

Suplementação de ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega: overview de revisões sistemáticas Cochrane

Osmar Clayton Person^I, Beatriz Dib Gaiarim^{II}, Marina Simões Fávaro^{III}, Cintia Leci Rodrigues^{IV}, Maria Eduarda dos Santos Puga^V, Álvaro Nagib Atallah^{VI}

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: A suplementação de ácidos graxos do tipo ômega tem sido recomendada para o tratamento e a prevenção de muitas doenças, constituindo um mercado de alta rentabilidade, veiculado sobretudo pela internet. Entretanto, há carência de informações científicas disponíveis sobre o benefício dessa suplementação para o organismo humano. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de ácidos graxos do tipo ômega para tratamento e prevenção de doenças. **Métodos:** Trata-se de **overview** de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2023), sendo utilizado o descritor "FATTY-ACIDS". Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica, a redução dos sintomas ou a prevenção da doença. **Resultados:** Vinte e cinco estudos foram incluídos, totalizando 220.619 participantes. Há evidência moderada de que a suplementação de ômega 3 reduz levemente o risco de mortalidade por doença coronariana e arritmia cardíaca, bem como níveis séricos de triglicérides. Como adjuvante, pode reduzir sintomas de depressão no transtorno bipolar (baixa evidência) e reduzir o risco

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Médica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0009-0008-6249-6669>

^VMédica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

^{VI}<https://orcid.org/0000-0001-8399-6429>

^{VII}Mestre em Ciências da Saúde. Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo (SP), Brasil.

^{VIII}<https://orcid.org/0000-0001-8064-2203>

^{IX}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

^X<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{XI}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

^{XII}<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Gaiarim BD: extração de dados; Fávaro MS: extração de dados; Rodrigues CL: montagem de tabelas e redação; Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica; Atallah NA: revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil

R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001

E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 28 de setembro de 2023. Última modificação: 28 de setembro de 2023. Aceite: 4 de outubro de 2023.

de prematuridade na gestação (alta qualidade da evidência). **Discussão:** Com exceções (citadas em “resultados”), nenhuma outra intervenção mostrou efetividade com evidência de boa qualidade. Há heterogeneidade substancial e limitações metodológicas na maioria dos estudos. Os achados têm evidência limitada. **Conclusão:** Não há suporte com bom nível de evidência atualmente para a maioria das intervenções com suplementação de ácidos graxos ômega, sendo recomendada a realização de estudos prospectivos para melhor robustez dos achados desses estudos.

Termos DeCS: Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, ácidos graxos, ensaio clínico, revisão sistemática

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Ômega-3, prevenção, gordura

CONTEXTUALIZAÇÃO

A manutenção das funções do nosso organismo depende de uma alimentação saudável. Alguns fatores dietéticos têm propriedades fundamentais nesse processo e os ácidos graxos constituem um exemplo de macronutriente de relevância nos processos biológicos. O impacto dos ácidos graxos poli-insaturados no sistema imunológico é investigado há décadas, com foco especial nos do tipo ômega-3, ácido α -linolênico, ácido eicosapentaenoico e ácido docosaexaenoico. O ácido α -linolênico é encontrado em nozes e sementes, enquanto o ácido eicosapentaenoico e o ácido docosaexaenoico são os principais componentes do óleo de peixe.¹

Os ácidos graxos ômega-3, são um grupo heterogêneo de ácidos graxos com uma ligação dupla entre o terceiro e o quarto átomos de carbono da extremidade metila (do ω -1 átomo de carbono). Em geral, distinguimos entre eles ácidos graxos monoinsaturados, com uma ligação dupla na cadeia de carbono, e ácidos graxos poli-insaturados (conhecidos como PUFA), com mais de uma ligação dupla na cadeia de carbono. Os ácidos graxos conjugados são um subconjunto dos PUFA com pelo menos um par de ligações duplas conjugadas, ou seja, as ligações duplas não são separadas por pontes de metileno, mas por uma ligação simples.²

O grupo mais importante de ácidos graxos para os seres humanos relaciona-se aos ácidos graxos essenciais, que são necessários para manter a homeostase. Esses ácidos graxos não podem ser sintetizados suficientemente pelo organismo e devem ser obtidos a partir dos alimentos. A importância dos ácidos graxos na dieta animal foi primeiramente discutida por Osborne e Mendel, em 1920. Em 1929, Burr e Burr provaram em seus experimentos em ratos a natureza “essencial” de alguns ácidos graxos.³

Entre 2003 e 2008, a população americana consumiu, com alimentos, em média 0,17 g/dia de ácidos graxos ômega-3, quantidade inferior à recomendada (0,5 g/dia). A fonte mais importante de ácidos ômega-3 foram os produtos com cereais e, principalmente os peixes, sendo a participação dos ácidos graxos ômega-3 na dieta mais afetada pelo consumo de peixes. Os frutos do mar contêm muitos ácidos ômega-3,

mas o seu consumo frequente expõe o corpo humano ao efeito neurotóxico do metilmercúrio, que é especialmente prejudicial para o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto. Dessa forma, é aconselhável procurar outras fontes desses ácidos graxos para incluí-los em uma alimentação balanceada.⁴

O consumo de ácidos graxos do tipo ômega tornou-se febre na internet, havendo um “sem número” de sites vendendo os produtos que contém ômega com a promessa de cura de muitas doenças e prevenção de tantas outras. Entretanto, a carência de informações com embasamento científico para a população nesses processos comerciais, motivou-nos à realização deste estudo, na busca das melhores evidências disponíveis na literatura.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, referentes à efetividade da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega para o tratamento e a prevenção de doenças.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Crítérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos com intervenções terapêuticas primárias em humanos, envolvendo os ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções terapêuticas com suplementação de ácidos graxos do tipo ômega. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica, redução de sintomas ou prevenção da doença e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 11 de julho de 2023 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o descritor “Fatty acids”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95%IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou, em julho de 2023, um total de 78 citações na Cochrane Library. Dessas, 25

Tabela 1. Estratégia de busca

	Bases e estratégia	Resultados
#1	MeSH descriptor: [FATTY-ACIDS]	this term only 78
ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [FATTY-ACIDS]	this term only 78

Date Run: 07/11/2023 18:38:05

revisões sistemáticas atenderam aos critérios de inclusão deste estudo. Todos os 25 estudos incluídos totalizam 220.619 participantes.

As características desses estudos incluídos foram sumariadas e apresentadas na **Tabela 2**.⁵⁻²⁹

DISCUSSÃO

A suplementação de ácidos graxos do tipo ômega tem sido amplamente preconizada por veículos da internet, mas sem elucidar a efetividade para tratamento e prevenção de doenças. A Cochrane realizou muitas revisões sistemáticas buscando evidências de efetividade da suplementação desses ácidos graxos. Foram avaliados 220.619 indivíduos em 25 revisões sistemáticas, cujos resultados são bastante interessantes.

Montgomery et al.⁵ avaliaram a eficácia dos ácidos graxos ômega-3 para melhorar as principais características do transtorno de espectro autista (TEA), por exemplo, interação social, comunicação e estereotipias. Foram avaliados 2 estudos (n = 37), cujo controle foi placebo. Não houve evidência de melhora dos sinais de TEA para interação social (DM = 0,82, 95%CI = -2,84 a 4,48, I² = 0%), comunicação (DM = 0,62, 95%CI = -0,89 a 2,14, I² = 0%), estereotipia (DM = 0,77, 95%CI = -0,69 a 2,22, I² = 8%) e hiperatividade (DM = 3,46, 95%CI = -0,79 a 7,70, I² = 0%).

Montgomery et al.⁶ avaliaram 5 estudos (n = 75), na busca de eficácia dos ácidos graxos ômega-3 como monoterapia ou como tratamento adjuvante para o transtorno bipolar. Os resultados de mostraram efeitos positivos do ômega-3 como tratamento adjuvante para sintomas depressivos (MD = -3,93, 95%IC = -7,00 a -0,86), mas não maníacos, no transtorno bipolar. O nível de evidência é bastante limitado.

A relação entre a ingestão de gorduras ômega-3 e o risco de mortalidade para todas as causas, eventos cardiovasculares, adiposidade e lipídios foi avaliada por Abdelhamid et al.⁷ Os autores avaliaram 86 eletrocardiogramas (ECRs) que incluíram 162.796 participantes. Evidências moderadas e de baixa certeza sugerem que a suplementação de ômega pode reduzir levemente o risco de mortalidade e eventos por doença cardíaca coronariana (RR = 0,91, 95%CI = 0,85 a 0,97; n = 134.116) e pode reduzir os triglicerídeos séricos. Não houve diferença considerando a mortalidade para todas as causas (RR = 1,01, 95%CI = 0,84 a 1,20; n = 19.327). O risco de arritmia provavelmente é reduzido (RR = 0,73, 95%CI = 0,55 a 0,97; n = 4.912).

Alvarez Campano et al.⁸ avaliaram 3.339 indivíduos objetivando elucidar os benefícios dos ácidos graxos do tipo ômega no acidente vascular cerebral (AVC). Entretanto, nenhum benefício foi encontrado para controle ou prevenção do AVC.

