ácidos graxos n-3 no plasma, soro, células sanguíneas e linfa. O conteúdo de FA no plasma reflete a oferta de FA em período de tempo variando entre curto e médio prazo a partir da alimentação, sendo a concentração de FA nas células sanguíneas, na maioria das vezes, um bom indicador de biodisponibilidade de longo prazo. Sobre os FA n-3 de cadeia longa, é possível medir vários marcadores que indicam a presença de DHA em uma forma específica e o conteúdo de LCPUFA n-3 em tecidos não sanguíneos. No entanto, a concentração de EPA eritrocitária é avaliada apenas com a medida da concentração plasmática do fosfolípido EPA (CHOLEWSKI; TOMCZYKOWA; TOMCZYK, 2018).

Segundo a OMS e a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) no relatório “Gorduras e ácidos graxos na nutrição humana”, realizado em 2008 (FAO, 2009), a recomendação dietética sobre a ingestão total de gordura é de 20-35% do valor energético total (VET) sendo que deste percentual, até 10% é para FA sendo mantido o mais baixo possível e, 6-11% de PUFA, em que o n-6 conta com 2,5-9% e o n-3 com 0,5-2%. Esse último percentual corresponde a cerca de 100-250mg da necessidade diária de EPA e DHA,

sendo essa quantidade variável para as diferentes faixas etárias e no caso das mulheres, variável também na fase reprodutiva (DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018).

Tendo em vista o elevado consumo de FA e óleos ricos em PUFA ômega-6 nos dias atuais, a ingestão adequada de PUFA n-3 (i.e. mínimo de 0,5g/dia) precisa ser estimulada e pode ser correlacionada a no mínimo duas refeições com peixe por semana (i.e. 30-40g/dia), sendo um deles de peixe oleoso. Entretanto, a segurança quanto à proveniência desse alimento deve ser considerada, tendo em vista o risco de contaminação dos pescados por metais pesados, em especial, o mercúrio (JINADASA; FOWLER, 2019; PETTERSEN, 2012).

Ainda sobre a ingestão dietética, o modo de preparo associado ao tempo de exposição e elevadas temperaturas também precisam ser considerados, uma vez que os PUFA n-3 são altamente oxidáveis, e originam radicais livres que, concomitante, diminuem a concentração de n-3 biodisponível. Também sobre essa sensibilidade à oxidação, se discute sobre o armazenamento das cápsulas oleosas contendo n-3 (i.e. nutracêuticos obtidos no meio comercial especializado, ou seja, casas de produtos naturais, farmácias e drogarias) e seus possíveis efeitos ao organismo. Por isso, armazenar as cápsulas sob-refrigeração é uma boa estratégia a fim de melhor manter as propriedades dos PUFA n-3 e assim, contribuir para maior garantia do seu potencial efeito terapêutico (CHOLEWSKI; TOMCZYKOWA; TOMCZYK, 2018; PETTERSEN, 2012).

4.4 MECANISMOS ANTIINFLAMATÓRIOS DO ÔMEGA-3

Os efeitos antiinflamatórios e seus diferentes mecanismos de função do n-3 são bastante investigados. Os PUFA são precursores de eicosanóides, os quais são fundamentais mediadores de dor, inflamação e resolução. Ao passo que o n-6 produz eicosanóides com alto potencial infamatório (i.e. PGE2, PG12 e LTB4) e o n-3 sintetiza os eicosanóides com baixo potencial inflamatório (i.e. resolvinas, protectinas e maresinas), sendo as resolvinas da série D (i.e. RvD1, RvD6) no geral, produzidas a partir da metabolização do DHA, enquanto, o EPA origina as resolvinas da série E (i.e. RvE1, RvE3) ambas com ação de resolução da inflamação (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

Os efeitos dos eicosanóides pró e antiinflamatório se baseiam em modificações da homeostase da membrana celular como, fluidez, permeabilidade, entre outras propriedades e, assim, a síntese e secreção de citocinas que regulam a resposta inflamatória e imunológica. As jangadas lipídicas, áreas de concentração dos receptores inflamatórios apresentam concentração de AA elevada, e conseqüente fonte para a produção de eicosanóides pró-inflamatórios. Uma

concentração suficiente de n-3 pode interagir com as jangadas lipídicas e assim, sobressair à produção de citocinas anti-inflamatórias (MILDENBERGER, 2017).

É aceitável que o PUFA n-3 ative receptores de efeitos antiinflamatórios e atuam na estimulação da propagação celular de receptores de ácido graxo livre “1” e “4” (i.e. FFAR1 e FFAR4) respectivamente, e o receptor acoplado a proteína G “40” e “120” (GPR40 e GPR120), resultando na inibição do inflamassoma. Também se fala na ativação do fator nuclear-2 relacionado ao eritroide “2” (NFE2L2), o qual está envolvido na redução de citocinas de sinalização, redução da atividade da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e diminuição da autofagia. Nesse contexto, os PUFA n-3 atuam de forma expressiva na sinalização de células imunes, mostrando-se de grande importância em situações de inflamação crônica (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; PETTERSEN, 2012).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os PUFA n-3 (EPA e DHA) de fato mostram-se com forte potencial terapêutico mas, é preciso aliar a suplementação ao estilo de vida saudável, baseado em alimentação equilibrada, hidratação adequada e prática orientada de exercícios a fim de obter o conjunto de benefícios que fortemente poderá contribuir para a qualidade de vida, em especial, dos indivíduos com DF.

A fisiopatologia da DF é marcada por diferentes eventos celulares e teciduais, desencadeados em cascata, influenciados pelos aspectos genéticos e ambientais, condicionando o organismo a um estado de hipercatabolismo com complicações agudas e crônicas. A separação dos eventos celulares e teciduais é feita apenas em nível didático, contudo, não é possível estabelecer *in vivo* uma ordem exata para cada evento, uma vez que, a nível orgânico nada acontece isoladamente.

Por ser um dos constituintes da membrana celular, o n-3 participa ativamente da homeostase do organismo, com importante ação sobre os aspectos de deformabilidade, elasticidade, adesão, agregação, regulação de processos inflamatórios. Na DF existe um desequilíbrio homeostático, com complicações sistêmicas todavia, a suplementação com o n-3 pode minimizar ou mesmo evitar tais complicações.

Por fim, tendo em vista que a DF é uma questão de saúde pública mundial tem-se avançado com pesquisas em torno de estratégias nutricionais viáveis ao indivíduo, a fim de contribuir para a redução da taxa de morbimortalidade como também, contribuir com a melhor qualidade de vida destas pessoas.

REFERÊNCIAS

- ALAYASH, A. I. Oxidative pathways in the sickle cell and beyond. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 70, p. 78–86, 2018.
- ALJAMA, A. *et al.*, Vitamin D deficiency in sickle cell disease patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. **Annals of Saudi Medicine**, v. 38, n. 2, p. 130–136, 2018.
- ANTWI-BOASIAGO, C. *et al.*, Oxidative Profile of Patients with Sickle Cell Disease. **Medical Sciences**, v. 7, n. 2, p. 17, 2019.
- APPOLINÁRIO, P. P. *et al.*, Metabolismo, Oxidação E Implicações Biológicas Do Ácido Docosahexaenoico Em Doenças Neurodegenerativas. **Química Nova**, v. 34, n. 8, p. 1409–1416, 2011.
- ARTERBURN, L. M.; HALL, E. B.; OKEN, H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1467-1476, 2006.
- AWODA, S. *et al.*, Coagulation profile of Sudanese children with homozygous sickle cell disease and the effect of treatment with omega-3 fatty acid on the coagulation parameters. **BMC Hematology**, v. 17, n. 1, p.1-7, 2017.
- BATISTA, A.; ANDRADE, T. C. Anemia falciforme : um problema de saúde pública no Brasil Sickle cell anemia : a public health problem in Brazil. **Universitas Ciências da Saúde**, v. 03, n. 01, p. 83–99, 2005.
- BOTELHO, E. C. *et al.*, Nutritional Status, Nutrient Intake, and Food Diversity Among Children With Sickle Cell Anemia. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 41, n. 3, p. 141–145, 2019.
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC**, p. 1–29, 2016.
- BRASIL. Manual da Anemia Falciforme para a População - Série A. Normas e Manuais Técnicos. **Ministério da Saúde**, n. 1, p. 1–24, 2007.
- BRASIL. **Doença Falciforme: o que se deve saber sobre herança genética**. [s.l: s.n.].
- CARVALHO, M. D. D. B. *et al.*, Neonatal Screening Program coverage in Maringá (PR), 2001 to 2006. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 21, n. 1, p. 89–93, 2008.
- CHAVES, A. Metabolismo de lipídios. Apresentação em slide share. 23 slides. Aula de bioquímica da Universidade Federal de Pelotas, Instituto de Química e Geociências. Disponível em: <https://wp.ufpel.edu.br/aquitembioquimica/files/2018/06/10-Metabolismo-de-Lip%C3%ADdios-Gradua%C3%A7%C3%A3o-PDF.pdf>. Acesso em: 11 set. 2020.
- CHAVES, V. E.; FRASSON, D.; KAWASHITA, N. H. Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes. **Biochimie**, v. 93, n. 10, p. 1631–1640, 2011.

CHOLEWSKI, M.; TOMCZYKOWA, M.; TOMCZYK, M. **A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids.** [s.l.: s.n.]. v. 10

COLAH, R. B. *et al.*, Sickle cell disease in tribal populations in India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 141, n. 5, p. 509–515, 2015.

CONNES, P. *et al.*, The role of blood rheology in sickle cell disease. **Blood Reviews**, v. 30, n. 2, p. 111–118, 2016.

