



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA E SOCIAL



ÁCIDOS GRAXOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA

ANNA LUIZA POLYCARPO CUNHA

Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil
2021

ANNA LUIZA POLYCARPO CUNHA

**ÁCIDOS GRAXOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Júlia Cristina Cardoso Carraro
Co-orientadora: Hillary Nascimento Coletro

Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil
2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

C972a Cunha, Anna Luiza Polycarpo.
Ácidos graxos no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico:
[manuscrito]: revisão sistemática. / Anna Luiza Polycarpo Cunha. - 2021.
83 f.: il.: color., tab.. + quadro.

Orientadora: Profa. Dra. Julia Cristina Cardoso Carraro.
Coorientadora: Ma. Hillary Nascimento Coletro.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Nutrição. Graduação em Nutrição .

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Ácidos graxos. 3. Dietoterapia. I.
Carraro, Julia Cristina Cardoso. II. Coletro, Hillary Nascimento. III.
Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 612.3

Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB6/2247



FOLHA DE APROVAÇÃO

Anna Luiza Polycarpo Cunha

Ácidos Graxos no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico: Revisão Sistemática

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovada em 30 de agosto de 2021.

Membros da banca

Dr^a Júlia Cristina Cardoso Carraro - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
MSc Hillary Coletro Nascimento - Co-orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dr^a Silvana Mara Luz Turbino Ribeiro - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dr^a - Renata Adrielle Lima Vieira - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Júlia Cristina Cardoso Carraro, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 13/01/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Julia Cristina Cardoso Carraro**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 13/01/2022, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0268121** e o código CRC **8FF62B43**.

Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso a Deus, minha avó Dalva e minha mãe Daniela que, além de inspiração, sempre torceram por mim. E a toda família e amigos que sempre me apoiaram, e à minha orientadora Júlia, por todo conhecimento e apoio transmitido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pela oportunidade de vencer mais uma batalha em minha vida com saúde, fé e resiliência. Não foi fácil sair de casa aos 17 anos e ir estudar em outra cidade, só Ele sabe o quanto foi difícil chegar até aqui, foram muitas provas e muitos desafios. Portanto, só tenho a agradecer por tudo o que o Senhor colocou em meu caminho e por todas as lições.

À minha avó, Dalva, minha eterna gratidão pelas orações, mensagens e apoio incondicional durante todo este percurso. Sem você, não seria ninguém obrigada pela confiança que depositou em mim, mesmo de longe.

À minha mãe, Daniela e meu padrasto Reinaldo, por acreditarem nos meus sonhos e me apoiarem incondicionalmente para que pudesse alcançá-los. Sei que tiveram que abrir mão de muitas coisas para me sustentar na faculdade e espero dar-lhes muito orgulho como forma de gratidão.

Ao meu pai, Geraldo, pelo apoio, confiança e carinho. Sei que não somos de muitas palavras, mas agradeço por acreditar em mim e espero um dia poder retribuir todo o apoio que recebi durante esta caminhada.

Aos meus irmãos, Rafael, Sofia, Lara e à Melissa, que foi minha inspiração para a realização deste trabalho.

Aos meus tios, Andreia, Gisele e Wenderson, pelo apoio incondicional e torcida durante toda a minha caminhada, por sempre estarem ao meu lado quando precisei, mesmo de longe.

Aos meus queridos primos Gabriel, Laura, Júlia e Thaís, pelo apoio e torcida, estarei aqui sempre que precisarem.

À minha orientadora Júlia, por ter me acompanhado com muita paciência e profissionalismo durante a construção deste trabalho. Vivenciamos períodos de incertezas e o distanciamento, infelizmente, não permitiu que nos encontrássemos com frequência, mas agradeço pelos ensinamentos e por fazer parte da conquista de um dos meus sonhos. A você toda admiração por sua dedicação, confiança e oportunidade que depositou em mim.

À Hillary, minha imensa gratidão por todos os ensinamentos e carinho oferecido durante a construção deste trabalho.

As minhas amigas, que Deus e o curso de Nutrição me presentearam o meu eterno agradecimento. Morar sozinha em uma cidade e estudar diante de tantos desafios não teria sido fácil sem vocês, confesso que tinha dias que vocês foram minha inspiração para levantar da cama e enfrentar as aulas. Nossas risadas, passeios, conversas e desabafos levarei em meu

coração para sempre. À Isabela Jesus, minha gratidão por ensinar a gentileza e humildade, à Tayná Teixeira minha gratidão por ensinar a rir da vida com leveza e muita luz, minha companheira de yoga e viagens idealizadas. À Rayssa Martins pelo olhar da vida com delicadeza, simplicidade e muita garra. À Isabela Alcântara pelas inúmeras caronas e pelo exemplo de mulher que você é. À Roberta Luiza, minha companheira de várias histórias, gratidão por ensinar a nunca desistir da construção da minha própria história mesmo diante das nossas marcas o que importa é nossa felicidade e obrigada pelo mais presente mais lindo que nos agraciou, Henrique. Com vocês, aprendi o mais puro significado da palavra amizade. Amo vocês.