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
James S, Montgomery P, Williams K (2011) ⁵	n = 37	Avaliar a eficácia dos ácidos graxos ômega-3 para as principais características do TEA (interação social, comunicação e estereotípias) e sintomas associados.	2 estudos (n = 37) – crianças diagnosticadas com TEA que foram randomizadas em grupos que receberam suplementação de ácidos graxos ômega-3 ou placebo. 6 ensaios porque eram ensaios controlados não randomizados que não continham um grupo de controle, ou o grupo de controle não recebeu placebo. No geral, não houve evidência de que os suplementos de ômega-3 tivessem efeito na interação social (diferença média (MD) 0,82, intervalo de confiança (CI) de 95% -2,84 a 4,48, $I^2 = 0\%$), comunicação (MD 0,62, 95%CI -0,89 a 2,14, $I^2 = 0\%$), estereotípias (MD 0,77, 95%CI -0,69 a 2,22, $I^2 = 8\%$) ou hiperatividade (MD 3,46, 95%CI -0,79 a 7,70, $I^2 = 0\%$).	Não há evidências de alta qualidade de que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 seja eficaz para melhorar os sintomas centrais e associados do TEA. Dada a escassez de estudos rigorosos nesta área, há uma necessidade de grandes ensaios clínicos randomizados bem conduzidos e que examinem indivíduos com TEA de alto e baixo funcionamento e que tenham períodos de acompanhamento mais longos.
Montgomery P, Richardson AJ (2008) ⁶	n = 75	Avaliar a eficácia dos ácidos graxos ômega-3 como monoterapia ou como tratamento adjuvante para o transtorno bipolar.	5 estudos preencheram os critérios de inclusão para a revisão, no entanto, a qualidade metodológica foi altamente variável. Apenas um estudo, envolvendo 75 participantes forneceu dados para análise e mostrou um benefício do tratamento ativo sobre o controle dos níveis de sintomas de depressão (MD -3,93, 95% CI -7,00 a -0,86) e escores de impressão clínica global (MD -0,75, 95%CI -1,33 a -0,17), mas não para mania (MD -2,81, 95%CI -7,68 a 1,90). Nenhum efeito adverso grave foi relatado nos cinco estudos.	Os resultados de um estudo mostraram efeitos positivos do ômega-3 como tratamento adjuvante para sintomas depressivos, mas não maníacos, no transtorno bipolar. Esses achados devem ser considerados com cautela devido aos dados limitados disponíveis. Há uma necessidade aguda de ensaios clínicos randomizados bem desenhados e executados neste campo.
Abdelhamid AS, et al. (2020) ⁷	n = 162.796	Avaliar os efeitos do aumento da ingestão de gorduras ômega-3 à base de peixe e vegetais para todas as causas de mortalidade, eventos cardiovasculares, adiposidade e lipídios.	86 ECRs (n = 162.796). 28 ECRs apresentavam baixo risco de viés. Os estudos duraram de 12 a 88 meses e incluíram adultos com risco cardiovascular variado, principalmente em países de alta renda. A maioria dos estudos avaliou a suplementação de LCn3 com cápsulas, mas alguns usaram alimentos enriquecidos ou ricos em LCn3 ou ALA ou conselhos dietéticos em comparação com placebo ou dieta usual. As doses de LCn3 variaram de 0,5 g por dia a mais de 5 g por dia (19 RCTs deram pelo menos 3 g de LCn3 diariamente). Metanálises e análises de sensibilidade sugeriram pouco ou nenhum efeito do aumento de LCn3 na mortalidade por todas as causas (RR 0,97, IC de 95% 0,93 a 1,01; 143.693 participantes; 11.297 mortes em 45 RCTs), mortalidade cardiovascular (RR 0,92, 95%CI 0,86 a 0,99; 117.837 participantes; 5.658 mortes em 29 RCTs), eventos cardiovasculares (RR 0,96, 95%CI 0,92 a 1,01; 140.482 participantes; 17.619 pessoas experimentaram eventos em 43 ECRs), acidente vascular cerebral (RR 1,02, 95%CI 0,94 a 1,12; 138.888 participantes; 2.850 AVCs em 31 ECRs) ou arritmia (RR 0,99, 95%CI 0,92 a 1,06; 77.990 participantes; 4.586 pessoas apresentaram arritmia em 30 RCTs). O aumento de LCn3 pode reduzir ligeiramente a mortalidade por doença cardíaca coronária (número necessário para tratar para um resultado benéfico adicional (NNTB) 334, RR 0,90, IC 95% 0,81 a 1,00; 127.378 participantes; 3.598 mortes por doença cardíaca coronária em 24 RCTs) e eventos de doença cardíaca coronária (NNTB 167, RR 0,91, 95%CI 0,85 a 0,97; 134.116 participantes; 8.791 pessoas experimentaram eventos de doença cardíaca coronária em 32 RCTs). No geral, os efeitos não diferiram por duração do estudo ou dose de LCn3 em subgrupos pré-planejados ou meta-regressão. Há pouca evidência de efeitos de comer peixe. O aumento da ingestão de ALA provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas (RR 1,01, IC 95% 0,84 a 1,20; 19.327 participantes; 459 mortes em 5 RCTs), mortalidade cardiovascular (RR 0,96, 95%CI 0,74 para 1,25; 18.619 participantes; 219 mortes cardiovasculares em 4), mortalidade por doença coronariana (RR 0,95, 95%CI 0,72 a 1,26; 18.353 participantes; 193 mortes por doença coronariana em 3 RCTs) e eventos de doença coronariana (RR 1,00, 95%CI 0,82 a 1,22; 19.061 participantes; 397 eventos de doença coronariana em 4 RCTs). No entanto, o ALA aumentado pode reduzir ligeiramente o risco de eventos de doença cardiovascular (NNTB 500, RR 0,95, 95%CI 0,83 a 1,07; mas RR 0,91, 95%CI 0,79 a 1,04 em RCTs com baixo risco resumido de viés; 19.327 participantes; 884 doenças cardiovasculares eventos de doença em 5 RCTs) e provavelmente reduz ligeiramente o risco de arritmia (NNTB 91, RR 0,73, 95%CI 0,55 a 0,97; 4912 participantes; 173 eventos em 2 RCTs). Os efeitos sobre o AVC não são claros. O aumento de LCn3 e ALA teve pouco ou nenhum efeito sobre eventos adversos graves, adiposidade, lipídios e pressão arterial, exceto o aumento de LCn3 reduziu os triglicédeos em cerca de 15% de forma dependente da dose.	Há evidências moderadas e de baixa certeza sugerem que o aumento de LCn3 reduz levemente o risco de mortalidade e eventos por doença cardíaca coronariana e reduz os triglicédeos séricos (evidências principalmente de ensaios de suplementos). Houve leve redução do risco de eventos cardiovasculares e arritmias.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Alvarez Campano CG, et al. (2022) ⁸	n = 3.339	Avaliar os efeitos da administração de n-3 PUFA's de origem marinha nos resultados funcionais e dependência em pessoas com AVC.	30 ECRs; nove deles forneceram dados de resultados (n = 3.339s). Apenas um estudo incluiu participantes na fase aguda do AVC (hemorrágico). As doses de n-3 PUFA's de origem marinha variaram de 400 mg/dia a 3300 mg/dia. O risco de viés foi geralmente baixo ou pouco claro na maioria dos estudos, com maior risco de viés em estudos menores. Avaliamos os resultados separadamente para estudos de acompanhamento curtos (até três meses) e mais longos (mais de três meses). Acompanhamento curto (até três meses) - O resultado funcional foi relatado em apenas um estudo piloto como resultado clínico ruim avaliado com o GOSE (razão de risco (RR) 0,78, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,36 a 1,68, P = 0,52; 40 participantes; evidência de qualidade muito baixa). O humor (avaliado com o GHQ-30, pontuação mais baixa melhor) foi relatado por apenas um estudo e favoreceu o controle (diferença média (MD) 1,41, 95%CI 0,07 a 2,75, P = 0,04; 102 participantes; evidência de baixa qualidade). Não encontramos evidências de um efeito da intervenção para o restante dos desfechos secundários: morte relacionada à doença vascular (dois estudos, não agrupados devido a diferenças na população, RR 0,33, 95%CI 0,01 a 8,00, P = 0,50 e RR 0,33, 95%CI 0,01 a 7,72, P = 0,49; 142 participantes; evidência de baixa qualidade); eventos recorrentes (RR 0,41, 95%CI 0,02 a 8,84, P = 0,57; 18 participantes; evidência de qualidade muito baixa); incidência de outro tipo de AVC (dois estudos, não agrupados devido a diferentes tipos de AVC índice, RR 6,11, 95%CI 0,33 a 111,71, P = 0,22 e RR 0,63, 95%CI 0,25 a 1,58, P = 0,32; 58 participantes; evidência de qualidade muito baixa); e qualidade de vida (componente físico, MD -2,31, 95%CI -4,81 a 0,19, P = 0,07, e componente mental, MD -2,16, 95%CI -5,91 a 1,59, P = 0,26; 1 estudo; 102 participantes; evidências de baixa qualidade). Os eventos adversos foram relatados por dois estudos (57 participantes; evidência de qualidade muito baixa), um estudo relatando hemorragia extracraniana (RR 0,25, 95%CI 0,04 a 1,73, P = 0,16) e o outro relatando complicações hemorrágicas (RR 0,32, 95%CI 0,01 a 7,35, P = 0,47). Seguimento mais longo (mais de três meses) Um pequeno estudo avaliou o resultado funcional com o Índice de Barthel para atividades da vida diária (MD 7,09, 95%CI -5,16 a 19,34, P = 0,26) e o Rivermead Mobility Index para mobilidade (MD 1,30, 95%CI -1,31 a 3,91, P = 0,33) (52 participantes; evidência de qualidade muito baixa). Realizamos metanálise para morte relacionada a doenças vasculares (RR 1,02, 95%CI 0,78 a 1,35, P = 0,86; 5 estudos; 2.237 participantes; evidência de baixa qualidade) e eventos recorrentes fatais (RR 0,69, 95%CI 0,31 a 1,55, P = 0,37; 3 estudos; 1819 participantes; evidência de baixa qualidade). Não houve evidências de efeito da intervenção no humor (MD 1,00, 95%CI -2,07 a 4,07, P = 0,61; 1 estudo; 14 participantes; evidência de baixa qualidade). A incidência de outro tipo de AVC e a qualidade de vida não foram relatadas. Os eventos adversos (todos combinados) foram relatados por apenas um estudo (RR 0,94, 95%CI 0,56 a 1,58, P = 0,82; 1455 participantes; evidência de baixa qualidade).	Há incerteza sobre o efeito da terapia com n-3 PUFA's de origem marinha nos resultados funcionais e na dependência após o AVC, pois não há evidências suficientes de alta qualidade. ECRs melhor desenhados são necessários, especificamente no AVC agudo, para determinar a eficácia e segurança da intervenção. Os estudos que avaliaram o resultado funcional podem considerar o início da intervenção o mais cedo possível após o evento, bem como o uso de medidas padronizadas e clinicamente relevantes para os resultados funcionais, como a Escala de Rankin modificada. As doses ótimas ainda precisam ser determinadas; as formas de entrega (tipo de carreadores lipídicos) e o modo de administração (ingestão ou injeção) também precisam de consideração adicional.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Appleton KM, et al. (2021) ⁹	n = 1.924	Avaliar os efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 versus um comparador (por exemplo, placebo, tratamento antidepressivo, tratamento padrão, nenhum controle em lista de espera) para transtorno depressivo maior (TDM) em adultos.	35 estudos relevantes: 34 estudos envolvendo um total de 1.924 participantes investigaram o impacto da suplementação de n-3PUFA em comparação com placebo, e um estudo envolvendo 40 participantes investigou o impacto da suplementação de n-3PUFA em comparação com o tratamento antidepressivo.	Não há evidências suficientes de alta qualidade para determinar os efeitos dos n-3PUFAs como tratamento para o TDM. AS análises primárias podem sugerir um efeito pequeno a modesto e não clinicamente benéfico dos n-3PUFAs na sintomatologia depressiva em comparação com o placebo; no entanto, a estimativa é imprecisa e consideramos a certeza da evidência na qual este resultado se baseia como baixa a muito baixa. Os efeitos dos n-3PUFAs em comparação com os antidepressivos são muito imprecisos e incertos. São necessárias evidências mais completas para os potenciais efeitos positivos e negativos dos n-3PUFAs para o TDM.
			Para a comparação com placebo, a suplementação de n-3PUFA resultou em um benefício pequeno a modesto para sintomatologia depressiva, em comparação com placebo: diferença média padronizada (SMD) (modelo de efeitos aleatórios) -0,40 (intervalo de confiança (IC) de 95% -0,64 a -0,16; 33 estudos, 1.848 participantes; evidência de qualidade muito baixa), mas é improvável que esse efeito seja clinicamente significativo. Um SMD de 0,40 representa uma diferença entre os grupos nas pontuações no HDRS (17 itens) de aproximadamente 2,5 pontos (95% CI 1,0 a 4,0), onde a pontuação mínima de mudança clinicamente importante nesta escala é de 3,0 pontos. Os intervalos de confiança incluem um possível efeito clinicamente importante e um possível efeito insignificante, e há considerável heterogeneidade entre os estudos. Análises de sensibilidade, inspeção de gráfico de funil e comparação de nossos resultados com os de grandes estudos bem conduzidos também sugerem que essa estimativa de efeito pode ser enviesada em direção a um achado positivo para n-3PUFAs. Embora o número de indivíduos com eventos adversos tenha sido semelhante nos grupos de intervenção e placebo (odds ratio (OR) 1,27, IC 95% 0,99 a 1,64; 24 estudos, 1.503 participantes; evidência de qualidade muito baixa), os intervalos de confiança incluem uma pequena diminuição a um aumento modesto em eventos adversos com n-3PUFAs. Não houve evidência de diferença entre os grupos n-3PUFA e placebo nas taxas de remissão (OR 1,13, 95%CI 0,74 a 1,72; 8 estudos, 609 participantes, evidência de baixa qualidade), taxas de resposta (OR 1,20, 95%CI 0,80 para 1,79; 17 estudos, 794 participantes; evidência de baixa qualidade), qualidade de vida (SMD -0,38 (95%CI -0,82 a 0,06), 12 estudos, 476 participantes, evidência de qualidade muito baixa) ou não conclusão do estudo (OR 0,92, 95%CI 0,70 a 1,22; 29 estudos, 1777 participantes, evidência de qualidade muito baixa). A evidência em que esses resultados se baseiam também foi muito limitada, altamente heterogênea e potencialmente tendenciosa. Apenas um estudo, envolvendo 40 participantes, estava disponível para a comparação de antidepressivos. Este estudo não encontrou diferenças entre o tratamento com n-3PUFAs e o tratamento com antidepressivos na sintomatologia depressiva (diferença média (MD) -0,70, 95%CI -5,88 a 4,48), taxas de resposta ao tratamento (OR 1,23, 95%CI 0,35 a 4,31) ou não conclusão do estudo (OR 1,00, 95%CI 0,21 a 4,71). Os intervalos de confiança são, no entanto, muito amplos em todas as análises e não descartam efeitos benéficos ou prejudiciais importantes dos n-3PUFAs em comparação com os antidepressivos. Os eventos adversos não foram relatados de maneira adequada para análise, e as taxas de remissão da depressão e qualidade de vida não foram relatadas.	