DAAK, A. A. *et al.*, Effect of omega-3 (n-3) fatty acid supplementation in patients with sickle cell anemia: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, 2013a.

DAAK, A. A. *et al.*, Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid supplementation does not exacerbate oxidative stress or intravascular haemolysis in homozygous sickle cell patients. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 89, n. 5, p. 305–311, 2013b.

DAAK, A. A. *et al.*, Omega 3 (n-3) fatty acids down-regulate nuclear factor-kappa B (NF- κ B) gene and blood cell adhesion molecule expression in patients with homozygous sickle cell disease. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, 2015.

DAAK, A. A.; LOPEZ-TOLEDANO, M. A.; HEENEY, M. M. Biochemical and therapeutic effects of Omega-3 fatty acids in sickle cell disease. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 52, p. 102482, 2020.

DE CARVALHO, C.; CARAMUJO, M. The Various Roles of Fatty Acids. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2583, 2018.

DELESDERRIER, E. *et al.*, Selenium Status and Hemolysis in Sickle Cell Disease Patients. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 211, 2019.

DELESDERRIER, E. *et al.*, Antioxidant nutrients and hemolysis in sickle cell disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 381–390, 2020.

DEMIRCI, S. *et al.*, CRISPR/Cas9 for Sickle Cell Disease: Applications, Future Possibilities, and Challenges. In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [s.l.: s.n.]. v. 1144p. 37–52.

EATON, W. A.; HOFRICHTER, J. Sickle Cell Hemoglobin Polymerization. **Advances in Protein Chemistry**, v. 40, n. C, p. 63–279, 1990.

FAO. Fats and Fatty Acids in Human Nutrition: Introduction. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 55, n. 1–3, p. 5–7, 2009.

GLATZ, J. F. C.; LUIKEN, J. J. F. P.; BONEN, A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: Implications for metabolic disease. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 1, p. 367–417, 2010.

HULBERT, A. J. *et al.*, Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. **Biological Reviews**, v. 80, n. 1, p. 155–169, 2005.

HUWILER, A.; PFEILSCHIFTER, J. Lipids as targets for novel anti-inflammatory therapies. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 124, n. 1, p. 96–112, 2009.

HYACINTH, H. I.; GEE, B. E.; HIBBERT, J. M. The Role of Nutrition in Sickle Cell Disease. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 3, p. 57-67, 2010.

JINADASA, B. K. K. K.; FOWLER, S. W. Critical review of mercury contamination in Sri Lankan fish and aquatic products. **Marine Pollution Bulletin**, v. 149, p. 110526, 2019.

JUMP, D. B. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 11, p. 8755–8758, 2002.

KATO, G. J. *et al.*, Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1–22, 2018.

KATO, G. J.; STEINBERG, M. H.; GLADWIN, M. T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 3, p. 750–760, 2017.

KAUL, D. K. *et al.*, Monoclonal antibodies to $\alpha V\beta 3$ (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell–endothelium interactions induced by platelet-activating factor. **Blood**, v. 95, n. 2, p. 368–374, 2000.

KRAUSE: alimentos, nutrição e dietoterapia / L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump, Janice L. Raymond; [tradução Caludia Coana... *et al.*]. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1227p.

KUNZ, J. B. *et al.*, Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. **Annals of Hematology**, v. 95, n. 3, p. 397–402, 2016.

KUYPERS, F. A. Hemoglobin S polymerization and red cell membrane changes. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 155–179, 2014.

LARSSON, S. C. *et al.*, Dietary long-chain n Σ 3 fatty acids for the prevention of cancer: **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 935–45, 2004.

LAURENTINO, M. R. **Relação entre polimorfismos do gene BCL11A e biomarcadores de hemólise em pacientes com anemia falciforme**. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, 2016.

MARTIN, C. A. *et al.*, Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 6, p. 761–770, 2006.

MILDENBERGER, J. M. **The Interplay of Oxidative Stress Responses and Autophagy in Inflammation**. [s.l.] Norwegian University of Science and Technology Faculty of Medicine and Health Sciences, 2017.

MILLS, D. E.; GALEY, W. R.; DIXON, H. Effects of dietary fatty-acid supplementation on fatty-acid composition and deformability of young and old erythrocytes. **BBA -**

Biomembranes, v. 1149, n. 2, p. 313–318, 1993.

MINKOVITZ, C. S. *et al.*, Newborn Screening Programs and Sickle Cell Disease. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 51, n. 1, p. 39–47, 2016.

MURPHY, M. M. *et al.*, Role of Rap1 in promoting sickle red blood cell adhesion to laminin via BCAM/LU. **Blood**, v. 105, n. 8, p. 3322–3329, 2005.

NGUYEN, P. *et al.*, Liver lipid metabolism. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 272–283, 2008.

OHENE-FREMPONG, K.; ODURO, J. Screening newborns for sickle cell disease in Ghana submitted by Kwaku Ohene-Frempong SUPPRESSION OF THE OLIVOCOCHLEAR REFLEX : A NEUROTOXIC ADVERSE EFFECT OF VINCRIStINE Submitted by Helen Kosmidis TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF THALASSEMIA : THE G. **Pediatrics**, v. 121, n. Supp. 2, p. 121, 2008.

OKPALA, I. *et al.*, Pilot study of omega-3 fatty acid supplements in sickle cell disease. **APMIS**, v. 119, n. 7, p. 442–448, 2011.

PALESTINI, P. *et al.*, Remodelling of Membrane Rafts Expression in Lung Cells as an Early Sign of Mechanotransduction-Signalling in Pulmonary Edema. **Journal of Lipids**, v. 2011, p. 1–11, 2011.

PETTERSEN, C. H. H. **The Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Cancer Cells**. [s.l.] Norwegian University of Science and Technology Faculty of Medicine, 2012.

PINHEIRO, L. S. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 2, p. 122–125, 2006.

QUINN, C. T. *et al.*, Biochemical surrogate markers of hemolysis do not correlate with directly measured erythrocyte survival in sickle cell anemia. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 12, p. 1195–1201, 2016.

RATNAYAKE, W. M. N.; GALLI, C. Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 55, n. 1–3, p. 8–43, 2009.

RODRIGUES, D. DE O. W. *et al.*, Diagnóstico Histórico da triagem neonatal para doença falciforme. **Revista de APS**, v. 13, n. 1, p. 34–45, 2010.

ROGERS, S. C. *et al.*, Sickle hemoglobin disturbs normal coupling among erythrocyte O₂ content, glycolysis, and antioxidant capacity. **Blood**, v. 121, n. 9, p. 1651–1662, 2013.

SCHUCHARDT, J. P.; HAHN, A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 89, n. 1, p. 1–8, 2013.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease.

Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, v. 14, n. 1, p. 263–292, 2019.

UMEAKUNNE, K.; HIBBERT, J. M. Nutrition in sickle cell disease: recent insights. **Nutrition and Dietary Supplements**, v. 20, n.10, p. 9–17, 2019.

VAN BEERS, E. J. *et al.*, Iron, inflammation, and early death in adults with sickle cell disease. **Circulation Research**, v. 116, n. 2, p. 298–306, 2015.

WANDERSEE, N. J. *et al.*, Dietary supplementation with docosahexanoic acid (DHA) increases red blood cell membrane flexibility in mice with sickle cell disease. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 54, n. 2, p. 183-188, 2015.

WESTERMAN, M.; PORTER, J. B. Blood Cells , Molecules and Diseases Red blood cell-derived microparticles: An overview. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 59, p. 134–139, 2016.

WOOD, K.; GRANGER, D. N. Sickle cell disease: Role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 9, p. 926–932, 2007.

XUE, B.; SARTORI, P.; LEIBLER, S. Environment-to-phenotype mapping and adaptation strategies in varying environments. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 28, p. 13847–13855, 2019.

ZHANG, D. *et al.*, Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. **Blood**, v. 127, n. 7, p. 801–809, 2016.

Capítulo II

*Manuscrito: DHA e EPA na doença falciforme e qualidade de vida: revisão sistemática
qualitativa*

1 **DHA e EPA na doença falciforme e qualidade de vida: revisão sistemática qualitativa**

2
3 Jamille da Conceição Souza¹; Ana Paula Azevêdo Macêdo²; Mariane dos Santos
4 Gonçalves²; Cynara Gomes Barbosa³, Fábio David Couto⁴; Ricardo David Couto^{3*}

5 ^{1*,2,3}*Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Jeremoabo, 147 - Ondina, 40170-*
6 *115, Salvador - BA, Brasil.*

7 ⁴*Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Rua Rui Barbosa, Cruz das Almas ,*
8 *44380-000 , Cruz das Almas - BA, Brasil.*

<i>Periódico a ser submetido (1ª</i>	<i>Food Research International</i>
<i>submissão):</i>	<i>ISSN: 0963-9969</i>
<i>Maior percentil (Scopus):</i>	<i>96th</i>
<i>Periódico a ser submetido (2ª</i>	<i>Trends in Food Science & Technology</i>
<i>submissão):</i>	<i>ISSN: 0924-2244</i>
<i>Maior percentil (Scopus):</i>	<i>99th</i>

16
17
18
19
20 **Corresponding author*:** Ricardo David Couto, Pham.D., Ph.D., Clinical Biochemistry
21 and Lipid Metabolism Laboratory, Department of Clinical Chemistry and Toxicological
22 Analyses, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia/UFBA. Barão de Jeremoabo
23 Street, 147, Ondina. Postal Code 40.170-115; Salvador, Bahia, Brazil. E-mail: *rdc@ufba.br*,
24 Phone: 55 71 3283-6952/6900.