Ao projeto de extensão Atenção Nutricional ao praticante de exercício físico, esportista e atleta (NUTREEAL) que abriu os meus olhos para a Nutrição, aos meus pacientes que depositaram confiança em meus atendimentos. E em especial, a professora Fernanda Drummond pela confiança, oportunidade e ensinamentos.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Ouro Preto e à Escola de Nutrição pela oportunidade, em especial aos professores e funcionários que tornaram possível chegar até aqui.

“A liberdade é uma necessidade tão básica para a alma quanto o alimento para o nosso corpo”.

Sri Prem Baba

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Lesão em vespertílio.....	21
Quadro 1 – Critérios diagnósticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico (ACR 1997, SLICC 2012 e EULAR 2019).....	23
Figura 2 – Processo de seleção dos artigos sobre ácidos graxos e Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito dos ácidos graxos no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	37
Tabela 2 – Qualidade de evidência metodológica dos estudos selecionados.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA:	Ácido araquidônico
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
AGs:	Ácidos graxos
AGI:	Ácidos graxos insaturados
AGS:	Ácidos graxos saturados
AGT:	Ácidos graxos trans
ALA:	Alfa linolênico
AL:	Alfa linoleico
ANA:	Anticorpo antinuclear
BILAG:	<i>The British Isles Lupus Assessment Group</i>
C3:	Proteína do complemento C3
C4:	Proteína do complemento C4
CID-10:	Classificação Internacional de Doenças
COX:	Cicloxigenases
COX-2:	Ciclooxigenase-2
DHA:	Ácido docosaheptaenoico
DHGL:	Ácidos di-homogammalinolênico
ECLAM:	<i>European Consensus Lupus Activity Measure</i>
EPA:	Ácido eicosapentaenoico
EULAR:	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FAN:	Fator antinuclear
HDL:	Lipoproteína de alta densidade
ICAM-1:	Molécula de adesão intracelular
IFN- γ :	Interferon- γ
IL-1:	Interleucina 1
IL-4:	Interleucina 4
IL-5:	Interleucina 5
IL-6:	Interleucina 6
IL-10:	Interleucina 10
IL-17:	Interleucina 17

LDL:	Lipoproteína de baixa densidade
LES:	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LOX:	Lipoxigenases
LTB4:	Leucotrienos da classe B4
LupusQol:	<i>Lupus Quality of Life</i>
NF-kB:	Fator de transcrição nuclear
NK:	Células natural killer
PCI2:	Prostaciclina 2
PCR:	Proteína C reativa
PGA:	<i>Physician Global Assessment</i>
PGE2:	Prostaglandinas E2
PRISMA-P:	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
SBR:	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SLAM:	<i>Systemic Lupus Activity Measure</i>
SLEDAI:	<i>SLE Disease Activity Index</i>
SLICC:	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SF-36:	<i>Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey</i>
TFG:	Taxa de Filtração Glomerular
TG:	Triglicerídeos
Th1:	Células T auxiliares
Th2:	Células T auxiliares 2
Th17:	Células T auxiliares 17
TLR:	Receptores Toll-like
TLR-4:	Receptores Toll-like 4
TNF- α :	Fator de Necrose Tumoral alfa
TXA2:	Tromboxanos A2
VCAM-1:	Molécula de adesão de célula vascular
VHS:	Velocidade de hemossedimentação
VLDL:	Lipoproteínas de densidade muito baixa