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Tan ML, et al. (2016) ¹⁰	n = 116	Avaliar os efeitos nos resultados de aprendizagem da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) para crianças com distúrbios específicos de aprendizagem. Determinar se os efeitos adversos da suplementação de PUFAs são relatados nessas crianças.	2 pequenos estudos envolvendo 116 crianças, principalmente meninos entre 10 e 18 anos de idade, preencheram os critérios de inclusão. Um estudo foi realizado em ambiente escolar e o outro em clínica especializada. Ambos os estudos usaram três meses de uma combinação de suplementos de ômega-3 e ômega-6 como intervenção em comparação com placebo. Embora ambos os estudos tenham geralmente baixo risco de viés, julgamos o risco de viés de relato como pouco claro em um estudo e alto no outro estudo. Além disso, um dos estudos foi financiado pela indústria e relatou o envolvimento ativo da empresa no estudo. Nenhum dos estudos relatou dados sobre os resultados primários das pontuações de leitura, escrita, ortografia e matemática, conforme avaliado por testes padronizados. Evidências de baixa qualidade indicam que a suplementação de PUFAs não aumentou o risco de distúrbios gastrointestinais (razão de risco 1,43, intervalo de confiança de 95% 0,25 a 8,15; dois estudos, 116 crianças). Os investigadores não relataram outros efeitos adversos. Ambos os estudos relataram resultados comportamentais relacionados ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Não foi possível combinar os resultados em uma meta-análise porque um estudo relatou resultados como um resultado contínuo e o outro como um resultado dicotômico. Nenhum outro desfecho secundário foi relatado. Excluímos um estudo porque usou uma co-intervenção (carnosina) e cinco outros estudos porque não forneceram um diagnóstico robusto de um distúrbio de aprendizagem específico. Identificamos um estudo em andamento e encontramos três estudos aguardando classificação.	As evidências são insuficientes para permitir quaisquer conclusões sobre o efeito dos PUFAs nas habilidades de aprendizagem de crianças com distúrbios específicos de aprendizagem. São necessários RCTs bem desenhados com populações claramente definidas de crianças com distúrbios de aprendizagem específicos que foram diagnosticados por critérios diagnósticos padronizados.
Burckhardt M, et al. (2016) ¹¹	n = 632	Avaliar a eficácia e segurança da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFA) para o tratamento de pessoas com demência.	Incluímos três ensaios randomizados comparáveis, controlados por placebo, investigando suplementos de PUFA ômega-3 em 632 participantes com DA leve a moderada durante seis, 12 e 18 meses. Não encontramos estudos investigando outros tipos de demência. Todos os ensaios eram de alta qualidade metodológica. A qualidade geral da evidência para a maioria dos resultados foi alta. Não houve evidência de benefício dos PUFAs ômega-3 na função cognitiva quando medido em seis meses com a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - subescala cognitiva (diferença média padronizada (SMD) -0,02, intervalo de confiança (CI) de 95% -0,19 a 0,15; 566 participantes; 3 estudos; evidência de alta qualidade) ou Mini-Exame do Estado Mental (diferença média (MD) 0,18, 95%CI -1,05 a 1,41; 202 participantes; 2 estudos; evidência de alta qualidade) ou nas atividades da vida diária (SMD -0,02, 95%CI -0,19 a 0,16; 544 participantes; 2 estudos; evidência de alta qualidade). Também não houve efeito em seis meses de tratamento na gravidade da demência medida com a Avaliação Clínica de Demência - Soma das Caixas (MD -0,00, 95%CI -0,58 a 0,57; 542 participantes; 2 estudos; evidência de alta qualidade) ou na qualidade de vida medido com a escala de qualidade de vida da doença de Alzheimer (MD -0,10, 95%CI -1,28 a 1,08; 322 participantes; 1 estudo; evidência de alta qualidade). Não houve diferença em seis meses na saúde mental medida com a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MD -0,10, 95%CI -0,74 a 0,54; 178 participantes; 1 estudo; alta qualidade de evidência) ou o Inventário Neuropsiquiátrico (SMD 0,10, 95%CI -0,07 a 0,27; 543 participantes; 2 estudos; evidência de alta qualidade). Um estudo muito pequeno mostrou um benefício para PUFAs ômega-3 em atividades instrumentais da vida diária após 12 meses de tratamento (MD -3,50, 95%CI -4,30 a -2,70; 22 participantes; evidência de qualidade moderada). Os estudos incluídos não mediram a função cognitiva específica. Os estudos não relataram bem os eventos adversos. Dois estudos afirmaram que todos os eventos adversos foram leves e que não diferiram na frequência geral entre os grupos de PUFA ômega-3 e placebo. Os dados de um estudo não mostraram diferença entre os grupos na frequência de qualquer evento adverso (razão de risco (RR) 1,02, 95%CI 0,95 a 1,10; 402 participantes; 1 estudo; evidência de qualidade moderada) ou qualquer evento adverso grave (RR 1,05, 95%CI 0,78 a 1,41; 402 participantes; 1 estudo; evidência de alta qualidade) aos 18 meses de tratamento.	Não há evidências convincentes da eficácia dos suplementos de PUFA ômega-3 no tratamento da DA leve a moderada. Este resultado foi consistente para todos os desfechos relevantes para pessoas com demência. Os efeitos adversos dos PUFAs ômega-3 parecem ser baixos, mas com base nas evidências sintetizadas nesta revisão, não podemos fazer uma declaração final sobre a tolerabilidade. Os efeitos em outras populações permanecem obscuros.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Irving CB, et al. (2006) ¹²	n = 595	Avaliar os efeitos dos ácidos graxos poli- insaturados para pessoas com esquizofrenia.	Oito estudos estão agora incluídos nesta revisão. Quando qualquer dose de ômega-3 (E-EPA ou EPA) é comparada com placebo, pequenos estudos curtos sugerem que a necessidade de neurolépticos parece ser reduzida para pessoas com suplementação de ômega-3 (n = 30, 1 RCT, RR 0,73 95%CI 0,54 a 1,00) e o estado mental pode melhorar (n = 30, 1 RCT, RR não ganhando 25% de alteração nas pontuações PANSS 0,54 95%CI 0,30 a 0,96, NNT 3 95%CI 2 a 29). Não há diferenças no número de pessoas que abandonam o estudo precocemente (n = 595; 6 ECRs, RR 0,86 95%CI 0,50 a 1,48). Existem poucos dados sobre a comparação de qualquer dose de ômega-6 (GLA) com placebo. Para resultados de distúrbios do movimento, o pequeno estudo que encontramos não mostra nenhuma diferença para a pontuação média de curto prazo do AIMS (n = 16, 1 RCT, WMD 1,30 95%CI -1,96 a 4,56). Quando qualquer dose de ômega-3 (E-EPA ou EPA) é comparada com qualquer dose de ômega-3 (DHA), não há diferença significativa para o resultado do estado mental de não obter alteração de 25% nos escores PANSS (n = 31, 1 RCT, RR 0,66 95%CI 0,39 a 1,11). Quando diferentes doses de ômega-3 (E-EPA) são comparadas com placebo, não há diferenças nas medidas de estado global e mental entre os estudos. Para o resultado de 'experimentar pelo menos um efeito adverso' não foram encontradas diferenças entre os grupos para qualquer dose (1 g/dia E-EPA versus placebo n = 63, 1 ECR, RR 0,97 95%CI 0,60 a 1,56; 2 g/dia E-EPA versus placebo n = 63, 1 RCT, RR 0,67 95%CI 0,37 a 1,20; 4 g/dia E-EPA versus placebo n = 58, 1 RCT, RR 1,15 95%CI 0,72 a 1,82).	Os resultados permanecem inconclusivos. Todos os novos estudos compararam os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, em particular o ácido eicosapentaenóico e seu éster, o ácido etil-eicosapentaenóico. O uso de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 para esquizofrenia ainda permanece experimental e esta revisão destaca a necessidade de estudos grandes, bem desenhados, conduzidos e relatados.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Middleton P, et al. (2018) ¹³	n = 19.927	Avaliar os efeitos dos LCPUFA ômega-3, como suplementos ou como adições dietéticas, durante a gravidez em resultados maternos, perinatais e neonatais e resultados de longo prazo para mãe e filho.	Nesta atualização, incluímos 70 RCTs (envolvendo 19.927 mulheres com risco baixo, misto ou alto de resultados de gravidez insatisfatórios) que compararam as intervenções LCPUFA ômega-3 (suplementos e alimentos) em comparação com placebo ou sem ômega-3. O risco geral de viés no nível do estudo foi misto, com viés de seleção e desempenho principalmente de baixo risco, mas houve alto risco de viés de atrito em alguns estudos. A maioria dos estudos foi realizada em países de renda média alta ou alta; e quase metade dos estudos incluiu mulheres com risco aumentado/alto para fatores que podem aumentar o risco de resultados maternos e de nascimento adversos. Parto prematuro < 37 semanas (13,4% versus 11,9%; razão de risco (RR) 0,89, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,81 a 0,97; 26 RCTs, 10.304 participantes; evidência de alta qualidade) e parto prematuro precoce < 34 semanas (4,6% versus 2,7%; RR 0,58, 95%CI 0,44 a 0,77; 9 RCTs, 5204 participantes; evidência de alta qualidade) foram menores em mulheres que receberam LCPUFA ômega-3 em comparação com nenhum ômega-3. A gestação prolongada > 42 semanas provavelmente aumentou de 1,6% para 2,6% em mulheres que receberam LCPUFA ômega-3 em comparação com nenhum ômega-3 (RR 1,61 95%CI 1,11 a 2,33; 5141 participantes; 6 RCTs; evidência de qualidade moderada). Para bebês, houve um risco possivelmente reduzido de morte perinatal (RR 0,75, 95%CI 0,54 a 1,03; 10 RCTs, 7416 participantes; evidência de qualidade moderada: 62/3715 versus 83/3701 bebês) e possivelmente menos internações em cuidados neonatais (RR 0,92, 95%CI 0,83 a 1,03; 9 RCTs, 6920 participantes; evidência de qualidade moderada – 483/3475 bebês versus 519/3445 bebês). Houve um risco reduzido de bebês com baixo peso ao nascer (BPN) (15,6% versus 14%; RR 0,90, 95%CI 0,82 a 0,99; 15 ensaios, 8.449 participantes; evidência de alta qualidade); mas um possível pequeno aumento em bebês grandes para a idade gestacional (GIG) (RR 1,15, 95%CI 0,97 a 1,36; 6 RCTs, 3722 participantes; evidência de qualidade moderada, para LCPUFA ômega-3 em comparação com nenhum ômega-3. Pouca ou nenhuma diferença em idade gestacional pequena ou restrição de crescimento intrauterino (RR 1,01, 95%CI 0,90 a 1,13; 8 ECRs, 6.907 participantes; evidência de qualidade moderada) foi observada. Para os resultados maternos, não há evidências suficientes para determinar os efeitos do ômega-3 na indução pós-termo (RR médio 0,82, 95%CI 0,22 a 2,98; 3 ensaios, 2.900 participantes; evidência de baixa qualidade), eventos adversos maternos graves (RR 1,04, 95%CI 0,40 a 2,72; 2 ensaios, 2.690 participantes; evidência de baixa qualidade), admissão materna em terapia intensiva (RR 0,56, 95%CI 0,12 a 2,63; 2 ensaios, 2.458 participantes; evidência de baixa qualidade), ou depressão pós-parto (RR médio 0,99, 95%CI 0,56 a 1,77; 2 ensaios, 2.431 participantes; evidência de baixa qualidade). A duração gestacional média foi maior em mulheres que receberam LCPUFA ômega-3 (diferença média (MD) 1,67 dias, 95%CI 0,95 a 2,39; 41 ensaios, 12.517 participantes; evidência de qualidade moderada) e a pré-eclâmpsia pode possivelmente ser reduzida com LCPUFA ômega-3 (RR 0,84, 95%CI 0,69 a 1,01; 20 estudos, 8306 participantes; evidência de baixa qualidade). Para os resultados de crianças/adultos, poucas diferenças entre a suplementação pré-natal de LCPUFA com ômega-3 e sem ômega-3 foram observadas em cognição, QI, visão, outros resultados de neurodesenvolvimento e crescimento, linguagem e comportamento (principalmente de baixa a muito baixa qualidade provas). O efeito do LCPUFA ômega-3 no índice de massa corporal aos 19 anos (MD 0,95%CI -0,83 a 0,83; 1 ensaio, 243 participantes; evidência de qualidade muito baixa) era incerto. Nenhum dado foi relatado para o desenvolvimento de diabetes nos filhos dos participantes do estudo.	