RESUMO

25

26 Embora a fisiopatologia da doença falciforme (DF) tenha base na polimerização da
27 hemoglobina S, essa condição possui fenótipo multifatorial que envolve a hemólise, o consumo
28 aumentado de óxido nítrico, o estresse oxidativo e o processo inflamatório sistêmico, estando
29 relacionados ao aparecimento dos sintomas clínicos agudos e crônicos da doença. A presente
30 revisão sistemática qualitativa tem por objetivo, evidenciar o potencial terapêutico do n-3 e a
31 sua contribuição para a qualidade de vida de pessoas com a anemia falciforme. A procura das
32 informações foi realizada por combinação dos descritores doença falciforme e n-3, obtidos pela
33 BVS e DeCS/MeSH. As bases de dados utilizadas foram: Scopus, PubMed, ScienceDirect, Web
34 of Science e Biblioteca Virtual em Saúde. A avaliação do risco de viés dos estudos primários
35 foi feita com auxílio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias* para Ensaio Controlado
36 Randomizado e a avaliação do conjunto da qualidade de evidência foi realizada a partir da
37 ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Dos 187
38 registros identificados, sete foram selecionados para a coleta de dados. Baseado nos estudos
39 selecionados, a suplementação do n-3 contribuiu para menor ativação de biomarcadores pró-
40 inflamatórios (i.e. ácido linoleico, ácido araquidônico, expressão do gene NF- κ B, leucócitos e
41 integrinas); redução da atividade de enzimas antioxidantes (i.e. glutatona peroxidase,
42 superóxido dismutase dependente de cobre e zinco e ácido fosfatídico fosfatase); maior
43 concentração dos ácidos docosahexaenoico e eicosapentaenoico na membrana eritrocitária;
44 melhor resposta hemostática; redução de crises vaso-oclusivas e assim, diminuição dos
45 episódios de dor e internação hospitalar, além de melhora na frequência escolar. Estes
46 resultados sugerem que o n-3 favorece a melhora clínica e contribuiu com a qualidade de vida
47 das pessoas com a doença falciforme.

48

49 **PALAVRAS-CHAVE:** ácidos graxos ômega-3; n-3 PUFA; doença HbS; bem estar.

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66 INTRODUÇÃO

67 A anemia falciforme (AF) está entre as hemoglobinopatias mais prevalentes no público
68 de etnia negra, com intensos agravos clínicos de morbimortalidade e forte potencial de
69 interferência na qualidade de vida do indivíduo com doença falciforme (DF) (KATO *et al.*,
70 2018). Considerada uma questão de saúde pública, mundialmente cerca de 312.000 crianças
71 são diagnosticadas com a homozigose para AF (HbSS), sendo que no Brasil esse número fica
72 em torno de 25.000–50.000 indivíduos (DELESDERRIER *et al.*, 2020). Esta é uma doença
73 hereditária, originada de uma mutação genética, em que a substituição da base nitrogenada
74 adenina por timina, resulta na substituição do aminoácido, ácido glutâmico (Glu) por valina
75 (Val), na posição seis da cadeia β da hemoglobina e origina a HbS (GOMES, I. L. V; CAMPOS,
76 D. B; CUSTODIO, L. L; DE OLIVEIRA, 2019).

77 Os estudos sobre a fisiopatologia da DF consideravam a polimerização da HbS como a
78 principal causa das complicações agudas e crônicas da doença, os avanços no conhecimento
79 sobre a patologia demonstram a etiologia multifatorial dos agravos à saúde, como os processos
80 hemolíticos, o consumo aumentado de óxido nítrico, o estresse oxidativo e a inflamação
81 crônica, todos estes aspectos que culminam nos eventos agudos e crônicos da DF (DAAK;
82 LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

83 A ingestão do ácido docosahexaenoico (DHA) e do ácido eicosapentaenoico (EPA) têm
84 demonstrado efeitos benéficos em outras situações caracterizadas pela inflamação crônica, tais
85 como: doença atópica, artrite, psoríase e doença inflamatória intestinal (DAAK; LOPEZ-
86 TOLEDANO; HEENEY, 2020). Em paralelo, diversos estudos demonstraram que as membranas
87 dos eritrócitos de indivíduos com AF têm composição anormal de ácidos graxos, caracterizada
88 por alta proporção de ácido araquidônico (AA) pró-inflamatório, em relação à proporção de
89 DHA e EPA, que são ácidos graxos com ação antiinflamatória (SETTY *et al.*, 2019).

90 Simultâneo à manifestação clínica da DF, o padrão alimentar caracterizado pela
91 proporção de n-6/n-3 (20:1), pode influenciar em maiores complicações ao indivíduo, uma vez
92 que a proporção de n-6/n-3 recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de 5:1,
93 tendo em vista a ação pró-inflamatória do n-6 (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020;
94 MARTIN *et al.*, 2006). Dessa forma, o padrão alimentar sugere importante efeito sobre a
95 condição pró ou anti-inflamatória do organismo com DF, é importante ressaltar que uma
96 alimentação saudável, a base de alimentos vegetais e hidratação adequada, pode contribuir para
97 o estado de saúde e qualidade de vida deste indivíduo (SHIVAPPA, 2019).

98 Contudo, existem situações em que a alimentação não é suficiente para atender a
99 demanda fisiológica. Dessa forma, a suplementação alimentar pode apresentar-se como uma
100 estratégia nutricional e terapêutica importante. Diante da gravidade e prevalência da AF em
101 muitos países, a ciência da nutrição tem avançado bastante a respeito de estratégias terapêuticas
102 que favoreçam a melhora do quadro clínico das pessoas que vivem com a DF (HIBBERT;
103 UMEAKUNNE, 2019).

104 Com base neste cenário e nas propriedades já conhecidas do n-3 DHA e EPA, ação anti-
105 inflamatória, antitrombótica e antioxidante, é hipotetizado que a suplementação com ácidos
106 graxos n-3, DHA e EPA pode contribuir para melhora das manifestações clínicas do indivíduo
107 com DF (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

108 Assim, a presente revisão sistemática qualitativa (RSQ) tem por objetivo geral,
109 evidenciar o potencial terapêutico do n-3 e melhor qualidade de vida em pessoas com DF. Sendo
110 assim, o diferencial deste estudo se concentra na proposta de discutir os dados encontrados
111 com o estado de qualidade de vida do indivíduo com DF.

112

113

114 **METODOLOGIA**

115 Este protocolo foi elaborado conforme as diretrizes preferíveis dos itens de relatório
116 para Revisão Sistemática Qualitativa (RSQ) e lista de verificação de protocolos (SHAMSEER
117 *et al.*, 2015) e foi cadastrado no Registro Prospectivo Internacional de Avaliações Sistemáticas
118 (PROSPERO) sob o ID de registro: CRD42020221207.

119

120 **Estratégia de pesquisa e elegibilidade dos estudos**

121 A estratégia de pesquisa utilizada foi a PICOS em que P refere-se a pessoas de ambos
122 os sexos e diferentes faixas etárias com DF; I, pessoas com DF em uso do n-3; C, pessoas com
123 DF sem uso do n-3; O, melhora clínica e da qualidade de vida de pessoas com DF e S, ensaios
124 clínicos.

125 Os critérios de inclusão foram: estudos em inglês; com delineamento de Ensaios
126 Clínicos Randomizados (ECR); uso do n-3 de origem animal (DHA e EPA) como potencial
127 terapêutico em pessoas com DF; estudos com avaliação e análise de fosfolipídios séricos em
128 pessoas com DF suplementadas com n-3 e estudos com suplementação de n-3, isolado ou
129 associado ao uso de hidroxiuréia (HU), compostos de óleos e micronutrientes com ações
130 antioxidantes.

131 Foram critérios de não inclusão: estudos com fonte distinta de n-3; estudos com
132 suplementação de n-3 associado a compostos químicos sintéticos e estudos pré-clínicos. Quanto
133 aos critérios de exclusão: foram excluídos os estudos que não apresentaram correlação entre
134 DF e n-3; delineamento do tipo minianálises, comentários, resumos, manuscritos, revisões,
135 capítulos de livros, editoriais, relatos de caso e série de casos com pequeno tamanho amostral,
136 além dos estudos duplicados. Em relação aos estudos publicados com títulos iguais ou no
137 mesmo periódico, a versão considerada foi a mais atualizada.

138 **Fontes eletrônicas**

139 A busca foi feita por combinação dos descritores, a partir dos termos doença falciforme
140 e ômega-3 (i.e. ambos em inglês), os quais foram obtidos pela BVS, DeCS/MeSH. As bases de
141 dados utilizadas foram: Scopus, PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Biblioteca Virtual
142 em Saúde – BVS. O período correspondente às buscas foi de junho de 2020 a março de 2021,
143 sendo que, a primeira busca aconteceu em junho de 2020 e as demais para atualização,
144 ocorreram trimestralmente.

145

146 **Triagem de estudo**

147 A seleção dos estudos primários foi realizada de forma independente por duas
148 pesquisadoras. Para estudos com discordâncias entre as pesquisadoras, a decisão foi feita por
149 uma terceira pesquisadora. Os títulos e resumos foram lidos, e os textos com possível
150 elegibilidade tiveram a leitura completa. Foram considerados os itens de relatório preferidos
151 detalhados para revisões sistemáticas e fluxograma de meta-análises - PRISMA.

152 Foi feita a verificação da literatura cinzenta, a fim de identificar estudos adicionais.
153 Entretanto, nenhum estudo foi acrescentado.