Unidades de medidas

g:	Gramas
mg:	Miligramas

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca registrada

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença inflamatória autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação e dano tecidual. Pesquisas demonstraram que ácidos graxos podem reduzir biomarcadores inflamatórios, assim como desempenhar funções imunomoduladoras em doenças imunes. Sendo assim, o objetivo desta revisão sistemática foi sintetizar ensaios clínicos disponíveis na literatura que demonstram o efeito do consumo e administração de ácidos graxos sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada com base no protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA-P) sob o protocolo CRD42020179049. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed (Medline), LILACS (BVS), EMBASE e Web of Science. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada pela ferramenta *Revised Cochrane risk of bias tool for randomised trials* (RoB 2.0) da Cochrane. A avaliação foi realizada por dois pesquisadores independentes. A presente pesquisa bibliográfica resultou em 2910 artigos e destes, 10 foram selecionados, compreendendo um total de 460 indivíduos avaliados para compor esta revisão. No que se refere à utilização de ácidos graxos, 90% dos estudos utilizaram ácidos graxos do tipo poli-insaturados ômega-3 (n=9) em forma de cápsulas e apenas 10% avaliaram o consumo de ácidos graxos provenientes da dieta (n=1). Foram recuperados 2 ensaios clínicos, nos quais foram demonstrados redução de marcadores lipídicos (n=1) e melhora da qualidade de vida (n=1); 5 estudos randomizados controlados, nos quais todos (n=5) demonstraram resultados positivos da administração de ácidos graxos, reduzindo atividade da doença e atenuação de sinais clínicos, melhora de marcadores inflamatórios e melhora na qualidade de vida; e 3 ensaios clínicos randomizados duplo cego, no qual 2 encontraram redução da atividade da doença. No geral, no que se refere à atividade da doença, 50% dos estudos indicaram redução (n=5). Efeitos positivos e indesejáveis entre o consumo e suplementação de ácidos graxos foram encontrados nos estudos (n=4), mas de uma forma geral a maioria apresentou efeitos positivos. Diante do exposto, a maioria dos estudos utilizou ácidos graxos poli-insaturados, especialmente ômega-3, e demonstrou resultados benéficos, como a melhora da atividade da doença, a atenuação de sinais clínicos, e redução de marcadores inflamatórios. Sendo assim, estes podem ser aliados na terapia nutricional de pacientes lúpicos sobretudo por sua capacidade de controle de doenças autoimunes e crônicas, ao atuar na atividade da doença, atenuação de sinais clínicos e marcadores inflamatórios.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; ácidos graxos; terapia nutricional.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune inflammatory disease characterized by the production of autoantibodies, formation and deposition of immune complexes, inflammation and tissue damage. Research has shown that fatty acids can reduce inflammatory biomarkers as well as implement immunomodulatory functions in immune diseases. Therefore, the aim of this systematic review was to synthesize clinical trials available in the literature that demonstrate the effect of consumption and administration of fatty acids on systemic lupus erythematosus. This is a systematic literature review study, based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA-P) protocol under the CRD42020179049 protocol. The search was carried out in PubMed (Medline), LILACS (BVS), EMBASE and Web of Science databases. The methodological quality of randomized controlled trials was assessed using the Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). The assessment was carried out by two independent researchers. The bibliographic search resulted in 2910 articles and of these 10 articles were selected, comprising a total of 460 individuals to compose this review. Regarding the use of fatty acids, 90% of the studies used omega-3 polyunsaturated fatty acids (n = 9) in capsule form and only 10% evaluated the consumption of dietary fatty acids (n = 1). Two clinical trials were found, which demonstrated a reduction in lipid markers (n=1) and an improvement in quality of life (n=1), 5 randomized controlled studies in which all (n=5) showed positive results from the administration of fatty acids reducing disease activity and attenuation of clinical signs, improvement of inflammatory markers and improvement in quality of life and 3 double-blind randomized clinical trials in which 2 found reduced disease activity. Overall, regarding to disease activity, 50% of the studies indicated a reduction (n=5). Positive and undesirable effects between consumption and administration of fatty acids were found in the studies (n=4), but in general most of them showed positive effects. Given the above, most studies used polyunsaturated fatty acids, especially omega-3, and demonstrated beneficial results, such as improved disease activity, attenuation of clinical signs and inflammatory markers. Therefore, these can be allies in the nutritional therapy of lupus patients, especially for their ability to control autoimmune and chronic diseases, by acting on disease activity, attenuation of clinical signs and inflammatory markers.

Keywords: systemic lupus erythematosus; fatty acids; nutritional therapy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	Lúpus Eritematoso Sistêmico	19
2.2	Manifestações do LES	20
2.3	Diagnóstico e atividade do LES	22
2.4	Papel da inflamação no LES	25
2.5	Tratamento medicamentoso do LES	27
2.6	Ácidos Graxos e seu papel modulador na inflamação e no LES	28
3	OBJETIVOS	32
3.1	Objetivo Geral	32
3.2	Objetivos específicos	32
4	METODOLOGIA	33
5	RESULTADOS	35
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
	APÊNDICES	58
	APÊNDICE A - CRITÉRIOS PICOS USADOS PARA DEFINIR A QUESTÃO DE PESQUISA	58
	APÊNDICE B – ARTIGO “ÁCIDOS GRAXOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA”	59

1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes compõem um grupo heterogêneo de doenças, cujas causas podem envolver interações entre diversos fatores, dentre eles, genéticos, ambientais, dietéticos e estresse, que regulam vias celulares do organismo e do sistema imune (COSTA *et al.*, 2019). O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune de natureza crônica, multissistêmica que se manifesta em diferentes órgãos e é caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação e dano tecidual (BORBA *et al.*, 2008). Tal inflamação sistêmica e dano tecidual contribuem para o quadro clínico do LES e pode causar sequelas graves, resultando em incapacidade funcional ou morte (OKU e ATSUMI, 2018). Ademais, as características clínicas da doença são polimórficas e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão de sintomas como fadiga, febre, perda de peso, mialgia, artrite e lesões de pele (SHUR e GLADMAN, 2011).

A incidência e prevalência do LES variam globalmente. Na América do Norte, a taxa de incidência da doença é de 23,2 por 100.000 pessoas/ano (REES, 2017). Já na Europa, são mais baixas e as taxas de incidência foram estimadas em 2,35 na Dinamarca; 3,32 na França; 4,9 no Reino Unido e 7,4 pessoas/ano na Grécia (GERGIANAKI *et al.*, 2018). No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (2011), estima-se que cerca de 65.000 pessoas sejam acometidas pelo LES, sendo a maioria mulheres, com maior incidência e prevalência para indivíduos com idade entre 20 e 45 anos.

Em virtude da grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais do LES, bem como do fator de atividade no curso da doença, o tratamento almeja o controle de períodos agudos e redução de agravamentos da mesma (BORBA *et al.*, 2013). A terapêutica farmacológica do LES, segundo as recomendações da *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), acontece diante do manejo de três tipos de medicamentos, como hidroxicloroquina, glicocorticoides e imunossupressores como metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil (FANOURIAKIS *et al.*, 2019). Embora o uso dos medicamentos seja necessário em alguns tratamentos, este deve ser realizado cautelosamente, visto que podem surgir efeitos colaterais, tais como náuseas, aumento do risco de infecções, úlceras bucais e estomacais e diarreia (MALHEIRO *et al.*, 2005).