Na análise geral, o parto prematuro < 37 semanas e o parto prematuro precoce < 34 semanas foram reduzidos em mulheres que receberam LCPUFA ômega-3 em comparação com nenhum ômega-3. Houve risco possivelmente reduzido de morte perinatal e de internação em cuidados neonatais, risco reduzido de bebês BPN; e possivelmente um pequeno risco aumentado de bebês GIG com LCPUFA ômega-3. As avaliações de qualidade GRADE, avaliamos a maioria dos resultados perinatais importantes como evidência de alta qualidade (por exemplo, nascimento prematuro) ou qualidade moderada (por exemplo, morte perinatal). Para os outros domínios de resultados (resultados maternos, infantis/adultos e de serviços de saúde), as classificações do GRADE variaram de moderado a muito baixo, com mais da metade classificada como baixa. As razões para o downgrade em todo o domínio foram principalmente devido a limitações de design e imprecisão. A suplementação de Omega-3 LCPUFA durante a gravidez é uma estratégia eficaz para reduzir a incidência de parto prematuro, embora provavelmente aumente a incidência de gestações pós-termo. Mais estudos comparando LCPUFA ômega-3 e placebo (para estabelecer causalidade em relação ao parto prematuro) não são necessários nesta fase. Outros 23 ensaios em andamento ainda devem relatar mais de 5.000 mulheres, portanto, não são necessários mais ECRs que comparem LCPUFA ômega-3 com placebo ou nenhuma intervenção. No entanto, é necessário um acompanhamento adicional dos estudos concluídos para avaliar os resultados de longo prazo para mãe e filho, para melhorar a compreensão das vias metabólicas, de crescimento e neurodesenvolvimento em particular e para estabelecer se e como os resultados variam de acordo com os diferentes tipos de ômega-3 LCPUFA, tempo e doses; ou pelas características das mulheres.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Jasani B, et al. (2017) ¹⁴	n = 1.889	Avaliar se a suplementação de leite em pó com LCPUFA é segura e benéfica para bebês a termo, enquanto foca nos efeitos na função visual, neurodesenvolvimento e crescimento físico.	“Foram identificados 31 RCTs e incluídos 15 deles na revisão (n = 1889). Nove estudos avaliaram a acuidade visual, seis dos quais usaram potenciais evocados visuais (PEV), dois cartões Teller e um ambos. Quatro estudos relataram efeitos benéficos e os cinco restantes não. A metanálise de três RCTs mostrou benefício significativo para a acuidade de varredura VEP em 12 meses (log do ângulo mínimo de resolução (logMAR)) (diferença média (MD) -0,15, intervalo de confiança de 95% (95%CI) -0,17 a -0,13; I² = 0; três tentativas; n = 244), mas a metanálise de três outros RCTs não mostrou benefício para a acuidade visual medida com cartões Teller aos 12 meses (ciclos/grau) (MD -0,01, 95%CI -0,12 a 0,11; I² = 0; três tentativas; n = 256). A análise GRADE para o resultado da acuidade visual indicou que a qualidade geral da evidência era baixa. Onze estudos mediram os resultados do neurodesenvolvimento em ou antes de dois anos. Nove estudos usaram a Bayley Scales of Infant Development, versão II (BSID-II), e apenas dois desses estudos relataram efeitos benéficos. A metanálise não revelou diferenças significativas entre os grupos LCPUFA e placebo nas pontuações do Índice de Desenvolvimento Mental (MDI) BSID aos 18 meses (MD 0,06, 95%CI -2,01 a 2,14; I² = 75%; quatro ensaios; n = 661) e nenhuma diferença significativa nas pontuações do Índice de Desenvolvimento Psicomotor (PDI) BSID em 18 meses (MD 0,69, 95%CI -0,78 a 2,16; I² = 61%; quatro tentativas; n = 661). Os resultados não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos nas pontuações BSID-II em um ano e dois anos de idade. Um estudo relatou melhor preferência por novidades medida pelo Fagan Infant Test aos nove meses. Outro estudo relatou melhor resolução de problemas em 10 meses. Um estudo utilizou o teste Brunet e Lezine para avaliar o quociente de desenvolvimento e não encontrou efeitos benéficos. O acompanhamento de algumas crianças em diferentes estudos aos três, seis e nove anos de idade não revelou efeitos benéficos da suplementação. A análise GRADE desses resultados indicou que a qualidade geral da evidência era baixa. Treze estudos mediram o crescimento físico; nenhum encontrou efeitos benéficos ou prejudiciais da suplementação. A meta-análise de cinco RCTs mostrou que o grupo suplementado tinha menor peso (escore z) com um ano de idade (MD -0,23, 95%CI -0,40 a -0,06; I² = 83%; n = 521) e que os dois os grupos não apresentaram diferenças significativas em relação ao comprimento e perímetro cefálico (escore z). A metanálise aos 18 meses e aos dois anos não revelou diferenças significativas entre os dois grupos com relação ao peso (kg), comprimento (cm) e perímetro cefálico (cm). A análise GRADE desses resultados indicou que a qualidade geral da evidência era baixa.”	A maioria dos RCTs incluídos não relatou efeitos benéficos ou danos da suplementação de LCPUFA nos resultados do neurodesenvolvimento de bebês alimentados com fórmula e nenhum efeito benéfico consistente na acuidade visual. A suplementação de rotina da fórmula de leite infantil a termo com LCPUFA não pode ser recomendada neste momento.
Campbell A, Price J, Hiatt WR (2013) ¹⁵	n = 425	Determinar os efeitos clínicos e hematológicos da suplementação de ômega-3 em pessoas com claudicação intermitente.	Nove estudos foram incluídos representando 425 participantes. Todos os estudos compararam a suplementação de ácidos graxos ômega-3 com placebo com duração de quatro semanas a dois anos. Três estudos com longos períodos de tratamento administraram substâncias adicionais, tornando qualquer efeito observado impossível de atribuir aos ácidos graxos ômega-3 e foram excluídos das análises estatísticas. Um estudo não expressou nenhum valor médio e, portanto, não pode ser incluído nas análises estatísticas. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de intervenção e controle na distância percorrida sem dor (diferença média (MD) 11,62 m, intervalo de confiança de 95% (95%CI) -67,74 a 90,98), distância percorrida máxima (MD 16,99 m, 95%CI -72,14 a 106,11), índice de pressão tornozelo-braquial (MD -0,02, 95%CI -0,09 a 0,05), níveis de colesterol total (MD 0,27 mmol/L, 95%CI -0,48 a 1,01), níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (MD 0,00 mmol/L, 95%CI -0,16 a 0,15), níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (MD 0,44 mmol/L, 95%CI -0,31 a 1,19), níveis de triglicerídeos (MD -0,39 mmol/L, 95%CI -1,10 a 0,33), pressão arterial sistólica (MD 5,00 mmHg, 95%CI -11,59 a 21,59) ou viscosidade plasmática (MD 0,03 mPa/s, 95%CI -0,02 a 0,08). Houve alguma evidência limitada de que os níveis de viscosidade do sangue, mas não do plasma, diminuíram com o tratamento e efeitos colaterais gastrointestinais, como náusea, diarreia e flatulência, foram observados em dois estudos.	Os ácidos graxos ômega-3 parecem ter pouco benefício hematológico em pessoas com claudicação intermitente e não há evidências de resultados clínicos consistentemente melhores (qualidade de vida, distância percorrida, índice de pressão tornozelo-braquial ou achados angiográficos). A suplementação também pode causar efeitos adversos, como náuseas, diarreia e flatulência. Mais pesquisas são necessárias para avaliar os efeitos de curto e longo prazo dos ácidos graxos ômega-3 nos resultados clinicamente mais relevantes em pessoas com claudicação intermitente antes que possam ser recomendados para uso rotineiro.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Gillies D, et al. (2023) ¹⁶	n = 2.374	Comparar a eficácia do PUFA com outras formas de tratamento ou placebo no tratamento dos sintomas do TDAH em crianças e adolescentes.	Foram incluídos 37 ensaios com mais de 2.374 participantes, dos quais 24 eram novos nesta atualização. Cinco ensaios (sete relatórios) usaram um design cruzado, enquanto os 32 ensaios restantes (52 relatórios) usaram um design paralelo. Sete ensaios foram conduzidos no Irã, quatro nos EUA e em Israel, e dois na Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Suécia e Reino Unido. Estudos individuais foram conduzidos no Brasil, França, Alemanha, Índia, Itália, Japão, México, Holanda, Cingapura, Espanha, Sri Lanka e Taiwan. Dos 36 estudos que compararam um PUFA a um placebo, 19 usaram um PUFA ômega-3, seis usaram um suplemento combinado de ômega-3/ômega-6 e dois usaram um PUFA ômega-6. Os nove estudos restantes foram incluídos na comparação de PUFA com placebo, mas também tiveram a mesma co-intervenção nos grupos PUFA e placebo. Destes, quatro estudos compararam uma combinação de PUFA ômega-3 mais metilfenidato com metilfenidato. Um estudo comparou PUFA ômega-3 mais atomoxetina com atomoxetina; PUFA ômega-3 mais treinamento físico para treinamento físico; e um suplemento de ômega-3 ou ômega-6 mais metilfenidato a metilfenidato; e dois estudos compararam PUFA ômega-3 mais suplemento dietético com suplemento dietético. Suplementos foram administrados por um período entre duas semanas e seis meses. Embora tenhamos encontrado evidências de baixa certeza de que os PUFA comparados ao placebo podem melhorar os sintomas de TDAH a médio prazo (taxa de risco (RR) 1,95; intervalo de confiança de 95% (95%CI) 1,47 a 2,60; 3 estudos, 191 participantes), houve alta evidência de certeza de que os PUFA não tiveram efeito sobre os sintomas totais de TDAH avaliados pelos pais em comparação com o placebo no médio prazo (diferença média padronizada (SMD) -0,08, 95%CI -0,24 a 0,07; 16 estudos, 1.166 participantes). Também houve evidências de alta certeza de que a desatenção avaliada pelos pais (médio prazo: SMD -0,01, 95%CI -0,20 a 0,17; 12 estudos, 960 participantes) e hiperatividade/impulsividade (médio prazo: SMD 0,09, 95%CI -0,04 a 0,23; 10 estudos, 869 participantes) as pontuações não foram diferentes em comparação com o placebo. Houve evidência de certeza moderada de que os efeitos colaterais gerais provavelmente não diferiram entre os grupos PUFA e placebo (RR 1,02, 95%CI 0,69 a 1,52; 8 estudos, 591 participantes). Também houve evidência de certeza moderada de que a perda de acompanhamento a médio prazo foi provavelmente semelhante entre os grupos (RR 1,03, 95%CI 0,77 a 1,37; 13 estudos, 1.121 participantes).	As evidências são de baixa certeza de que crianças e adolescentes recebendo PUFA podem ter maior probabilidade de melhorar em comparação com aqueles que receberam placebo, houve evidência de alta certeza de que PUFA não teve efeito no total de sintomas de TDAH avaliados pelos pais. Houve também evidências de alta certeza de que desatenção e hiperatividade/impulsividade não diferiram entre os grupos PUFA e placebo. As evidências de certeza moderada de que os efeitos colaterais gerais provavelmente não diferiram entre os grupos de PUFA e placebo. Também houve evidência de certeza moderada de que o acompanhamento foi semelhante entre os grupos. É importante que pesquisas futuras abordem as deficiências atuais nessa área, que incluem tamanhos de amostra pequenos, variabilidade dos critérios de seleção, variabilidade do tipo e dosagem de suplementação e curtos tempos de acompanhamento.