154

155 **Avaliação do risco de viés**

156 Três pesquisadoras de forma independente avaliaram a qualidade metodológica e o risco
157 de viés para cada estudo selecionado. Tal avaliação foi feita com auxílio da ferramenta
158 *Cochrane Risk of Bias* para Ensaios Controlados Randomizados. Para a avaliação do conjunto
159 da qualidade de evidências foi aplicada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment,*
160 *Development and Evaluation* (GRADE).

161

162

163 RESULTADOS**164 Análise de dados**

165 A síntese dos dados disponíveis nos estudos primários coletados foi planejada para a
166 avaliação e análise qualitativa da presente revisão sistemática. Dos 187 registros identificados,
167 sete (07) foram selecionados para a coleta de dados. A figura 1 mostra o fluxograma da busca
168 bibliográfica. Das bases de dados utilizadas, a Web of Science foi a única que nenhum dos
169 registros (52) atendeu aos critérios de inclusão. A busca na BVS e ScienceDirect resultou em
170 registros duplicados. A PubMed apresentou maior número de registros pré-selecionados com
171 oito (08), seguido da Scopus com três (03) registros. A partir dos critérios de elegibilidade e
172 leitura completa dos estudos, dois (02) foram excluídos, uma vez que foram estudos pré-
173 clínicos. Dos sete estudos selecionados, os resultados foram predominantemente relacionados
174 à suplementação por via oral do n-3 DHA e EPA, e seus possíveis efeitos terapêuticos na DF
175 (Tabela 4). A extração de dados por três investigadoras apresentou alto grau de concordância e
176 o consenso foi alcançado em todos os estudos.

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

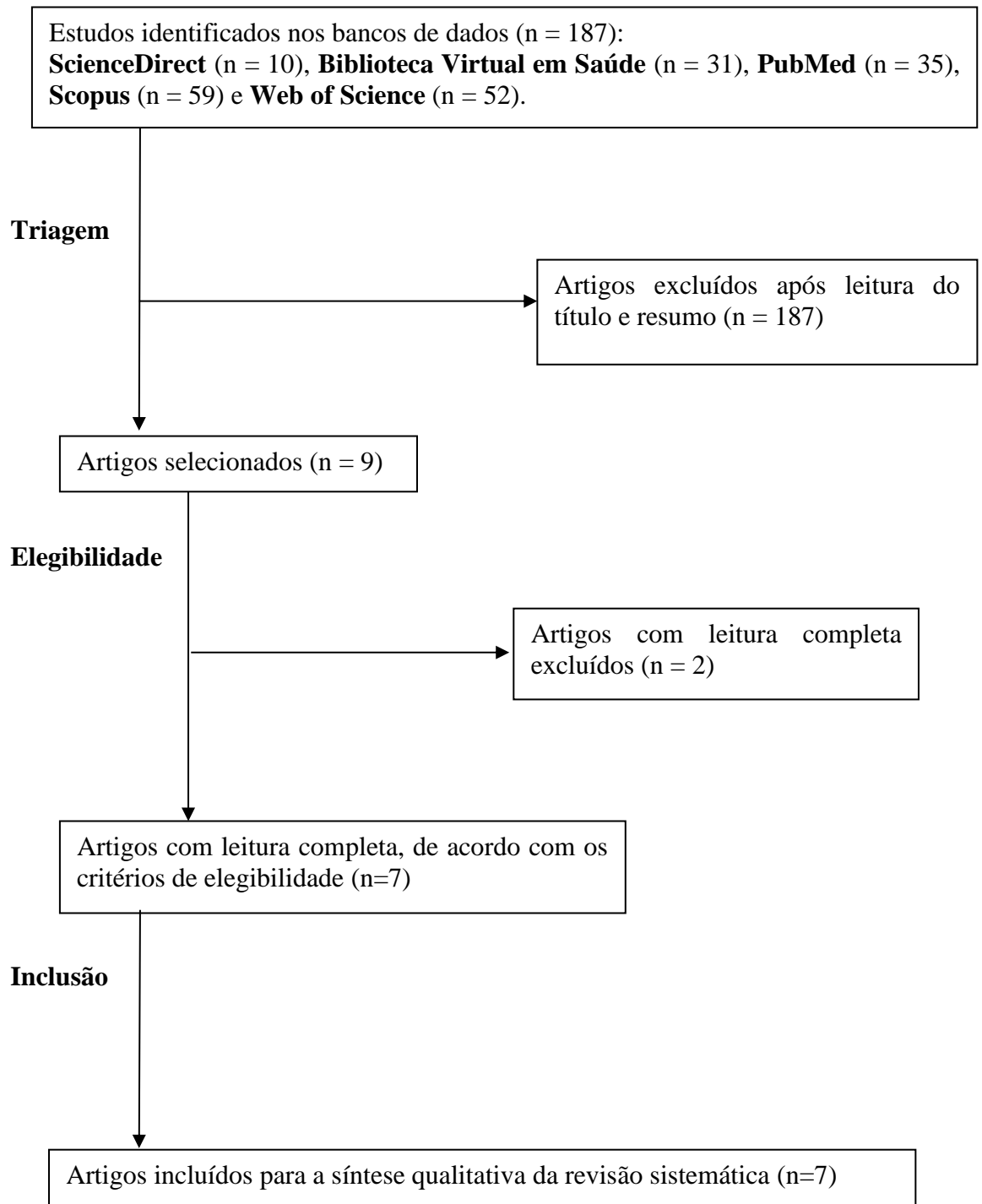
190

191

192

193

194

Figura 1 - Fluxograma da busca bibliográfica.**Identificação**

Esta pesquisa recuperou 187 artigos. Após a triagem dos títulos e resumos, nove (09) foram selecionados para leitura completa. Por fim, sete (07) artigos estavam em concordância com os critérios de elegibilidade e estes foram incluídos na revisão sistemática.

229 O desfecho principal deste estudo se baseia na contribuição da suplementação por via
230 oral de n-3 DHA e EPA para melhora da qualidade de vida de pessoas com DF. Os aspectos
231 analisados que resultaram no principal desfecho foram: menor ativação de fatores pró-
232 inflamatórios, como ácido linoleico (LA), fator nuclear KappaB (NF-κB), ácido araquidônico
233 (AA), leucócitos e integrinas; atividades reduzidas de enzimas antioxidantes, glutathione
234 peroxidase (GPx-1), superóxido dismutase dependente de cobre e zinco (Cu/Zn-SOD) e ácido
235 fosfatídico fosfatase (PAP); concentrações mais elevadas de DHA e EPA nas membranas
236 eritrocitárias; melhor padrão hemostático com redução plasmática de protombina e dímero-D e
237 indicadores de qualidade de vida tais como, redução de crises vaso-oclusivas, diminuição dos
238 episódios de dor, internação hospitalar e melhora na frequência escolar. Esses efeitos
239 possivelmente relacionados a diminuição de hemólise, atividade protrombótica e diminuição
240 do estado pró-inflamatório.

241 Também é possível inferir que, o uso do n-3 parece não ter efeito quantitativo sobre o
242 perfil hematológico de pessoas com DF. O efeito da suplementação com n-3 tem relação com
243 a melhora na qualidade estrutural e funcional dos leucócitos e eritrócitos (AWODA *et al.*, 201
244 7; TOMER *et al.*, 2001). A suplementação do ácido graxo n-3, pode ainda estar associada a
245 uma melhora do perfil oxidativo do indivíduo com DF, uma vez que os estudos sugerem
246 maior biodisponibilidade da vitamina E, e quando ambos encontram-se em importante
247 concentração plasmática, o potencial de proteção antioxidante às células é aumentado (DAAK
248 *et al.*, 2013a).

249 A periodicidade de acompanhamento (Tabela 1) entre os estudos, apesar dessa informa
250 ção não ser descrita em dois estudos analisados, pode-se dizer que variou do mês zero (i.e.
251 linha de base) a doze meses. Assim, pensando em uma possível melhora das complicações
252 crônicas, o período de 12 meses é o tempo para efeitos mais expressivos do n-3 na DF. O
253 público amostral dos estudos (Tabela 1) foi do Sudão e da Nigéria, exceto em dois estudos que
254 não informaram (TOMER *et al.*, 2001; MUSKIET *et al.*, 1991).

255

256

257

258

259

260 **Tabela 1** - Nacionalidade dos participantes e periodicidade de acompanhamento.

ESTUDOS SELECIONADOS	NACIONALIDADE DOS PARTICIPANTES	PERIODICIDADE DE ACOMPANHAMENTO
AWODA <i>et al.</i> , 2017	Sudão	NI.
DAAK <i>et al.</i> , 2013b	Sudão	Mensal para os diários de saúde. Análises hematológicas e bioquímicas, mês 0 (linha de base) e após 1 anos.
OKPALA <i>et al.</i> , (2011)	Nigéria	Mês 0 e após 6 meses.
DAAK <i>et al.</i> , (2013a)	Sudão	Mês 0, 6 meses e 12 meses.
DAAK <i>et al.</i> , (2015)	Sudão	NI.
TOMER <i>et al.</i> , (2001)	NI	Linha de base.
MUSKIET <i>et al.</i> , (1991)	NI	Mês 0, 4 meses e 8 meses.

261 *NI = não informando.**Fonte: Autoria própria (2022).*

262

263 Quanto à dose diária, os estudos adotam a seguinte posologia: 1 cápsula para <5 anos,
 264 2 cápsulas para 5-10 anos, 3 cápsulas para 11-16 anos e 4 cápsulas para ≥ 17 anos. Os estudos
 265 apresentaram variação quanto à concentração das cápsulas de n-3 para DHA: 120,0 e
 266 277,8 mg e EPA: 39,0 e 180 mg, sugerindo também, variação na dose diária suplementada nos
 267 diferentes estudos. Vale ressaltar, que essa observação quanto à variação de concentração
 268 refere-se às cápsulas utilizadas nos estudos. As cápsulas de 1000 mg, comumente comercializa
 269 das podem apresentar outras variações de concentração e/ou diferentes óleos.