Diante disso, abordagens terapêuticas complementares ao uso de medicamentos como a dietoterapia estão sendo estudados para o controle da atividade da doença e melhora da qualidade de vida dos portadores de LES. Evidências científicas sugerem que uma intervenção

com lipídeos como ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) podem representar uma terapia adicional ao tratamento de doenças inflamatórias crônicas, ao passo que, diante da característica imunomoduladora dos mesmos, ocorre a redução das concentrações de proteína C reativa (PCR), eicosanoides pró-inflamatórios, citocinas e outros biomarcadores da inflamação (SORATTO e NAGEL, 2019).

Como a etiopatogenia do LES não é totalmente clara, e acredita-se que seja resultante da interação entre fatores genéticos, hormonais e ambientais que levam à perda da tolerância imunológica com produção de autoanticorpos (COSTI *et al.*, 2017), a ingestão destes nutrientes com característica anti-inflamatória pode ser capaz de auxiliar na redução de biomarcadores inflamatórios, assim como serem precursores de mediadores lipídicos que possuem características anti-inflamatórias e imunomoduladoras (SORATTO e NAGEL, 2019).

Embora exista uma plausibilidade biológica para a proposição de que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 possa auxiliar nos sinais e sintomas de LES, não há consenso a respeito de sua recomendação nestes pacientes. Portanto, faz-se necessário entender melhor o efeito do consumo e suplementação de ácidos graxos sobre o LES, como estratégia terapêutica para atenuação de sinais clínicos e fator de atividade da doença. Dessa forma, este presente trabalho busca revisar ensaios clínicos que avaliaram o efeito do consumo e suplementação de ácidos graxos sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é uma doença do Sistema Musculoesquelético e Tecido Conjuntivo descrita no capítulo XIII da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Os primeiros estudos acerca do LES foram realizados a partir da década de 50, nos quais foram observadas lesões avermelhadas na face que cobriam o nariz e bochechas e tais feridas foram comparadas às mordidas de lobo, resultando-se ao nome da doença de lúpus eritematoso (lúpus=lobo, eritematoso=vermelho) (ZERBINI; FIDELIX, 1989 *apud* ARAÚJO e TRAVERSO-YÉPEZ, 2007).

Dessa forma, o LES é caracterizado como uma doença inflamatória crônica, de natureza multissistêmica, com causa desconhecida, autoimune e presença de autoanticorpos (BORBA *et al.*, 2008; MOCARZEL *et al.*, 2015). Quando presentes no organismo, os autoanticorpos atacam células e tecidos saudáveis, e promovem a ativação celular da doença por respostas dos linfócitos B e T e perda da tolerância imunológica contra autoantígenos (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

A combinação de fatores genéticos, hormonais e ambientais parece contribuir para elevar a prevalência do LES, e a junção de tais fatores em indivíduos geneticamente suscetíveis pode gerar um desequilíbrio no sistema imunológico, favorecendo o surgimento da doença (ARAÚJO e TRAVERSO-YÉPEZ *et al.*, 2007).

A incidência mundial e prevalência do LES variam e são influenciadas por diferenças étnicas, geográficas e exposições ambientais (CARTER *et al.*, 2016). Portanto, a frequência da doença é variável na população e diversos estudos relataram o perfil epidemiológico do LES nos últimos anos. Geralmente, a doença costuma ser menos prevalente na Europa do que em outras regiões (GERGIANAKI *et al.*, 2018).

Os Estados Unidos são o país com maior prevalência mundial de LES, registrando cerca de 241/100.000 casos da doença (REES *et al.*, 2017). Ainda segundo Rees e colaboradores (2017), no Reino Unido a incidência da doença foi de 4,9 por 100.000 pessoas/ano durante o período de 1999 a 2012. No Brasil, na região sul do país, foi estimada incidência de 4,8 casos/100.000 habitantes por ano (MOCARZEL *et al.*, 2015), com maior tendência de manifestação em mulheres de idade fértil.

No que se refere a fatores de risco para doença, é do conhecimento científico que as características fenotípicas, etnia e disparidades socioeconômicas são determinantes de saúde que influenciam na frequência e progressão da mesma (SOMERS *et al.*, 2014). Recentes estudos indicam que pacientes hispânicos e do sudeste asiático tendem a sofrer com atividade mais severa da doença e danos em órgãos (LEWIS e JAWARD, 2017). Geralmente, a prevalência da doença é maior em pacientes de ascendência africana e, concomitante às populações asiáticas, hispânicas e aborígenes, podem desenvolver LES mais cedo do que os pacientes de populações brancas, além do início mais agudo da doença, maior risco e gravidade de manifestações clínicas (CARTER *et al.*, 2016).

Em relação a fatores como sexo e idade, o LES é mais frequente em mulheres do que homens. No geral, a proporção de mulheres para homens é de 10-15:1 em adultos e 3-5:1 em crianças (CATTALINI *et al.*, 2016), de tal forma que estudos indicam que a predominância feminina pode ser resultado de interações entre hormônios sexuais, genética, epigenética e microbiota intestinal (KRASSELT *et al.*, 2017). No Brasil, a incidência da doença foi maior em mulheres (90,7%), coincidindo com a tendência universal (COSTI *et al.*, 2017).