Tam KW, et al. (2018) ¹⁷	n = 833	Avaliar a eficácia e segurança da suplementação de ω-3FA versus placebo ou nenhum tratamento para manter a desobstrução do acesso vascular em pacientes com ESKD em HD.	Cinco estudos (833 participantes) foram incluídos; um foi um estudo piloto muito pequeno de 7 participantes. Todos os estudos compararam suplementos orais de ω-3FA com placebo. Quatro estudos incluíram participantes com enxertos arteriovenosos (AVGs) e o outro teve participantes com fistulas arteriovenosas (AVFs). O risco de viés para os resultados de eficácia e segurança não foi claro para todos os estudos, devido principalmente ao relato incompleto de ocultação de alocação e incompletude do acompanhamento do estudo. Em pacientes com FAV, a suplementação de ω-3FA provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença no risco de perda de patência em 12 meses (1 estudo, 536 participantes: RR 1,01, 95%CI 0,84 a 1,21), risco de morte (1 estudo, 567 participantes: RD 0,00, 95%CI -0,03 a 0,02) e risco de hospitalização (1 estudo, 567 participantes: RD 0,00, 95%CI -0,08). Não havia informações sobre eventos cardiovasculares e sangramento maior. Em pacientes com AVG, é muito incerto se a suplementação de ω-3FA reduz o risco de perda de permeabilidade em 6 meses (2 estudos, 41 participantes: RR 0,91, 95%CI 0,36 a 2,28) ou 12 meses (2 estudos, 220 participantes: RR 0,59, 95%CI 0,27 a 1,31). A suplementação com ω-3FA pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de morte dentro de 6 a 12 meses em pacientes com AVG (4 estudos, 261 participantes: RD 0,01, 95%CI -0,05 a 0,07). É muito incerto se a suplementação de ω-3FA aumenta o risco de hospitalização (3 estudos, 65 participantes: RD 0,08, 95%CI -0,11 a 0,28), altera o risco de eventos cardiovasculares (4 estudos, 261 participantes: RD -0,02, 95%CI -0,11 a 0,07) ou aumenta o risco de sangramento maior (3 estudos, 65 participantes: RD 0,08, 95%CI -0,11 a 0,28) dentro de 6 a 12 meses em pacientes AVG. Pode haver um aumento no risco de reações adversas gastrointestinais leves (3 estudos, 65 participantes: RD 0,25, 95%CI 0,07 a 0,43), como sensação de inchaço, gases ou gosto residual de peixe.	Em pacientes com DRC e FAV, há certeza moderada de que a suplementação de ω-3FA faz pouca ou nenhuma diferença na prevenção da perda de permeabilidade; e em pacientes com AVG, é muito incerto que a suplementação de ω-3FA previna a perda de patência em 12 meses.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Lawrenson JG, Evans JR (2015) ¹⁸	n = 2.343	Revisar as evidências de que aumentar os níveis de LCPUFA ômega 3 na dieta (seja comendo mais alimentos ricos em ômega 3 ou tomando suplementos nutricionais) previne a DMRI ou retarda a progressão da DMRI.	No geral, não há evidências de que as pessoas que tomaram suplementos de ácidos graxos ômega 3 tiveram diminuição (ou aumento do risco) de progressão para DMRI avançada (taxa de risco agrupada (HR) 0,96, 95%CI 0,84 a 1,10, alta qualidade provas). Da mesma forma, as pessoas que tomavam esses suplementos não eram mais (ou menos) propensas a perder 15 ou mais letras de acuidade visual (estudo dos EUA HR 0,96, 95%CI 0,84 a 1,10; estudo francês em 36 meses de RR 1,25, 95%CI 0,69 a 2,26). O número de eventos adversos foi semelhante nos grupos de intervenção e placebo (participantes do estudo dos EUA com um ou mais eventos adversos graves RR 1,00, 95%CI 0,91 a 1,09; total de eventos adversos do estudo francês RR 1,05, 95%CI 0,97 para 1,13).	Esta revisão descobriu que a suplementação de LCPUFA com ômega 3 em pessoas com DMRI por períodos de até cinco anos não reduz o risco de progressão para DMRI avançada ou o desenvolvimento de perda visual moderada a grave. Nenhum estudo randomizado publicado foi identificado sobre ácidos graxos ômega 3 na dieta para prevenção primária da DMRI. As evidências atualmente disponíveis não apoiam o aumento da ingestão alimentar de ômega 3 LCPUFA com o propósito explícito de prevenir ou retardar a progressão da DMRI.
Lev-Tzion R, Griffiths AM (2014) ¹⁹	n = 1.039	Revisar sistematicamente a eficácia e a segurança do n-3 para a manutenção da remissão na doença de Crohn (DC).	Houve um benefício marginal significativo da terapia n-3 para manutenção da remissão. 39% dos pacientes no grupo n-3 recaíram em 12 meses em comparação com 47% dos pacientes do placebo (RR 0,77, 95%CI 0,61 a 0,98). Uma análise GRADE classificou a qualidade geral da evidência para o desfecho primário (ou seja, recaída) como muito baixa devido à heterogeneidade inexplicável ($I^2 = 58\%$), viés de publicação e um risco alto ou desconhecido de viés em quatro estudos na análise agrupada. Quando dois grandes estudos com baixo risco de viés foram considerados, o benefício não foi mais estatisticamente significativo. 37% dos pacientes no grupo n-3 recaíram em 12 meses em comparação com 42% dos pacientes do placebo (RR 0,88, 95%CI 0,74 a 1,05). Nenhuma heterogeneidade significativa foi identificada para esta análise agrupada ($I^2 = 0\%$). Uma análise GRADE indicou que a qualidade geral das evidências que sustentam esse resultado foi moderada devido a dados esparsos (294 eventos). Nenhum evento adverso grave foi registrado em nenhum dos estudos, mas em uma análise agrupada houve uma taxa significativamente maior de diarreia (RR 1,36 95%CI 1,01 a 1,84) e sintomas do trato gastrointestinal superior (RR 1,65, 95%CI 1,25 a 2,18) no grupo de tratamento n-3.	Evidências de dois grandes estudos de alta qualidade sugerem que os ácidos graxos ômega 3 são provavelmente ineficazes para a manutenção da remissão na DC. Os ácidos graxos ômega 3 parecem ser seguros, embora possam causar diarreia e sintomas do trato gastrointestinal superior.
Hartweg J, et al. (2008) ²⁰	n = 1.075	Determinar os efeitos da suplementação de PUFA ômega-3 nos resultados cardiovasculares, níveis de colesterol e controle glicêmico em pessoas com diabetes mellitus tipo 2.	Não foram identificados estudos com eventos vasculares ou desfechos de mortalidade. Entre aqueles que tomaram ômega-3, os níveis de triglicerídeos PUFA foram significativamente reduzidos em 0,45 mmol/L (95%CI -0,58 a -0,32, $P < 0,00001$) e o colesterol VLDL diminuiu em -0,07 mmol/L (95%CI -0,13 a 0,00, $P = 0,04$). Os níveis de colesterol LDL foram aumentados em 0,11 mmol/L (95%CI 0,00 a 0,22, $P = 0,05$). Nenhuma alteração significativa no colesterol total ou HDL, HbA1c, glicose em jejum, insulina em jejum ou peso corporal foi observada. O aumento de VLDL permaneceu significativo apenas em ensaios de maior duração e em pacientes hipotriglicéidêmicos. A elevação do colesterol LDL não foi significativa nas análises de subgrupo. Nenhum efeito adverso da intervenção foi relatado.	A suplementação de PUFA ômega-3 no diabetes tipo 2 reduz os triglicerídeos e o colesterol VLDL, mas pode aumentar o colesterol LDL (embora os resultados não tenham sido significativos em subgrupos) e não tem efeito estatisticamente significativo no controle glicêmico ou na insulina em jejum.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Downie LE, et al. (2019) ²¹	n = 4.314	Avaliar os efeitos dos suplementos de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6 (PUFA) nos sinais e sintomas de olho seco.	“Ômega-3 de cadeia longa (EPA e DHA) versus placebo ou nenhum tratamento Encontramos evidências de baixa certeza de que pode haver pouca ou nenhuma redução nos sintomas de olho seco com ômega-3 de cadeia longa versus placebo (diferença média [MD] -2,47, 95%CI -5,14 para 0,19 unidades). Encontramos evidência de certeza moderada para um provável benefício de suplementos de ômega-3 de cadeia longa no aumento da produção de lágrimas aquosas em relação ao placebo (MD 0,68, 95%CI 0,26 a 1,09 mm/5 min usando o teste de Schirmer), embora não tenhamos julgado essa diferença clinicamente significativa. Encontramos evidências de baixa certeza para uma possível redução na osmolaridade da lágrima (MD -17,71, 95%CI -28,07 a -7,35 mOsm/L). A heterogeneidade foi muito substancial para agrupar dados sobre o tempo de ruptura da lágrima (TBUT) e efeitos adversos. Combinação de ômega-3 e ômega-6 versus placebo para sintomas (certeza baixa) e coloração da superfície ocular (certeza moderada), os dados dos quatro estudos incluídos não puderam ser meta-analisados e, portanto, os efeitos sobre esses resultados não eram claros. Para o teste de Schirmer, encontramos evidência de certeza moderada de que não houve diferença entre os grupos (DM: 0,66, 95%CI -0,45 a 1,77 mm/5 min). Houve certeza moderada de uma provável melhora no TBUT com a intervenção PUFA em relação ao placebo (DM 0,55, 95%CI 0,04 a 1,07 segundos). Os efeitos na osmolaridade lacrimal e eventos adversos não eram claros, com dados disponíveis apenas de um único pequeno estudo para cada resultado. Ômega-3 mais terapia convencional versus terapia convencional sozinha Para ômega-3 mais terapia convencional versus terapia convencional sozinha, encontramos evidências de baixa certeza sugerindo uma diferença intergrupo nos sintomas favorecendo o grupo ômega-3 (dois estudos, 70 participantes; MD -7,16, 95%CI -13,97 a -0,34 unidades OSDI). Os dados não puderam ser combinados para todos os outros resultados. Ômega-3 de cadeia longa (EPA e DHA) versus ômega-6. Para suplementação de ômega-3 de cadeia longa versus ômega-6, encontramos evidências de certeza moderada para uma provável melhora nos sintomas de olho seco (dois estudos, 130 participantes; MD -11,88, 95%CI -18,85 a -4,92 unidades OSDI). A metanálise não foi possível para resultados relacionados à coloração da superfície ocular, teste de Schirmer ou TBUT. Encontramos evidências de baixa certeza para uma melhora potencial na osmolaridade lacrimal (um estudo, 105 participantes; MD -11,10, 95%CI -12,15 a -10,05 mOsm/L). Houve baixo nível de certeza em relação a qualquer efeito potencial nos efeitos colaterais gastrointestinais (dois estudos, 91 participantes; RR 2,34, 95%CI 0,35 a 15,54).	No geral, os achados desta revisão sugerem um possível papel da suplementação de ômega-3 de cadeia longa no tratamento da doença do olho seco, embora a evidência seja incerta e inconsistente. Um conjunto central de resultados funcionaria para melhorar a consistência dos relatórios e a capacidade de sintetizar as evidências.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Moon K, et al. (2016) ²²	n = 2.260	Avaliar se a suplementação de fórmula láctea com LCPUFA é segura e benéfica para bebês prematuros.	