270 Sobre os efeitos adversos, estes não foram significativos do ponto de vista clínico,
 271 sendo referido ocasionalmente queixas sobre o odor de peixe. Mediante os possíveis efeitos,
 272 a suplementação por via oral pode apresentar-se como uma terapia vantajosa, segura e eficaz
 273 uma vez que, apresenta forte indícios de benefícios a níveis clínico, social e econômico frente
 274 as complicações agudas e crônicas da DF.

275

276 **Avaliação do risco de viés**

277 A qualidade dos ensaios clínicos foi avaliada a partir da ferramenta *Cochrane Risk of*
 278 *Bias* (Figura 2). A avaliação foi concluída de forma independente por uma investigadora e o
 279 resultado preliminar encaminhado para outras duas para validação. O desacordo que consistiu
 280 na variabilidade amostral entre os estudos foi resolvido consensualmente. Para tal, foi
 281 considerado que todos os estudos a serem incluídos deveriam ter o mesmo delineamento, ou
 282 seja, todos seriam do tipo ECR. Sendo assim, chegou-se ao consenso de que a variação amostral
 283 não causaria prejuízos diretos na qualidade e força da evidência dos resultados, conforme
 284 ferramenta do *Sistema Grade* sugere na tabela 3.

285

286

Figura 2 - Avaliação do risco de viés, *Cochrane Risk of Bias*.

	geração da sequência de randomização	Sigilo da alocação	Mascaramento (cegamento) de participantes e equipe	Mascaramento (cegamento) na avaliação de desfecho	Dados incompletos de desfechos	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes de vieses
AWODA <i>et al.</i> , (2017)	●	●	●	●	●	●	●
DAAK <i>et al.</i> , (2013a)	●	●	●	●	●	●	●
OKPALA <i>et al.</i> , (2011)	●	●	●	●	●	●	●
DAAK <i>et al.</i> , (2013b)	●	●	●	●	●	●	●
DAAK <i>et al.</i> , (2015)	●	●	●	●	●	●	●
TOMER <i>et al.</i> , (2001)	●	●	●	●	●	●	●
MUSKIET <i>et al.</i> , (1991)	●	●	●	●	●	●	●

●	Risco incerto de viés	●	Baixo risco de viés	●	Alto risco de viés
---	-----------------------	---	---------------------	---	--------------------

Fonte: Adaptado de Falavigna (2017).

Algumas possíveis fraquezas nos estudos primários (Tabela 2) podem ter influenciado a avaliação do risco de viés.

317 **Tabela 2** - Possíveis fraquezas identificadas nos estudos primários.

Possíveis fraquezas identificadas nos estudos primários	
AWODA <i>et al.</i>, (2017)	O período de seguimento entre os grupos deveriam ser correspondentes e não distintos (HU < de 1 ano e n-3 mínimo de 3 anos). Um grupo de participantes com DF em uso de HU e n-3 poderia ser considerado no estudo.
DAAK <i>et al.</i>, (2013b)	Coleta de dados por meio de autoregistro, nos casos das crianças os pais foram os responsáveis por este preenchimento, forma de coleta que tende a subjetividade (sobretudo, quando se avalia dor).
DAAK <i>et al.</i>, (2013a)	Informação metodológica relevante não informada: distribuição amostral.
DAAK <i>et al.</i>, (2015)	Informações metodológicas relevantes não informadas e insuficientes: distribuição amostral e precisar exatamente a dose de HU.
TOMER <i>et al.</i>, (2001)	Informações metodológicas relevantes insuficientes e não informada: faixa etária não informada, descrevendo apenas, “adultos”; distribuição amostral não informada e composição do azeite de oliva (grupo controle) também, não informado.
MUSKIET <i>et al.</i>, (1991)	Proposta de avaliação muito boa, contudo, a variedade dos nutrientes em análise pode dificultar e tornar a associação entre nutriente e efeito imprecisa, a nível orgânico. Sugerindo uma possível superestimação dos resultados.
MUSKIET <i>et al.</i>, (1991) e TOMER <i>et al.</i>, (2001)	Informação metodológica relevante não informada: tais estudos não descrevem a nacionalidade dos participantes.
AWODA <i>et al.</i>, (2017); DAAK <i>et al.</i>, (2015) e MUSKIET <i>et al.</i>, (1991)	Informação metodológica relevante não informada e insuficiente, no que diz respeito à periodicidade de acompanhamento.

Legenda:318 *HU (Hidroxiureia)**DF (Doença Falciforme)***Fonte:** *Autoria própria (2022).*

319 **Tabela 3** - Avaliação da qualidade e força da evidência – Sistema GRADE.

Qualidade	Definição	Metodologia
Alta ●●●●	Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo da medida de efeito encontrada.	ECRs* bem delineados e executados, produzindo resultados consistentes e aplicáveis e/ou estudos observacionais muito bem delineados e com grandes estimativas de efeito.
Moderada	Estamos moderadamente confiantes na medida de associação: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da medida de efeito encontrada, mas, há possibilidade de que seja substancialmente diferente.	ECRs com grandes limitações ou estudos observacionais bem delineados com grandes estimativas de efeito.
Baixa	Nossa confiança na estimativa de efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da medida de efeito.	Estudos observacionais bem delineados e, ocasionalmente, ECRs com limitações importantes.
Muito Baixa	Temos muito pouca confiança na estimativa de efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da medida de efeito encontrada.	Estudos observacionais mal controlados e observações clínicas não sistemáticas (series ou relatos de casos).
	Fatores	Classificação
	Efeitos desejáveis e indesejáveis	Equilibrado
	Qualidade da evidência	Forte
Força	Importância relativa	Forte
	Risco basal dos desfechos	Fraca
	Magnitude da medida de associação	Forte
	Custos	Fraca

320 *Fonte: Adaptado de Balshem et al., (2011).*

321 **ECR = ensaio clínico randomizado*

322

323

324 **Ensaio clínico randomizados (ECR)**

325 Os sete (07) estudos selecionados apresentam o mesmo delineamento de pesquisa
326 (ECR), as informações relevantes sobre cada estudo encontram-se na tabela 4.

327

328 **Tabela 4** - Estudos selecionados que compuseram os dados primários.

Autores/ Ano da publicação	Tipo de estudo	Nº de participantes e perdas	Faixa etária (anos)	Distribuição amostral	HU	Dose de n-3	Duração do estudo	Desfecho	70
AWODA <i>et al.</i> , 2017	ECR	N: 156 e NI	4-20	72 F e 84 M	20 mg/Kg Grupo HU, acompanhamento de pelo menos 1 ano	DHA: 277,8 mg e EPA: 39,0 mg 1 cápsula para <5 anos, 2 para 5-10, 3 para 11-16 e 4 para ≥ 17. Grupo n-3, acompanhamento mínimo de 3 anos	3 anos	↔ Contagem de plaquetas e perfil hematológico (i.e. MCV, MCH e MCHC); Perfil de coagulação anormal (↑ para PT, aPTT e INR).	
DAAK <i>et al.</i> , 2013b	ECR duplo-cego	N: 140 e 12	2-24	61 F e 79 M	Não	DHA: 277,8 mg e EPA: 39,0 mg 1 cápsula para <5 anos, 2 para 5-10, 3 para 11-16 e 4 para ≥ 17	1 ano	↑ EPA e DHA; ↓ LA nos glóbulos vermelhos e fosfoglicerídeo, após doze meses de tratamento; ↓ Dias de internação hospitalar e redução no afastamento escolar.	

Continuação...

OKPALA et al., 2011	ECR	N: 20 e 4	9-33	10 F e 10 M	Não	DHA: 120,0 mg e 6 meses EPA: 180,0 mg 2 cápsulas para 5-10 anos, 3 para 11-16 e 4 para ≥ 17	<p>↓ Bilirrubina não conjugada plasmática em estado estacionário;</p> <p>↓ Diminuição da hemólise;</p> <p>↔ Níveis medianos de Hb pré e pós-suplementação, contagem de neutrófilos, plaquetas e concentração plasmática de IL-6.</p>
DAAK et al., 2013a	ECR	N: 80 e NI	2-14	Grupo n-3 = 40 e Grupo placebo = 40	Não	DHA: 277,8 mg e 1 ano EPA: 39,0 mg 1 cápsula para <5 anos, 2 para 5-10, 3 para 11-16 e 4 para ≥ 17	<p>↑ EPA e DHA nas membranas eritrocitárias;</p> <p>↑ Vitamina E no plasma em um ano;</p> <p>↔ Os dois grupos tinham concentrações comparáveis em seis meses (vit. E);</p> <p>Após seis meses ↓ de GPx-1 e Cu/Zn-SOD GPx-1.</p>

continuação...

DAAK <i>et al.</i>, 2015	ECR	N: 88 e NI	5-17	Grupo n-3 = 24; G. HU = 18; G. placebo = 21; G. controle = 25	Dosagem superior a 20 mg/kg/dia.	DHA: 277,8 mg e 1 ano EPA: 39,0 mg 2 cápsulas para 5-10 anos, 3 para 11-16 e 4 para ≥ 17	<ul style="list-style-type: none"> ↑ DHA; ↓ Contagem de leucócitos e integrina de monócitos; ↔ Proteína C reativa, se lectina de granulócitos, TNF-α plasmática e IL-10; ↓ Expressão do gene do NF-κB.
TOMER <i>et al.</i>, 2001	ECR	N: 13 e 3	Adulto	NI	Não	DHA: 120,0 mg e 1 ano EPA: 180,0 mg 4 cápsulas para ≥ 17 anos.	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Episódios de dor; ↓ Ida ao hospital durante um ano; ↔ Para hemorragia gastrointestinal ou outros efeitos adversos; ↓ Protrombina, D-dímero e PAP; ↓ Eventos de dor, relacionados à inibição de trombose.

continuação...