Embora não tenha cura, segundo Costi e colaboradores (2017) a mortalidade da doença é definida por padrões bimodais, em que, nos estágios iniciais a mortalidade é causada principalmente por infecção, seguida da atividade renal prejudicada ou agravos do sistema nervoso central. Nos estágios mais avançados, pode haver um aumento da mortalidade devido às doenças cardiovasculares, como aterosclerose e inflamação crônica.

Neste mesmo estudo, os autores descrevem que a mortalidade da doença em brasileiros foi correspondente a 4,76 óbitos/100.000 habitantes e as maiores taxas de mortalidade foram encontradas nas regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste quando comparadas à média nacional (COSTI *et al.*, 2017).

2.2 Manifestações do LES

A doença evolui com manifestações clínicas e polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões (BORBA *et al.*, 2008). A sintomatologia do LES é variável e os principais órgãos acometidos podem ser a pele, rins, articulações e coração, com sintomas localizados e sistêmicos (REIS *et al.*, 2007).

Segundo a SBR, as manifestações gerais incluem fadiga, febre, perda de peso, linfadenopatia, e conforme o comprometimento em órgãos ou sistemas podem ser mais

específicas. Uma das manifestações mais frequentes são as lesões de pele denominadas de “lesões em vespertílio” ou asa de borboleta (Figura 1) caracterizadas por manchas vermelhas que aparecem na face mediante a exposição do paciente à luz solar ou à luz artificial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

Figura 1 – Lesão em vespertílio.



Fonte: Biblioteca Virtual em Saúde, 2016.

As manifestações cutâneas são comuns e podem ocorrer em 75-80% dos pacientes (VERA-RECARREN *et al.*, 2010), e podem ser do tipo aguda. Lesões eritematosas endurecidas na região malar, braços, mãos, couro cabeludo, tórax e pescoço estão mais associadas ao LES (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

Manifestações hematológicas também são características da doença. A citopenia, definida como os baixos níveis de células sanguíneas no organismo, é comum em pacientes lúpicos assim como a linfopenia está associada com alta atividade da doença e danos em órgãos (VILÁ *et al.*, 2006). Outra manifestação comum no organismo diz respeito ao comprometimento renal, o qual pode levar à falência do órgão com piora do prognóstico do paciente. Segundo Almaani e colaboradores (2017), cerca de 50% dos pacientes com LES têm algum comprometimento renal.

A inflamação das membranas de revestimento do pulmão, mais conhecida como pleurite, é a manifestação respiratória mais comum em pacientes com LES. Cerca de 30-50% dos pacientes são afetados por tal condição (KAMEN e STRANGE, 2010), que costuma aparecer durante estágios mais tardios da doença, associando-se com uma alta taxa de mortalidade (AGUILERA-PICKENS e ABUD-MENDOZA, 2018). Existem também manifestações neuropsiquiátricas, que podem ser causadas por vasculopatias, autoanticorpos e mediadores inflamatórios, levando a quadros de meningite, cefaleia e disfunção cognitiva. Ao

passo que, também há a presença de manifestações gastrointestinais em pacientes lúpicos como anorexia, náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

2.3 Diagnóstico e atividade do LES

Considerando-se a ampla magnitude de manifestações do LES e como em cada paciente pode se manifestar de maneira única, o diagnóstico da doença ocorre segundo os critérios de classificação desenvolvidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR). Tais critérios foram desenvolvidos em 1982 e revisados em 1997 (PETRI *et al.*, 2012). O diagnóstico é estabelecido a partir da manifestação simultânea de pelo menos 4 dos 11 critérios propostos pelo ACR descritos no Quadro 1, que compreendem eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais e/ou nasofaríngeas, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, hematológicas, imunológicas e fator antinuclear (FAN) positivo (ALMEIDA *et al.*, 2012).

Faz-se necessário destacar que a avaliação laboratorial também auxilia no diagnóstico mediante a constatação de alterações hematológicas (leucopenia e/ou linfopenia e/ou plaquetopenia e/ou anemia hemolítica), assim como alterações do sedimento urinário. Embora seja um fato raro, é possível que haja pacientes lúpicos que não se enquadrem ou apresentem os critérios de diagnóstico, principalmente se apresentam o anticorpo específico de LES e apenas uma manifestação clínica (BORBA *et al.*, 2008).

Em 2012, a *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) conhecida como um grupo internacional dedicado à pesquisa clínica com LES, revisou os critérios de diagnóstico do ACR (PETRI *et al.*, 2012) e em 2019 a *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica, atualizou o critério de classificação do LES, no qual se inclui 10 domínios e 22 critérios com pesos variáveis de 2-10, além do resultado de teste de anticorpo antinuclear (ANA) positivo - um critério obrigatório – sendo um peso de 10 necessário para classificar o LES (ARINGER *et al.*, 2019). Embora estes últimos critérios de diagnóstico da doença sejam mais complexos, a aplicação de tal modelo se torna mais viável para ensaios clínicos ou diagnósticos de casos mais desafiadores (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

Quadro 1 – Critérios diagnósticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico (ACR 1997, SLICC 2012 e EULAR 2019).