A concentração média de ácido docosahexaenóico (DHA) foi de 0,33% (intervalo: 0,15% a 1%) e ácido araquidônico (AA) 0,37% (intervalo: 0,02% a 0,84%). Acuidade visual: A maioria dos estudos não encontrou diferenças significativas na acuidade visual entre bebês suplementados e controles. Uma análise GRADE para este desfecho indicou que a qualidade geral da evidência era baixa. Neurodesenvolvimento: Três dos sete estudos relataram algum benefício do LCPUFA no neurodesenvolvimento em diferentes idades pós-natais. A metanálise de quatro estudos avaliando as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil aos 12 meses não mostrou efeito significativo da suplementação (Índice de Desenvolvimento Mental (MDI): MD 0,96, 95%CI -1,42 a 3,34; P = 0,43; I² = 71% — Índice de Desenvolvimento Psicomotor (PDI): MD 0,23, 95%CI -2,77 a 3,22; P = 0,88; I² = 81%). Além disso, três estudos em 18 meses também não revelaram efeito significativo de LCPUFA no neurodesenvolvimento (MDI: MD 2,40, 95%CI -0,33 a 5,12; P = 0,08; I² = 0% — PDI: MD 0,74, 95%CI -1,90 a 3,37; P = 0,58; I² = 54%). Uma análise GRADE para esses resultados indicou que a qualidade geral da evidência era baixa. Crescimento físico: Quatro dos 15 estudos relataram benefícios de LCPUFA no crescimento de bebês suplementados em diferentes idades pós-menstruais (PMA), enquanto dois estudos sugeriram que bebês suplementados com LCPUFA crescem menos bem. Um estudo relatou reduções leves nos escores z de comprimento e peso aos 18 meses. Metanálise de cinco estudos mostrou aumento de peso e comprimento dois meses após o parto em bebês suplementados (Peso: MD 0,21, 95%CI 0,08 a 0,33; P = 0,0010; I² = 69% — Comprimento: MD 0,47, 95%CI 0,00 a 0,94; P = 0,05; I² = 0%). A metanálise de quatro estudos em uma idade corrigida de 12 meses não mostrou efeito significativo da suplementação nos resultados de crescimento (Peso: MD -0,10, 95%CI -0,31 a 0,12; P = 0,34; I² = 65% — Comprimento: MD 0,25; 95%CI -0,33 a 0,84; P = 0,40; I² = 71% — Perímetro cefálico: MD -0,15, 95%CI -0,53 a 0,23; P = 0,45; I² = 0%). Nenhum efeito significativo de LCPUFA no peso, comprimento ou circunferência da cabeça foi observado na metanálise de dois estudos aos 18 meses (Peso: MD -0,14, 95%CI -0,39 a 0,10; P = 0,26; I² = 66% — Comprimento: MD -0,28, 95%CI -0,91 a 0,35; P = 0,38; I² = 90% — Perímetro cefálico: MD -0,18, 95%CI -0,53 a 0,18; P = 0,32; I² = 0%). Uma análise GRADE para este desfecho indicou que a qualidade geral da evidência era baixa.	Os bebês incluídos nos estudos eram bebês prematuros relativamente maduros e saudáveis. No agrupamento de resultados, nenhum benefício ou dano claro a longo prazo foi demonstrado para bebês prematuros que receberam fórmula suplementada com LCPUFA.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Watson H, Stackhouse C. (2020) ²³	n = 106	Determinar se há evidências de que a suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 reduz a morbidade e a mortalidade e identificar quaisquer eventos adversos associados à suplementação.	Dois estudos relataram o número de exacerbações respiratórias. Aos três meses, um estudo não relatou nenhuma mudança no uso de antibióticos. Aos 12 meses, o segundo estudo relatou uma redução no número de exacerbações pulmonares e dias cumulativos de antibióticos no grupo suplemento em comparação com o ano anterior (sem dados para o grupo controle); evidência de qualidade muito baixa significa que não temos certeza se a suplementação tem algum efeito sobre esse resultado. Com relação aos eventos adversos, um estudo não relatou diferença na diarreia entre cápsulas de ômega-3 ou placebo; a evidência de qualidade muito baixa significa que não temos certeza se a suplementação tem algum efeito sobre esse resultado. Além disso, um estudo relatou um aumento na esteatorreia, mas três estudos já haviam aumentado a dose de enzima pancreática no início do estudo para reduzir a incidência de esteatorreia. Um estudo relatou dores de estômago em três meses (tratamento ou grupo de controle não especificado). Um estudo de seis semanas relatou um aumento no FEV1 e CVF, mas a evidência de qualidade muito baixa significa que não temos certeza se a suplementação tem qualquer efeito na função pulmonar. Os estudos restantes não relataram qualquer diferença na função pulmonar em três meses (unidade de medida não especificada) ou em seis meses e um ano (FEV1 % previsto e FVC % previsto). Nenhuma morte foi relatada em nenhum dos cinco estudos. Um estudo relatou um aumento na pontuação e peso de Schwachman juntamente com uma redução no volume de escarro com suplementação em comparação com placebo em três meses (dados não analisáveis). No entanto, três estudos não relataram diferenças no peso em seis semanas, na pontuação do desvio padrão (SD) do IMC em seis meses (evidência de qualidade muito baixa) ou no escore Z do IMC em 12 meses. Um estudo mostrou um aumento da linha de base no conteúdo de EPA e DHA de fosfolípidos séricos no grupo ômega-3 em comparação com o placebo em três meses e também uma diminuição significativa na relação n-6/n-3 no grupo do suplemento em comparação com o placebo; como a qualidade da evidência é muito baixa, não temos certeza de que essas mudanças sejam devidas à suplementação. Um estudo cruzado de seis meses mostrou um maior conteúdo de EPA da membrana de neutrófilos no grupo de suplemento em comparação com o grupo de placebo, mas nenhuma diferença na concentração de DHA na membrana. Além disso, a proporção de leucotrieno B4 para leucotrieno B5 foi menor em seis meses no grupo ômega-3 em comparação com o placebo. Um estudo de um ano relatou um aumento maior no perfil de ácidos graxos essenciais e uma diminuição nos níveis de AA no grupo de tratamento em comparação com o placebo.	Esta revisão descobriu que os suplementos regulares de ômega-3 podem fornecer alguns benefícios limitados para pessoas com fibrose cística com relativamente poucos efeitos adversos: no entanto, a qualidade da evidência em todos os resultados foi muito baixa. A evidência atual é insuficiente para tirar conclusões firmes ou recomendar o uso rotineiro desses suplementos em pessoas com fibrose cística. Um grande estudo multicêntrico, randomizado, controlado e de longo prazo é necessário para determinar qualquer efeito terapêutico significativo e para avaliar a influência da gravidade da doença, dosagem e duração do tratamento. Futuros pesquisadores devem observar a necessidade de enzimas pancreáticas adicionais ao fornecer suplementação de ômega-3 ou cápsulas de placebo de azeite. Mais pesquisas são necessárias para determinar a dose exata de enzima pancreática necessária.
Sarmento Vasconcelos V, et al. (2016) ²⁴	n = 155	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (ácido eicosapenta-enoico-EPA e ácido docosahexaenoico-DHA) no controle de convulsões em pessoas com epilepsia refratária.	A ausência de convulsões foi relatada por apenas um estudo, com alto risco de viés, envolvendo exclusivamente crianças. A estimativa de risco para este resultado foi significativamente maior nas crianças que receberam PUFA em comparação com o grupo controle (RR 20,00 95%CI 2,84 a 140,99). Da mesma forma, a suplementação de PUFA foi associada a uma diferença significativa na proporção de crianças com pelo menos 50% de redução na frequência de convulsões (RR 33,00 95%CI 4,77 a 228,15). No entanto, esse efeito não foi observado quando os dados de dois estudos incluindo participantes adultos foram agrupados (RR 0,57, 95%CI 0,19 a 1,75, I² 0%). Um dos nossos três desfechos primários (efeitos adversos relacionados ao sangramento) não foi avaliado em nenhum dos estudos incluídos nesta revisão. Não houve diferenças significativas entre os grupos PUFA e controle em relação aos efeitos gastrointestinais (RR 0,78, 95%CI 0,32 a 1,89). A suplementação com PUFA não produziu diferenças significativas na frequência média de convulsões, qualidade de vida ou outros efeitos colaterais.	O número limitado de estudos e pequenos tamanhos de amostra, não há evidências suficientes para apoiar o uso de suplementação de PUFA em pessoas com epilepsia refratária.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Malhotra A, et al. (2014) ²⁵	n = 453	Avaliar se uma dieta para redução do colesterol é mais eficaz na redução da doença isquêmica do coração e na redução do colesterol do que nenhuma intervenção dietética em crianças e adultos com hipercolesterolemia familiar. Além disso, comparar a eficácia da suplementação de uma dieta para redução do colesterol com ácidos graxos ômega-3, proteínas de soja, esteróis vegetais ou estanois vegetais.	Para a comparação entre esteróis vegetais e dieta redutora de colesterol (a favor dos esteróis vegetais), níveis de colesterol total, diferença média de 0,30 mmol/l (95%CI 0,12 a 0,48); diminuição do colesterol LDL sérico, diferença média -0,60 mmol/l (95%CI -0,89 a -0,31). Os níveis séricos de colesterol HDL em jejum foram elevados, diferença média -0,04 mmol/l (95%CI -0,11 a 0,03) e a concentração sérica de triglicerídeos foi reduzida, diferença média -0,03 mmol/l (95%CI -0,15 a -0,09), embora essas mudanças não foram estatisticamente significativas. Da mesma forma, a goma de guar, quando administrada como terapia adicional ao bezafibrato, reduziu os níveis de colesterol total e LDL em comparação com o bezafibrato sozinho.	Nenhuma conclusão pode ser feita sobre a eficácia de uma dieta para redução do colesterol, ou qualquer outra intervenção dietética sugerida para hipercolesterolemia familiar, para os desfechos primários: evidência e incidência de doença isquêmica do coração, número de mortes e idade na morte, devido a a falta de dados sobre estes.
Sydenham E, Dangour AD (2012) ²⁶	n = 4.080	Avaliar os efeitos da suplementação de PUFA ômega-3 para a prevenção de demência e declínio cognitivo em idosos cognitivamente saudáveis.	Dois estudos tiveram a saúde cognitiva como desfecho primário; um estudo sobre doenças cardiovasculares incluiu a saúde cognitiva como resultado adicional. Nenhum dos estudos examinou o efeito do PUFA ômega-3 na demência incidente. Em dois estudos envolvendo 3.221 participantes, não houve diferença entre o grupo ômega-3 e placebo na pontuação do minixame do estado mental no acompanhamento final (após 24 ou 40 meses de intervenção); MD -0,07 (95%CI -0,25 a 0,10). Em dois estudos envolvendo 1.043 participantes, outros testes de função cognitiva, como aprendizado de palavras, extensão de dígitos e fluência verbal, não mostraram efeito benéfico da suplementação de PUFA ômega-3. Os participantes dos grupos de intervenção e controle experimentaram pequenos ou nenhum declínio cognitivo durante os estudos. O principal efeito colateral relatado da suplementação de PUFA ômega-3 foi problemas gastrointestinais leves. No geral, eventos adversos menores foram relatados por menos de 15% dos participantes, e os relatórios foram equilibrados entre os grupos de intervenção. A adesão à intervenção foi em média superior a 90% entre as pessoas que completaram os ensaios.	Faltam evidências diretas sobre o efeito do PUFA ômega-3 na demência incidente. Os ensaios disponíveis não mostraram nenhum benefício da suplementação de PUFA ômega-3 na função cognitiva em idosos cognitivamente saudáveis. A suplementação de PUFA ômega-3 é geralmente bem tolerada, com o efeito colateral mais comumente relatado sendo problemas gastrointestinais leves. Novos estudos de maior duração são necessários. Estudos de longo prazo podem identificar maior mudança na função cognitiva nos participantes do estudo, o que pode aumentar a capacidade de detectar os possíveis efeitos da suplementação de PUFA ômega-3 na prevenção do declínio cognitivo em pessoas idosas.
Dewey A, et al. (2007) ²⁷	n = 587	Avaliar a eficácia e segurança do EPA no alívio dos sintomas associados à síndrome de caquexia em pacientes com câncer avançado.	Foi possível comparar os resultados de peso, qualidade de vida e eventos adversos nesses dois estudos. Não havia dados suficientes para definir a dose ideal de EPA.	Não há dados suficientes para estabelecer se o EPA oral era melhor que o placebo. Comparações de EPA combinado com uma suplementação de energia proteica versus suplementação de energia proteica (sem EPA) na presença de um estimulante de apetite (acetato de megestrol) não forneceu evidências de que o EPA melhorou os sintomas associados à síndrome de caquexia frequentemente observada em pacientes com câncer avançado.