MUSKIET <i>et al., 1991</i>	ECR	N: 13 e NI	0,7- 17,9	9F e 4M	Não	DHA: 120,0 mg e 8 meses EPA: 180,0 mg 2 cápsulas para 5-10 anos, 3 para 11-16 e 4 para ≥ 17	↔ Renovação da Hb e do RBC.
---------------------------------------	-----	------------	--------------	---------	-----	--	--------------------------------

329 **MCV**: Volume corpuscular médio; **MCH**: Hemoglobina corpuscular média; **MCHC**: Concentração média de hemoglobina corpuscular; **PT**: Tempo de protombina; **aPTT**: Tempo
330 de tromboplastina ativada; **INR**: Razão normalizada internacional; **ECR**: Ensaio Clínico Randomizado; **HU**: Hidroxiuréia; **DF**: Doença falciforme; **EPA**: Ácido
331 eicosapentaenoico; **DHA**: Ácido docosahexaenoico; **LA**: Ácido linoleico; **Hb**: Hemoglobina; **IL-6**: Interleucina-6; **GPx-1**: Glutathione peroxidase; **Cu/Zn-SOD**: Superóxido
dismutase dependente de cobre e zinco; **IL-10**: Interleucina-10; **TNF- α** : Fator de necrose tumoral alfa; **NF- κ B**: Fator nuclear kappa B; **PAP**: Ácido fosfatídico fosfatase; **RBC**:
Eritrócito de colesterol plasmático; **NI**: Não informado; ↔ sem alteração; ↑ aumento; ↓ redução.

332 DISCUSSÃO

333 O desfecho principal desta revisão sistemática qualitativa foi compilar as informações
334 publicadas sobre a importância da suplementação por via oral de n-3 DHA e EPA e como o uso
335 contínuo desses ácidos graxos pode contribuir para a qualidade de vida de pessoas com DF
336 (Tabela 4). Para isso, foram analisados os seguintes aspectos: menor ativação de mediadores
337 pró-inflamatórios (i.e. LA, AA, expressão do gene do NF- κ B, leucócitos e integrinas);
338 atividades reduzidas de enzimas antioxidantes (i.e. GPx-1, Cu/Zn-SOD e PAP); maiores
339 concentrações de DHA e EPA nas membranas eritrocitárias; melhor resposta hemostática com
340 redução plasmática de protrombina e dímero-D e redução de crises vaso-oclusivas, diminuição
341 dos episódios de dor, internação hospitalar e melhora na frequência escolar. Tais efeitos
342 possivelmente relacionados à diminuição de hemólise e atividade protrombótica que pode estar
343 associada à concentração média de bilirrubina plasmática e estado estacionário da DF
344 (OKPALA *et al.*, 2011).

345

346 *-Melhora do perfil hemostático; diminuição de hemólise, atividade protrombótica e crises* 347 *vaso-oclusivas*

348 Em condições de saúde os constituintes lipídicos da membrana eritrocitária, entre as
349 camadas interna e externa, apresentam assimetria na sua distribuição. A camada externa contém
350 a maioria dos fosfoglicerídeos de colina (CPG) e esfingomielina (SPM), e a camada interna
351 contém a maioria dos fosfoglicerídeos de etanolamina (EPG) e fosfoglicerídeos de serina
352 (SPG). Na DF, a falcização dos eritrócitos perturba essa assimetria, causando um rearranjo 'flip-
353 flop': EPG e SPG são movidos da camada interna para a externa e o CPG da camada externa
354 para a interna. A perda desta assimetria prejudica a integridade estrutural da célula, causando
355 fluxo iônico anormal, especialmente de íons cálcio, seguido pelo movimento da água para o
356 interior da célula, facilitando a hemólise (DE CARVALHO; CARAMUJO, 2018; OKPALA
357 *et al.*, 2011).

358 Dessa forma, sugere-se que as membranas celulares passam a apresentar maior
359 vulnerabilidade à oxidação. A oferta de n-3 DHA e EPA, sobretudo DHA, por apresentar índice
360 elevado de insaturação, é sucessivamente destruído por Espécies Reativas ao Oxigênio (ROS),
361 tornando-se um eliminador de ROS e em simultâneo um agente antioxidante, evidenciando
362 efeito paradoxal com potencial benefício à saúde do indivíduo, em especial com DF (DAAK;
363 LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

364

365 Assim, a suplementação com DHA e EPA no estado estacionário da DF, pode reduzir a
366 concentração de bilirrubina não conjugada tendo em vista, seu potencial antitrombótico, perfil
367 oxidativo e hemólise celular, tornando os eritrócitos mais resistentes à hemólise. Van Den Berg
368 *et al.*, (1991) descobriram que os eritrócitos de coelhos alimentados com dieta rica em ácidos
369 graxos n-3 DHA e EPA apresentaram maior resistência à lise em solução salina hipotônica em
370 relação aos eritrócitos de coelhos controle com dieta normal, efeito esse associado à ação
371 antioxidante dos ácidos graxos DHA e EPA. Sendo sugestível que os ácidos graxos n-3
372 protegem os eritrócitos contra a hemólise. Portanto, os eicosanóides derivados do DHA e EPA
373 têm participação fundamental na manutenção da estrutura e função da membrana celular
374 (OKPALA *et al.*, 2011).

375 A respeito do perfil hemostático, a suplementação de ácidos graxos n-3 DHA e EPA
376 também tem forte associação com a redução da concentração plasmática de dímero-D, devido
377 aos seus potenciais efeitos já conhecidos (ação antioxidante, antiinflamatória e anti-
378 trombótica). Tal diminuição têm implicações no manejo clínico do paciente uma vez que, as
379 concentrações de dímero-D no plasma estão relacionadas com relatos de acidente vascular
380 encefálico (AVE) (ATAGA *et al.*, 2012; AWODA *et al.*, 2017).

381 Sobre o perfil hematológico, sugere-se que a suplementação com n-3 DHA e EPA, não
382 gera efeitos significativos no aumento da quantidade de eritrócitos (AWODA *et al.*, 2017).
383 Wandersee *et al.*, (2015), em estudo pré-clínico notaram que os níveis de hemoglobina e
384 reticulócitos em quantidade não aumentaram, contudo, apontaram uma diminuição nos
385 eritrócitos irreversivelmente falciformes. Avaliar o tempo de vida dos glóbulos vermelhos antes
386 e depois da suplementação de DHA pode ser um método mais sensível para detectar melhor a
387 sobrevivência de glóbulos vermelhos resultante da suplementação de DHA. É possível que seja
388 necessário um período de suplementação maior e/ou concentrações mais elevados de n-3 DHA
389 e EPA.

390 A princípio, o efeito da suplementação de n-3 DHA e EPA se associa fortemente com a
391 melhora da qualidade estrutural e funcional dos eritrócitos e consequente, melhor desempenho
392 celular (AWODA *et al.*, 2017).

393

394 ***-Maiores concentrações de DHA e EPA nas membranas eritrocitárias e reflexos na***
395 ***inflamação***

396 Os mecanismos que resultam na cronicidade da inflamação na DF ainda não são
397 totalmente descritos, mas, existem relatos sobre a composição anormal dos ácidos graxos nas

398 membranas dos eritrócitos, apresentando maior concentração de n-6, AA e LA e menor
399 concentração de n-3, DHA e EPA, que podem afetar os processos de adesão, agregação,
400 viscosidade sanguínea, deformabilidade eritrocitária, elasticidade da membrana celular e
401 resposta inflamatória (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020; MILLS; GALEY;
402 DIXON, 1993).

403 Os ácidos graxos n-3 são elementos estruturais e funcionais essenciais das células e
404 componentes subcelulares, estes são precursores de eicosanoides que atuam como reguladores-
405 chave da inflamação e função plaquetária. Em contraste com os eicosanóides derivados do n-6
406 AA, estes são antiinflamatórios, antiagregantes de plaquetas e vasodilatadores, além de uma
407 nova série de mediadores lipídicos (i.e. resolvinas, protectinas e maresinas) com potente efeito
408 antiinflamatório em neutrófilos e macrófagos, que são reguladores-chave da inflamação. Está
409 bem descrito que o aumento da concentração de ácido graxo n-3 DHA e EPA nas membranas
410 celulares muda o equilíbrio para maior produção de mediadores antiinflamatórios,
411 antitrombóticos e antiagregantes, competindo com o AA pelas enzimas ciclooxigenase e
412 lipooxigenase (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

413 Os vários efeitos dos ácidos graxos n-3 DHA e EPA envolvem diversos mecanismos,
414 especialmente integrados à membrana celular, ao citosol e ao núcleo. Alguns dos efeitos
415 sugerem envolver alterações na composição anormal dos ácidos graxos das membranas que
416 podem afetar a ordem da membrana, a formação de camadas lipídicas, os processos de
417 sinalização intracelular, a expressão gênica e a produção de mediadores antiinflamatórios
418 (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

419

420 ***-Menor ativação de biomarcadores pró-inflamatórios e diminuição da dor***

421 A instabilidade da HbS e sua capacidade de interagir com os lipídios da membrana dos
422 eritrócitos falciformes intactos induzem à descompartimentalização e deposição de ferro na
423 forma de hemicromo, heme livre e ferro livre associado ao componente da membrana de
424 eritrócitos. Logo, o ferro da membrana produz ROS e consequente oxidação lipídica,
425 inflamação e hemólise. As mudanças metabólicas que resultam em isquemia permitem
426 demasiado estresse oxidativo durante a reoxigenação com ativação de fatores inflamatórios
427 potentes, como o NFκB, seguido da produção de citocinas inflamatórias, aumento da ativação
428 de leucócitos e do endotélio vascular (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020).