Critérios ACR 1997	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Eritema malar 2. Lesão discoide 3. Fotossensibilidade 4. Úlceras orais 5. Artrite 6. Serosite 7. Comprometimento renal 8. Alterações neurológicas 9. Alterações hematológicas 10. Alterações imunológicas 11. Anticorpos antinucleares 	
Critérios SLICC 2012	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lúpus cutâneo agudo 2. Lúpus cutâneo crônico 3. Úlceras orais 4. Alopecia não cicatricial 5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular 6. Serosite 7. Renal 8. Neurológico 9. Anemia hemolítica 10. Leucopenia $<4000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1000/\text{mm}^3$ 11. Trombocitopenia $<100000/\text{mm}^3$ 12. Fator antinuclear positivo 13. Anticorpo anti-DNA positivo 14. Anticorpo anti-Sm positivo 15. Positividade de anticorpos antifosfolípídeos 16. Complemento reduzido (frações C3,C4,CH50) 17. Teste de Coombs direto (na ausência de anemia hemolítica) 	
Critérios EULAR 2019	
Critério de entrada: FAN $\geq 1:80$ no teste por imunofluorescência em células epiteliais humanas tipo 2 (HEp-2) ou um imunoensaio de rastreamento com FAN positivo (Ausente= não é classificado como LES)	
	PESO
Constitucional	
Febre	2
Hematológico	
Leucopenia	3

Trombocitopenia	4
Hemólise autoimune	4
Neuropsiquiátrico	
Delírio	2
Psicose	3
Convulsão	5
Mucocutâneo	
Alopecia sem cicatrizes	2
Úlceras orais	2
Lúpus discoide OU cutâneo subagudo	4
Lúpus agudo cutâneo	6
Serosal	
Derrame pleural ou pericárdico	5
Pericardite aguda	6
Musculoesquelético	
Envolvimento articular	6
Renal	
Proteinúria >0,5g/24H	4
Biópsia renal Nefrite Lúpica classe 2 ou 5	8
Biópsia renal Nefrite Lúpica classe 3 ou 4	10
Anticorpos antifosfolipídeos	
Anticorpos anticardiolipina OU	
Anticorpos antiβ2GP1 OU	
Anticoagulantes do lúpus	2
Proteínas do complemento	
C3 baixo ou C4 baixo	3
C3 baixo e C4 baixo	4
Anticorpos específicos para LES	
Anticorpo anti-dsDNA OU	
Anticorpo anti-Smith	6

Fonte: adaptado de Borba *et al.*, 2008; Petri *et al.*, 2012; Aringer *et al.*, 2019; LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico; ACR - American College of Rheumatology; SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinic; EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology; FAN – Fator antinuclear; GP1-glicoproteína 1; Anticorpo anti-dsDNA – anticorpo anti DNA de dupla fita.

Devido à característica sistêmica e à heterogeneidade clínica da doença, a avaliação e quantificação precisa da atividade do LES tem sido um desafio, portanto, para avaliar a atividade da doença, que geralmente acomete muitos órgãos, algumas medidas podem ser úteis. O *The British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)*, *SLE Disease Activity Index (SLEDAI)*, *Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)*, *European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM)* e *Physician Global Assessment (PGA)* são os instrumentos mais comuns para avaliar a atividade da doença (GERGIANAKI *et al.*, 2018).

O índice BILAG avalia a atividade global da doença com base no envolvimento dos órgãos do paciente, em uma escala que varia de alta atividade da doença a não atual ou envolvimento prévio de órgãos (ISENBERG *et al.*, 2005). O SLEDAI avalia a atividade da doença com relação aos últimos 10 dias, levando em consideração o órgão acometido por meio da avaliação, parâmetros clínicos e laboratoriais, sendo que escores superiores a 8 indicam doença ativa e variações maiores ou iguais a 12 pontos indicam atividade grave do LES (GLADMAN *et al.*, 2002).

O SLEDAI foi revisado e deu origem ao SLEDAI-2K, que inclui a atividade de alguns parâmetros ao invés de pontuações dos mesmos (GLADMAN *et al.*, 2002). A persistência de eritema, alopecia, úlceras mucosas e valores de proteinúria acima de 0,5g em 24 horas podem auxiliar na avaliação da atividade da doença. Já o ECLAM avalia a atividade da doença ao longo do último mês, compreendendo 15 parâmetros clínicos e laboratoriais, com escores que variam de 0 a 10 (GRIFFITHS *et al.*, 2005).

Além dos instrumentos de avaliação da atividade da doença, existem outros instrumentos que dizem respeito à qualidade de vida dos pacientes. As escalas de qualidade de vida relacionadas à saúde medem alterações nos aspectos funcionais, sociais e psicológicos, assim como refletem sobre a percepção do paciente com relação a sua própria saúde, portanto, podem ser consideradas um importante parâmetro que avalia o impacto das doenças crônicas (FREIRE *et al.*, 2011).

O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey*) é um instrumento de avaliação de qualidade de vida com 36 itens que abrangem domínios como capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, aspectos sociais e saúde mental. Outro instrumento válido para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com LES é o *Lupus Quality of Life* (LupusQol), com 34 itens que contemplam saúde física, emocional, fadiga, dor, imagem corporal (McELHONE *et al.*, 2007).