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores	Amostra	Objetivos	Resultados	Conclusão
Schindler T, et al. (2016) ²⁸	n = 2.704	Determinar o efeito de uma maior ingestão de PUFA durante a infância para prevenir doenças alérgicas.	Em lactentes até dois anos de idade, metanálises não encontraram diferenças na incidência de todas as alergias (RR 0,96, 95%CI 0,73 a 1,26; RD -0,02, 95%CI -0,12 a 0,09; heterogeneidade não aplicável), asma (RR 1,04, 95%CI 0,80 a 1,35, $I^2 = 0\%$; RD 0,01, 95%CI -0,04 a 0,05, $I^2 = 0\%$), dermatite/ eczema (RR 0,93, 95%CI 0,82 a 1,06, $I^2 = 0\%$; RD -0,02, 95%CI -0,06 a 0,02, $I^2 = 0\%$) ou alergia alimentar (RR 0,81, 95%CI 0,56 a 1,19, $I^2 = 63\%$; RD -0,02, 95%CI -0,06 a 0,02, $I^2 = 74\%$). Houve uma redução na rinite alérgica (RR 0,47, 95%CI 0,23 a 0,96, $I^2 = 6\%$; RD -0,04, 95%CI -0,08 a -0,00, $I^2 = 54\%$; número necessário para tratar para um resultado benéfico adicional (NNTB) 25, 95%CI 13 a ∞). Em crianças de dois a cinco anos, a metanálise não encontrou diferença na incidência de todas as doenças alérgicas (RR 0,69, 95%CI 0,47 a 1,02, $I^2 = 43\%$; RD -0,16, 95%CI -0,31 a -0,00, $I^2 = 63\%$; NNTB 6, 95%CI 3 a ∞), asma (RR 0,45, 95%CI 0,20 a 1,02; RD -0,20, 95%CI -0,37 a -0,02; heterogeneidade não aplicável; NNTB 5, 95%CI 3 a 50), dermatite/eczema (RR 0,65, 95%CI 0,34 a 1,24, $I^2 = 0\%$; RD -0,09 95%CI -0,22 a 0,04, $I^2 = 24\%$) ou alergia alimentar (RR 2,27, 95%CI 0,25 a 20,68; RD 0,05, 95%CI -0,07 a 0,16; heterogeneidade não aplicável). A suplementação com N-3 LCPUFA mostrou uma clara redução no desfecho primário de qualquer alergia (mediada por IgE diagnosticada clinicamente) em crianças de 12 a 36 meses (RR 0,66 95%CI 0,44 a 0,98), mas não além de 36 meses (RR 0,86, 95%CI 0,61 a 1,20). Para qualquer alergia (mediada por IgE com diagnóstico médico e/ou relato dos pais), não foram observadas diferenças claras em crianças de 12 a 36 meses (RR 0,89, 95%CI 0,71 a 1,11) ou além de 36 meses de idade (RR 0,96, 95%CI 0,84 a 1,09). Para os resultados secundários de alergias específicas, não houve diferenças claras para alergias alimentares em 12 a 36 meses e além de 36 meses, mas uma clara redução foi observada para crianças em seus primeiros 12 meses com N-3 LCPUFA (ambos para IgE mediada por diagnóstico médico e mediada por IgE com diagnóstico médico e/ou relatório dos pais). Houve uma clara redução no eczema mediado por IgE diagnosticado clinicamente com N-3 LCPUFA para crianças de 12 a 36 meses de idade, mas não em qualquer outro ponto de tempo para IgE mediada por diagnóstico médico e IgE mediada por diagnóstico médico e/ou relato dos pais. Não foram observadas diferenças claras para rinite alérgica ou asma/sibilos em qualquer ponto de tempo para IgE mediada por diagnóstico médico e mediada por IgE com diagnóstico médico e/ou relato dos pais. Houve uma clara redução na sensibilização das crianças ao ovo e sensibilização a qualquer alérgeno entre 12 a 36 meses de idade quando as mães foram suplementadas com N-3 LCPUFA.	Não há evidências de que a suplementação de PUFA na infância tenha efeito sobre alergia infantil ou infantil, asma, dermatite/eczema ou alergia alimentar. Não houve evidência suficiente para determinar um efeito na rinite alérgica.
Gunaratne AW, et al. (2015) ²⁹	n = 6.541	Avaliar o efeito da suplementação de n-3 LCPUFA em mulheres grávidas e/ou lactantes nos resultados de alergia (alergia alimentar, dermatite atópica (eczema), rinite alérgica (febre do feno) e asma/sibilo) em seus filhos.	A suplementação com N-3 LCPUFA mostrou uma clara redução no desfecho primário de qualquer alergia (mediada por IgE diagnosticada clinicamente) em crianças de 12 a 36 meses (RR 0,66 95%CI 0,44 a 0,98), mas não além de 36 meses (RR 0,86, 95%CI 0,61 a 1,20). Para qualquer alergia (mediada por IgE com diagnóstico médico e/ou relato dos pais), não foram observadas diferenças claras em crianças de 12 a 36 meses (RR 0,89, 95%CI 0,71 a 1,11) ou além de 36 meses de idade (RR 0,96, 95%CI 0,84 a 1,09). Para os resultados secundários de alergias específicas, não houve diferenças claras para alergias alimentares em 12 a 36 meses e além de 36 meses, mas uma clara redução foi observada para crianças em seus primeiros 12 meses com N-3 LCPUFA (ambos para IgE mediada por diagnóstico médico e mediada por IgE com diagnóstico médico e/ou relatório dos pais). Houve uma clara redução no eczema mediado por IgE diagnosticado clinicamente com N-3 LCPUFA para crianças de 12 a 36 meses de idade, mas não em qualquer outro ponto de tempo para IgE mediada por diagnóstico médico e IgE mediada por diagnóstico médico e/ou relato dos pais. Não foram observadas diferenças claras para rinite alérgica ou asma/sibilos em qualquer ponto de tempo para IgE mediada por diagnóstico médico e mediada por IgE com diagnóstico médico e/ou relato dos pais. Houve uma clara redução na sensibilização das crianças ao ovo e sensibilização a qualquer alérgeno entre 12 a 36 meses de idade quando as mães foram suplementadas com N-3 LCPUFA. Em termos de segurança para a mãe e para a criança, a suplementação de N-3 LCPUFA durante a gravidez não mostrou risco aumentado de hemorragia pós-parto ou infecções na primeira infância.	No geral, há evidências limitadas para apoiar a suplementação materna de N-3 LCPUFA durante a gravidez e/ou lactação para reduzir doenças alérgicas em crianças. Poucas diferenças nas doenças alérgicas na infância foram observadas entre as mulheres que foram suplementadas com N-3 LCPUFA e aquelas que não foram.