429 A condição de inflamação crônica e hipercoagulação são características expressivas na
430 DF. O estado estacionário se dá quando os níveis de citocinas pró-inflamatórias, TNF-α, IL-6,

431 IL-1 β , proteínas de fase aguda, prostaglandina E2, sistema de coagulação ativado, endotélio e
432 leucocitose, com ativação celular, por exemplo, apresentam-se cronicamente aumentados
433 (DAAK; LOPEZ-TOLEDANO; HEENEY, 2020). Entretanto, o indivíduo mostra-se
434 assintomático.

435 Os mecanismos que os ácidos graxos n-3 DHA e EPA exercem em todos os seus efeitos
436 não estão inteiramente compreendidos. Entretanto, sugere-se a importância do gene NF κ B
437 (CALDER, 2013; FAHRMANN *et al.* 2013), como fator de transcrição essencial na regulação
438 positiva de citocinas pró-inflamatórias e genes de moléculas adesivas (ATAGA, 2009). A
439 inatividade do NF κ B associa-se à menor adesão leucocitária e fluxo sanguíneo microvascular
440 melhorado. Portanto, acredita-se que o efeito terapêutico observado poderia implicar
441 parcialmente na supressão da transcrição e expressão do gene NF κ B em pessoas com DF
442 (DAAK *et al.*, 2015).

443 A suplementação com ácido graxo n-3 com alta concentração de DHA na DF, está
444 associada: *a*) à regulação negativa da expressão do gene NF κ B em células mononucleares e
445 assim, melhora do estado hipercoagulável e, *b*) melhora do estado inflamatório crônico
446 (AWODA *et al.*, 2017; DAAK *et al.*, 2015; KALISH *et al.*, 2015).

447 Outra provável evidência é que, DHA/EPA podem inibir a oclusão dos vasos sanguíneos
448 na DF, diminuindo a expressão de moléculas de adesão nas membranas celulares e, assim, a
449 adesão intercelular. As interações adesivas entre eritrócitos, leucócitos, plaquetas e endotélio
450 vascular contribuem para a oclusão micro e macrovascular, que leva a lesão isquêmica do tecido
451 e infarto e logo, complicações da doença (BUCHANAN, G. R. E HOLTKAMP, 1983; DAAK
452 *et al.*, 2013b; TOMER *et al.*, 2001).

453 A selectina plaquetária (CD62P), molécula de adesão com papéis estratégicos na vaso-
454 oclusão que ocorre na DF, pode ser reduzida a partir do DHA e EPA. A CD62P é expressa não
455 apenas nas plaquetas sanguíneas, mas, também nas células endoteliais vasculares, assim, liga-
456 se ao seu ligante comum CD162 expresso nos leucócitos e, medeia a adesão das plaquetas aos
457 leucócitos. Portanto, a CD62P é importante na oclusão de vasos sanguíneos relacionada à DF
458 uma vez que, medeia a adesão dos três (03) tipos de células sanguíneas (i.e. eritrócitos,
459 leucócitos e plaquetas) e não apenas entre si, mas, também com o endotélio vascular facilita a
460 formação de agregados de células heterotípicas, que obstruem o lúmen dos vasos sanguíneos
461 (OKPALA *et al.*, 2011).

462 É aceitável que a ingestão diária de suplementos de DHA e EPA contribuem para a
463 expressão reduzida de CD62P, inibição da adesão intercelular, redução da gravidade e

464 frequência dos episódios vaso-oclusivos, anemia grave, transfusão sanguínea, tempo de
465 internação hospitalar e melhora na frequência escolar (AWODA *et al.*, 2017).

466

467 ***-Atividade reduzida de enzimas antioxidantes***

468 Pessoas com DF, mesmo em estado estacionário, apresentam níveis reduzidos das
469 vitaminas antioxidantes exógenas, A, C e E (AMER *et al.*, 2006; HASANATO, 2006; REN *et*
470 *al.*, 2008), e o status da vitamina E é inversamente relacionado com a peroxidação lipídica
471 (CHIU *et al.*, 1982; NATTA, CHEN, CHOW, 1990). Evidências apontam que indivíduos com
472 DF suplementados com DHA e EPA, em tempo de doze meses, exibem maior concentração
473 plasmática de vitamina E (DAAK *et al.*, 2013a).

474 Frente ao desequilíbrio no perfil antioxidante característico da DF, a atividade das
475 enzimas Cu/Zn-SOD e GPx-1 é regulada positivamente em resposta à produção de ROS e
476 nitrogênio (N) na fase de iniciação de uma reação de radical livre (BLACK *et al.* 2008;
477 SHARMA *et al.*, 2006). As reações de propagação que seguem paralelo a depleção dos
478 cofatores enzimáticos e dos antioxidantes não enzimáticos levam ao declínio da defesa
479 antioxidante. Tal resposta torna-se insuficiente frente às sucessivas reações oxidativas (ABD
480 HAMID *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2010).

481 Assim, a redução da Cu/Zn-SOD pode estar associada à diminuição do estresse
482 oxidativo motivado pelo efeito antioxidante sinérgico da vitamina E, e dos ácidos graxos n-3
483 (DAAK *et al.*, 2013a).

484

485 ***-Recomendações para estudos futuros***

486 Ficou evidenciada variação na periodicidade de acompanhamento dos indivíduos em
487 uso do n-3 DHA e EPA entre os estudos. Todavia, sugere-se que a partir de 12 meses de
488 suplementação os possíveis efeitos sobre as complicações crônicas são mais perceptíveis. Nota-
489 se importância no binômio, frequência/quantidade, em que, os efeitos mais evidentes sobre as
490 complicações, demandam da suplementação em tempo e dose adequada para refletir em
491 melhora na qualidade de vida do indivíduo com DF de forma mais efetiva.

492 Considerando as singularidades demográficas e socioambientais de cada país, além das
493 influências sobre os hábitos alimentares, faz-se importante a condução de estudo clínico a nível
494 nacional, a fim de descrever de forma mais precisa sobre os mecanismos de ação dos ácidos
495 graxos n-3 na população brasileira portadora de DF.

496 De modo geral, os estudos apresentaram em algum momento, informações
497 metodológicas insuficientes ou mesmo ausentes. Esse fato sugere possíveis incertezas nos
498 resultados, entretanto, tal observação não descaracteriza a seriedade e qualidade dos estudos
499 primários.

500 Diante do exposto, é possível sugerir que a suplementação com ácidos graxos n-3, DHA
501 e EPA na DF apresenta-se como opção terapêutica potencial segura e custo-efetiva.

502

503 ***-Forças e fraquezas da revisão sistemática qualitativa***

504 Para avaliação do risco de viés, utilizou-se a *Cochrane Risk of Bias* (Figura 2),
505 ferramenta disponibilizada pela Cocharane, e a avaliação da qualidade considerando o conjunto
506 das evidências foi realizada no sistema GRADE (Tabela 3), que caracterizou a qualidade da
507 evidência como alta e a força da recomendação como forte. Apesar dos estudos primários
508 apresentarem algumas fraquezas (Tabela 2), as estimativas de efeito da suplementação com n-
509 3 DHA e EPA superam os efeitos adversos associados à qualidade de vida das pessoas com DF.

510 O presente estudo tem como pontos fortes: 1) o aspecto social, uma vez que a
511 suplementação com n-3 para pessoas com DF melhora a qualidade de vida no que tange a menos
512 crises de dor, maior participação na escola e demais ambientes sociais e, a DF é considerada
513 um problema de saúde pública mundial, o que de longe demonstra a relevância estatística e
514 epidemiológica do tema; 2) aspecto de saúde e política pública, a suplementação com n-3
515 mostra-se benéfica e viável às pessoas com DF e ao SUS e 3) aspecto clínico: o presente estudo
516 reuniu evidências científicas acerca da melhora clínica e consequente, melhora da qualidade de
517 vida das pessoas com DF em uso do n-3, DHA e EPA.

518 Sobre os potenciais vieses e limitações da revisão sistemática qualitativa, considerando
519 o total de estudos primários e a heterogeneidade amostral entre estes, não houve a realização da
520 metáanálise para evitar a superestimação de associação.

521

522 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

523 Sobre o potencial terapêutico do n-3 DHA e EPA na DF, a análise dos resultados
524 encontrados apontam a qualidade da evidência como alta e a força da recomendação como forte.
525 Assim, sugere-se que a suplementação do n-3 DHA e EPA contribua para melhora do perfil
526 inflamatório, hemostático e oxidativo, características clínicas marcantes da DF que repercutem
527 diretamente no estado de qualidade de vida de tal público. Ainda, a suplementação mostra-se

528 custo-benefício viável, tanto para o serviço público de saúde quanto para a prática clínica
529 privada, seja esta uma terapia alternativa e/ou complementar.

530 Vale ressaltar que, os estudos sobre a suplementação com n-3 não sugerem efeitos
531 adversos significativos, os estudos já realizados foram em pessoas com DF nas fases infantil,
532 adolescente e adulta, apresentando-se segura. Para uma descrição mais minuciosa dos
533 mecanismos que envolvem a ação do n-3 na DF, mais estudos precisam ser conduzidos. Porém,
534 os efeitos do n-3 DHA e EPA com doenças em que a inflamação tem destaque principal estão
535 bem estabelecidos pela literatura científica e se relacionam em muito com o quadro
536 fisiopatológico da DF.