2.4 Papel da inflamação no LES

A inflamação é um mecanismo de defesa natural do organismo contra ações de patógenos e danos teciduais, definida como uma resposta adaptativa que o organismo humano desencadeia diante de estímulos e condições nocivas como infecções ou lesões teciduais (MAJNO e JORIS, 2004). Ao reconhecer um processo infeccioso, o organismo, por meio de macrófagos e mastócitos no tecido, gera uma resposta inflamatória diante da liberação de

quimiocinas, citocinas, eicosanoides, aminas vasoativas e produtos de cascatas proteolíticas (MEDZHITOV *et al.*, 2008). A inflamação contínua, em condições crônicas, gera uma resposta anormal desenvolvendo doenças autoimunes como o LES (DUAN *et al.*, 2019).

Nas doenças autoimunes, o sistema imunológico pode perder sua tolerância aos próprios constituintes, gerando uma resposta a vários tecidos normais no qual a autoimunidade é decorrente de reações do próprio organismo contra ele mesmo (MACHADO, 2016). Assim, há uma perda da tolerância imunológica a antígenos do próprio organismo, o que pode levar ao desenvolvimento da doença em si.

Dessa forma, considerando-se o importante papel do sistema imunológico de diferenciação de organismos próprios de não próprios, por meio do reconhecimento de antígenos nas superfícies celulares e estruturais de organismos estranhos, as doenças autoimunes como o LES, ocorrem diante de um possível erro no processo imunológico de tolerância a autoantígenos, no qual os autoanticorpos são produzidos com a função de ataque às próprias células e tecidos humanos (MACHADO, 2016).

No LES existe uma grande quantidade de antígenos e anticorpos que formam imunocomplexos, estes por sua vez, são depositados nos tecidos, formando um processo de hipersensibilidade (ROBBINS *et al.*, 2008 *apud* MACHADO, 2016) com deposição de anticorpos em tecidos, incluindo pele, rins e cérebro, desencadeando uma resposta inflamatória e possíveis danos aos órgãos (GOTTSCHALK *et al.*, 2015).

Além disso, considerando a doença como poligênica e multifatorial, que possui interação entre diversos fatores imunopatogênicos, a inflamação é um fator chave na patogênese da doença. As células B são capazes de produzir autoanticorpos devido ao papel de células apresentadoras de antígeno e são produtoras de citocinas inflamatórias. É uma característica do LES a presença de células B hiperativas e a perda da tolerância de células B, o que possibilita a produção de ANA pelas células plasmáticas (GOTTSCHALK *et al.*, 2015). Os ANA são um grupo de autoanticorpos que atuam em componentes celulares cuja produção é característica de doenças autoimunes como o LES (LARA e NEVES., 2004).

Similarmente, as respostas inflamatórias também podem ser mediadas por células T, como, por exemplo, células T auxiliares 1 (Th1) que produzem citocinas pró-inflamatórias como interferon- γ (IFN- γ); células T auxiliares 2 (Th2) que produzem citocinas como interleucina 4 (IL-4) e interleucina 5 (IL-5), que produzem autoanticorpos de alta afinidade; e células T auxiliares 17 (Th17) que conduzem à diferenciação de células plasmáticas e produção

de autoanticorpos patogênicos, provocando uma inflamação sistêmica (GOTTSCHALK *et al.*, 2015).

Ademais, outros marcadores inflamatórios estão associados à doença, estando aumentados em pacientes com LES ativo (TIMÓTEO *et al.*, 2016), como a PCR, associada a infecções severas em pacientes com LES (ARINGER *et al.*, 2019). Tal proteína é induzida pela citocina interleucina 6 (IL-6), também de característica pró-inflamatória (TIMÓTEO *et al.*, 2016).

Ainda no que se refere ao potencial inflamatório de marcadores do LES, as proteínas do sistema complemento desempenham um papel importante em alguns tipos de reações inflamatórias (ITURRY-YAMAMOTO e PORTINHO, 2001). As proteínas do sistema complemento são responsáveis por destruir patógenos e remoção de imunocomplexos, sendo que deficiências nos seus receptores podem contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes (FERREIRA *et al.*, 2019). No LES, o comprometimento na ativação da via clássica associado à deficiência dos receptores prejudica a remoção dos complexos imunes, favorecendo então a produção de autoanticorpos (FERREIRA *et al.*, 2019). Além disso, os complexos imunes são depositados nos órgãos e tecidos, ao passo que levam à inflamação e à fisiopatogenia do LES (UTIYAMA *et al.*, 2004).

2.5 Tratamento medicamentoso do LES

Diante da avaliação da doença a abordagem terapêutica inclui algumas medidas que podem auxiliar no tratamento do LES. O tratamento medicamentoso é um dos tratamentos convencionais para a doença e deve ser feito de forma individualizada para cada paciente a depender do acometimento e gravidade dos órgãos e sistemas (BORBA *et al.*, 2008).

O tratamento deve visar à melhora dos resultados dos pacientes em longo prazo com o objetivo de remissão de sintomas e sinais da doença, bem como reduzir o acúmulo de danos e minimização dos efeitos colaterais dos medicamentos (FANOURIKIS *et al.*, 2019).