TEA = transtorno de espectro autista; ECR = eletrocardiograma; DP = desvio-padrão; SMD = diferença padronizada das médias (standardized mean difference); MD = diferença das médias; 95%CI = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; OR = razão de chances (odds ratio); LCn3 = long-chain omega-3; ALA = alpha-lipoic acid; RCT = randomized controlled trials; NNTB = número necessário para tratar para um resultado benéfico adicional; PUFA = ácidos graxos poli-insaturados; LCPUFA = long chain polyunsaturated fatty acids; EPA = eicosapentaenoico; TDM = transtorno depressivo maior; .

Os autores destacaram a falta de qualidade dos estudos primários realizados.

No mesmo contexto, não foram encontrados benefícios da suplementação de ácidos graxos do tipo ômega para depressão maior,⁹ distúrbios de aprendizagem em crianças,¹⁰ demência¹¹ e esquizofrenia.¹²

Middleton et al.¹³ avaliaram os efeitos da suplementação de ácidos graxos do tipo ômega na gestação. Foram avaliadas 19.927 mulheres e, na análise geral, o parto prematuro (< 37 semanas) e o parto prematuro precoce (< 34 semanas) foram reduzidos em mulheres que receberam ômega-3 em comparação com nenhuma intervenção. Houve risco possivelmente reduzido de morte perinatal e de internação em cuidados neonatais, risco reduzido de bebês de baixo peso ao nascimento. As avaliações de qualidade por GRADE mostraram a maioria dos resultados perinatais importantes como evidência de alta qualidade (por exemplo, nascimento prematuro) ou qualidade moderada (por exemplo, morte perinatal). Para os outros domínios de resultados (resultados maternos, infantis/adultos e de serviços de saúde), as classificações do GRADE variaram de moderado a muito baixo, com mais da metade classificada como baixa.

Jasani et al.¹⁴ avaliaram se a suplementação de leite em pó com ácidos graxos do tipo ômega é segura e traz benefícios para bebês a termo, com enfoque nos efeitos na função visual, neurodesenvolvimento e crescimento físico. Foram avaliados 1.889 bebês e a maioria dos ECRs não relata efeitos benéficos ou danosos da suplementação de ômega nos resultados de neurodesenvolvimento e acuidade visual. Os autores consideraram que a adição de ômega na fórmula de leite infantil para a bebês a termo não se justifica nesse momento.

A administração de ácidos graxos do tipo ômega também não trouxe benefícios para a claudicação intermitente. Não houve modificações no padrão de exames hematológicos e os resultados não suportam seu uso (qualidade de vida, distância percorrida, índice de pressão tornozelo-braquial ou achados angiográficos não modificaram). A suplementação também pode causar efeitos adversos, como náuseas, diarreia e flatulência. Os autores consideraram a necessidade de mais pesquisas de longo prazo.¹⁵

A suplementação de ácidos ômega não trouxe benefícios para melhora no total de sintomas avaliados pelos pais em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) – evidência de alta certeza, em avaliação de 2.374 crianças e adolescentes.¹⁶

Não há evidências de que a suplementação de ômega altera o risco de obstrução de fístula arteriovenosa em pacientes renais crônicos¹⁷ e degeneração macular (retina),¹⁸ Doença de Crohn.¹⁹

Hartweg et al.²⁰ avaliaram 1.075 indivíduos e descreveram que a suplementação de ômega-3 no diabetes tipo 2 pode reduzir os triglicerídeos em 0,45 mmol/L (95%CI = -0,58 a -0,32, $P < 0,00001$) e o colesterol VLDL (sigla em inglês *very-low-density lipoprotein*) (-0,07 mmol/L, 95%CI = -0,13 a 0,00, $P = 0,04$), mas pode aumentar o colesterol LDL (em inglês *low-density lipoprotein*) (0,11 mmol/L; 95%CI = 0,00 a 0,22, $P = 0,05$), não havendo efeito no controle glicêmico ou na insulina em jejum.

A avaliação da suplementação de ácidos graxos do tipo ômega para “olho seco” ($n = 4.314$) sugeriu poder haver algum benefício, embora as análises não tenham consistência para uma conclusão em definitivo.²¹

Não foi encontrado benefício importante da suplementação de ácidos graxos do tipo ômega para bebês prematuros ($n = 2.260$),²² fibrose cística,²³ epilepsia refratária,²⁴ hipercolesterolemia familiar,²⁵ declínio cognitivo associado à demência,²⁶ caquexia neoplásica,²⁷ rinite alérgica em bebês,²⁸ alergia alimentar, dermatite atópica e asma.²⁹

No contexto, as informações atuais disponíveis nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane sobre a suplementação de ácidos graxos do tipo ômega 3, em geral, não vislumbram benefícios ou malefícios de seu uso. Embora pareça haver alguns benefícios leves para redução da mortalidade por doença coronariana e arritmia cardíaca, redução dos níveis séricos de triglicérides, redução dos sintomas depressivos no transtorno bipolar e risco de prematuridade (esse último com alto nível de evidência), outras intervenções não demonstraram grandes benefícios até o momento. A maioria dos resultados não traz robustez e ainda carece, portanto, de melhor evidência. Diante desses achados, recomenda-se a realização de novos estudos clínicos prospectivos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

CONCLUSÃO

Há muitas intervenções avaliadas em revisões sistemáticas pela Cochrane no que tange a suplementação de ácidos graxos do tipo ômega. A grande maioria dos estudos não mostra benefícios ou malefícios da suplementação de ômega-3. Entretanto, parece haver algum benefício leve associado à suplementação para redução da mortalidade por doença coronariana e arritmia cardíaca, redução dos níveis séricos de triglicérides (evidência moderada), para redução de sintomas depressivos no transtorno bipolar (evidência muito baixa) e para redução de risco de prematuridade (evidência de alta qualidade). Para nenhuma outra intervenção

avaliada houve grande benefício da suplementação de ácidos graxos do tipo ômega. É necessário ressaltar que não há robustez dos resultados para a maioria das análises e o nível de evidência em geral é limitado, sendo sugerida a

realização de novos ensaios clínicos, com padronização e análise de subgrupos, sendo que os pesquisadores podem seguir as recomendações do CONSORT Statement para relato dos resultados desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Paschoal VA, Vinolo MA, Crisma AR, Magdalon J, Curi R. Eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acid differentially modulate rat neutrophil function in vitro. *Lipids*. 2013;48(2):93-103. PMID: 23086551; <https://doi.org/10.1007/s11745-012-3726-6>.
2. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(11):1662. PMID: 30400360; <https://doi.org/10.3390/nu10111662>.
3. Richter CK, Bowen KJ, Mozaffarian D, Kris-Etherton PM, Skulas-Ray AC. Total long-chain n-3 fatty acid intake and food sources in the United States compared to recommended intakes: NHANES 2003–2008. *Lipids*. 2017;52(11):917-27. PMID: 28956299; <https://doi.org/10.1007/s11745-017-4297-3>.
4. Monroig Ó, Tocher DR, Navarro JC. Biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in marine invertebrates: Recent advances in molecular mechanisms. *Mar Drugs*. 2013;11(10):3998-4018. PMID: 24152561; <https://doi.org/10.3390/md11103998>.
5. James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD007992. PMID: 22071839; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007992.pub2>.
6. Montgomery P, Richardson AJ. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2): CD005169. PMID: 18425912; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005169.pub2>.
7. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(3):CD003177. PMID: 32114706; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003177.pub5>.
8. Alvarez Campaño CG, Macleod MJ, Aucott L, Thies F. Marine-derived n-3 fatty acids therapy for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;(6):CD012815. PMID: 35766825; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012815.pub3>.
9. Appleton KM, Voyias PD, Sallis HM, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(11):CD004692. PMID: 34817851; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004692.pub5>.
10. Tan ML, Ho JJ, Teh KH. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for children with specific learning disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(9):CD009398. PMID: 27678554; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009398.pub3>.
11. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD009002. PMID: 27063583; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009002.pub3>.
12. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(3):CD001257. PMID: 16855961; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001257.pub2>.
13. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11):CD003402. PMID: 30480773; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003402.pub3>.
14. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3):CD000376. PMID: 28281303; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000376.pub4>.
15. Campbell A, Price J, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003833. PMID: 23824785; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003833.pub4>.
16. Gillies D, Leach MJ, Perez Algorta G. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;(4):CD007986. PMID: 37058600; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007986.pub3>.
17. Tam KW, Wu MY, Siddiqui FJ, et al. Omega-3 fatty acids for dialysis vascular access outcomes in patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11):CD011353. PMID: 30480758; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011353.pub2>.
18. Lawrenson JG, Evans JR. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD010015. PMID: 25856365; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010015.pub3>.
19. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Ledder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD006320. PMID: 24585498; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006320.pub4>.
20. Hartweg J, Perera R, Montori V, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(1):CD003205. PMID: 18254017; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003205.pub2>.
21. Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD011016. PMID: 31847055; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011016.pub2>.
22. Moon K, Rao SC, Schulzke SM, Patole SK, Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD000375. PMID: 27995607; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000375.pub5>.
23. Watson H, Stackhouse C. Omega-3 fatty acid supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD002201. PMID: 32275788; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002201.pub6>.
24. Sarmento Vasconcelos V, Macedo CR, de Souza Pedrosa A, et al. Polyunsaturated fatty acid supplementation for drug-resistant

- epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD011014. PMID: 27536971; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011014.pub2>.
25. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, et al. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):CD001918. PMID: 24913720; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001918.pub3>.
26. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD005379. PMID: 22696350; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005379.pub3>.
27. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007;2007(1):CD004597. PMID: 17253515; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004597.pub2>.
28. Schindler T, Sinn JK, Osborn DA. Polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy for the prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD010112. PMID: 27788565; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010112.pub2>.
29. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;2015(7):CD010085. PMID: 26197477; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010085.pub2>.