537

538 **Author Contributions**

539 **Ana Paula Azevêdo Macêdo e Mariane dos Santos Gonçalves:** Conceptualization,
540 Methodology, Validation, Investigation, design and perform the experiments. **Jamille da**
541 **Conceição Souza:** Conceptualization, Methodology, Validation, Investigation, design and
542 perform the experiments, Data curation, Writing-review & editing. **Cynara Gomes Barbosa:**
543 Formal analysis, review & editing. **Fábio David Couto:** Conceptualization, Formal analysis,
544 Writing-review & editing. **Ricardo David Couto:** Conceptualization, Data curation, Formal
545 analysis, Writing-review & editing, Supervision, Funding acquisition, Project administration,
546 Funding acquisition, Primary responsibility for the final content.

547

548 **Conflicts of interest**

549 All the authors declare no conflict of interest with regard to the described research, the
550 publication of the results, and financial issues.

551

552 **Acknowledgements**

553 This work was financially supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal
554 de Nível Superior (CAPES). Jamille da Conceição Souza (nº do processo: 88887.504356/2020-
555 00 e 88887.627316/2021-00) had fellowship financed by Fundação de Amparo à Pesquisa do
556 Estado da Bahia (FAPESB).

557

558 **REFERÊNCIAS**

559 ABD HAMID, N. A. *et al.*, Effect of vitamin e (Tri E®) on antioxidant enzymes and DNA
560 damage in rats following eight weeks exercise. **Nutrition Journal**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2011.

- 561 AMER, J. *et al.*, Red blood cells, platelets and polymorphonuclear neutrophils of patients
562 with sickle cell disease exhibit oxidative stress that can be ameliorated by antioxidants.
563 **British Journal of Haematology**, v. 132, n. 1, p. 108–113, 2006.
- 564 ATAGA, K. I. **Novel therapies in sickle cell disease. Hematology / the Education Program**
565 **of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education**
566 **Program**, n.1, p. 54-61, 2009.
- 567 ATAGA, K. I. *et al.*, Association of coagulation activation with clinical complications in
568 sickle cell disease. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, p. 29786, 2012.
- 569 AWODA, S. *et al.*, Coagulation profile of Sudanese children with homozygous sickle cell
570 disease and the effect of treatment with omega-3 fatty acid on the coagulation parameters.
571 **BMC Hematology**, v. 17, n. 1, p. 1-7, 2017.
- 572 BALSHEM, H. *et al.*, GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of**
573 **Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401–406, 2011.
- 574 BLACK, A. T. *et al.*, Increased oxidative stress and antioxidant expression in mouse
575 keratinocytes following exposure to paraquat. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.
576 231, n. 3, p. 384–392, 2008.
- 577 BUCHANAN, G. R. and HOLTKAMP, C. A. Evidence against enhanced platelet activity in
578 sickle cell anaemia. **British Journal of Hematology**, v. 54, n. 4, p. 595–603, 1983.
- 579 CALDER, P. C. **N-3 Fatty acids, inflammation and immunity: New mechanisms to**
580 **explain old actions**. Proceedings of the Nutrition Society. **Anais**. v. 72, n. 3, p. 326-336,
581 2013.
- 582 CHIU, D, *et al.*, Sickled Erythrocytes Accelerate Clotting In Vitro: An Effect of Abnormal
583 Membrane Lipid In Asymmetry. **International Journal for Vitamin and Nutrition**
584 **Research**, v. 58, n. 2, p. 398–401, 1981.
- 585 CHIU, D. *et al.*, Peroxidation, vitamin e, and sickle-cell anemia. **Annals of the New York**
586 **Academy of Sciences**, v. 393, n. 1, p. 323–335, 1982.
- 587 DAAK, A. A. *et al.*, Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid supplementation does not
588 exacerbate oxidative stress or intravascular haemolysis in homozygous sickle cell patients.
589 **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 89, n. 5, p. 305-311, 2013b.
- 590 DAAK, A. A. *et al.*, Effect of omega-3 (n-3) fatty acid supplementation in patients with sickle
591 cell anemia: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of**
592 **Clinical Nutrition**, v. 97, n. 1, p. 37-44, 2013a.
- 593 DAAK, A. A. *et al.*, Omega 3 (n-3) fatty acids down-regulate nuclear factor-kappa B (NF-κB)
594 gene and blood cell adhesion molecule expression in patients with homozygous sickle cell
595 disease. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 55, n. 1. p. 48-55, 2015.
- 596 DAAK, A. A.; LOPEZ-TOLEDANO, M. A.; HEENEY, M. M. Biochemical and therapeutic
597 effects of Omega-3 fatty acids in sickle cell disease. **Complementary Therapies in**

- 598 **Medicine**, v. 52, p. 102482, 2020.
- 599 DAS, S. K.; NAIR, R. C. Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, Catalase and Lipid
600 Peroxidation of Normal and Sickled Erythrocytes. **British Journal of Haematology**, v. 44, n.
601 1, p. 87–92, 1980.
- 602 DE CARVALHO, C.; CARAMUJO, M. The Various Roles of Fatty Acids. **Molecules**, v. 23,
603 n. 10, p. 2583, 2018.
- 604 DELESDERRIER, E. *et al.*, Antioxidant nutrients and hemolysis in sickle cell disease.
605 **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 381–390, 2020.
- 606 FAHRMANN, J. F. *et al.*, Inhibition of nuclear factor kappa B activation in early-stage
607 chronic lymphocytic leukemia by omega-3 fatty acids. **Cancer Investigation**, v. 31, n. 1, p.
608 24–38, 2013.
- 609 FALAVIGNA, M. **Qualidade da evidência em Ensaios Clínicos I: Cochrane Risk of Bias**
610 **Tool**, 2017. Disponível em: <https://www.htanalyze.com/blog/cochrane_rob/>. Acesso em:
611 30 jul. 2021.
- 612 GOMES, I. L. *et al.*, Doença Falciforme: saberes e práticas do cuidado integral na Rede de
613 Atenção à Saúde. **Editora da Universidade Estadual do Ceará - EdUECE**, ISBN: 978-85-
614 7826-714-8, p. 398, 2019.
- 615 HASANATO, R. M. W. Zinc and antioxidant vitamin deficiency in patients with severe
616 sickle cell anemia. **Annals of Saudi Medicine**, v. 26, n. 1, p. 17–21, 2006.
- 617 KALISH, B. T. *et al.*, Dietary ω -3 fatty acids protect against vasculopathy in a transgenic
618 mouse model of sickle cell disease. **Haematologica**, v. 100, n. 7, p. 870–880, 2015.
- 619 KATO, G. J. *et al.*, Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1–22,
620 2018.
- 621 MARTIN, C. A. *et al.*, Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e
622 ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 6, p. 761–770, 2006.
- 623 MILLS, D. E.; GALEY, W. R.; DIXON, H. Effects of dietary fatty-acid supplementation on
624 fatty-acid composition and deformability of young and old erythrocytes. **BBA -**
625 **Biomembranes**, v. 1149, n. 2, p. 313–318, 1993.
- 626 MUKHERJEE, P. K. *et al.*, Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene
627 protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. **Proceedings of the**
628 **National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 22, p. 8491–
629 8496, 2004.
- 630 MUSKIET, F. A. J. *et al.*, Supplementation of patients with homozygous sickle cell disease
631 with zinc, α -tocopherol, vitamin C, soybean oil, and fish oil. **American Journal of Clinical**
632 **Nutrition**, v. 54, n. 4, p. 736–744, 1991.
- 633 NATTA, C.; CHEN, L. C.; CHOW, C. K. Selenium and glutathione peroxidase levels in

- 634 sickle cell anemia. **Acta Haematologica**, v. 83, n. 3, p. 130–132, 1990.
- 635 NISHIYAMA, A. *et al.*, Arachidonic acid-containing phosphatidylcholine inhibits
636 lymphocyte proliferation and decreases interleukin-2 and interferon- γ production from
637 concanavalin A-stimulated rat lymphocytes. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular
638 and Cell Biology of Lipids**, v. 1487, n. 1, p. 50–60, 2000.
- 639 OKPALA, I. *et al.*, Pilot study of omega-3 fatty acid supplements in sickle cell disease.
640 **APMIS**, v. 119, n. 7, p. 442–448, 2011.
- 641 REN, H. *et al.*, Patients with sickle cell disease have reduced blood antioxidant protection.
642 **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 78, n. 3, p. 139–147, 2008.
- 643 SETTY, B. N. Y. *et al.*, Relationship of Omega-3 fatty acids DHA and EPA with the
644 inflammatory biomarker hs-CRP in children with sickle cell anemia. **Prostaglandins
645 Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 146, p. 11–18, 2019.
- 646 SHAMSEER, L. *et al.*, Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis
647 protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. **BMJ (Online)**, v. 349, p. 1–25,
648 2015.
- 649 SHARMA, S. *et al.*, Induction of antioxidant gene expression in a mouse model of ischemic
650 cardiomyopathy is dependent on reactive oxygen species. **Free Radical Biology and
651 Medicine**, v. 40, n. 12, p. 2223–2231, 2006.
- 652 SHIVAPPA, N. Diet and Chronic Diseases: Is There a Mediating Effect of Inflammation?
653 **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1639, 2019.
- 654 SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLÍNICA MÉDICA. **A importância em manter boa
655 proporção entre ômega 6 e ômega 3**. Disponível em:
656 <