No tratamento clínico, podem ser usados diversos medicamentos para o controle da doença, incluindo glicocorticoides, antimaláricos, drogas anti-inflamatórias não esteroidais e agentes imunossupressores. Os antimaláricos, como a hidroxicloroquina, contêm efeitos antitrombóticos secundários à inibição da adesão, agregação e ativação plaquetária, sendo, portanto, importante no tratamento de pacientes com risco de trombose (KIRIAKIDOU e CHING, 2020). A eficácia do fármaco foi estabelecida em estudos com doses de 6,5 mg/kg/dia.

Já em pacientes em remissão a longo prazo estes podem ter sua dose reduzida (FANOURIAKIS *et al.*, 2019).

Além dos antimaláricos, os glicocorticoides são considerados agentes medicamentosos prioritários para a maioria das manifestações do LES, com dosagens e durações de tratamento que variam conforme a gravidade de cada caso (BORBA *et al.*, 2008). Segundo Kirou e colaboradores (2007) a prednisona é considerada o fármaco padrão, com doses que podem ser divididas em doses baixas (0,125 mg/kg/dia); doses moderadas (0,125 a 0,5mg/kg/dia); doses altas (0,6 a 1 mg/kg/dia) e doses muito altas (1 a 2mg/kg/dia). Entretanto, as doses devem ser utilizadas com cautela diante dos possíveis efeitos colaterais do medicamento, incluindo a ocorrência de infecções oportunistas como doença invasiva pneumocócica, infecções do trato respiratório e urogenitais (SKARE *et al.*, 2016).

A utilização dos agentes imunossupressores dependerá das manifestações da doença, idade do paciente, questões de segurança e custo. Os fármacos metotrexato e azatioprina podem ser utilizados com doses de 10mg/semana e 1 a 2mg/kg/dia, respectivamente, (BRASIL, 2013) em pacientes que não têm o controle dos sintomas após o uso de glicocorticoides ou hidroxiclороquina, ou quando esta última sozinha não é suficiente para amenizar os sintomas (FANOURIAKIS *et al.*, 2019). Efeitos colaterais também podem ser observados mediante o uso do metotrexato e azatioprina incluindo hepatotoxicidade, pneumonite, estomatites, infecções, alopecia, cefaleia e intolerância gastrointestinal (SILVA *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2014).

2.6 Ácidos Graxos e seu papel modulador na inflamação e no LES

Os lipídeos são definidos como compostos insolúveis em água constituídos de uma série de substâncias, dentre elas os ácidos graxos (AG) (LEHNINGER *et al.*, 2014). Os lipídeos são responsáveis por atuarem como cofatores enzimáticos, pigmentos fotossensíveis, transportadores de elétrons, agentes emulsificantes e hormônios, ademais, possuem funções biológicas variadas conforme sua estrutura química, por exemplo, gorduras e óleos fornecem as principais formas de armazenamento de energia, enquanto fosfolipídeos e esteróis se constituem como elementos estruturais de membranas biológicas (LEHNINGER *et al.*, 2014).

Os AG são classificados conforme o comprimento da cadeia carbônica e divididos em ácidos graxos saturados (AGS) e ácidos graxos insaturados (AGI) (SANTOS *et al.*, 2013). Segundo Radzikowska e colaboradores (2019), os AG são fontes essenciais de energia,

componentes estruturais fundamentais das células e desempenham importantes papéis na modulação das respostas imunes, como modular a produção de citocinas, proliferação de linfócitos, expressão de moléculas de superfície, fagocitose, apoptose, e inibição da atividade de células *natural killer* (NK) (MERCALI, 2013).

Além disso, AGS e AGI são capazes de influenciar as funções efetoras e reguladoras das células imunes associadas às respostas inatas e adaptativas, alterando a composição e a fluidez da membrana agindo através de receptores específicos (RADZIKOWSKA *et al.*, 2019).

No que se refere ao papel inflamatório, os AGS ativam vias pró-inflamatórias mediadas por receptores *Toll-like* 4 (TLR-4) estimulados pelo fator de transcrição nuclear NF- κ B e expressão da enzima ciclooxygenase-2 (COX-2) (OLIVEIRA e PINHEIRO, 2013). Ademais, existe uma associação positiva entre o consumo de AGS e as concentrações de marcadores inflamatórios como PCR, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), IL-6, molécula de adesão de célula vascular (VCAM-1) e de adesão intracelular (ICAM-1) (BRESSAN *et al.*, 2009).

Igualmente, os ácidos graxos trans (AGT) possuem possíveis mecanismos de ação na inflamação e função endotelial diante de sua incorporação nos fosfolipídeos das membranas celulares do endotélio vascular, monócitos, adipócitos e macrófagos, alterando vias de sinalização e transcrição bem como a função dos receptores específicos destas células (MASI e SILVA, 2009).

Dentre os AGI, os ácidos alfa linolênico (ALA), conhecido por ômega-3, e alfa linoleico (AL), conhecido por ômega-6, são considerados como AG essenciais, pois, embora sejam essenciais para o funcionamento e desenvolvimento do organismo, não são sintetizados pelo mesmo, devendo ser, portanto, adquiridos por meio da dieta (OLIVEIRA e PINHEIRO, 2013). Os AG ômega-6 são encontrados em castanhas, sementes e óleos vegetais. Já os ácidos da série ômega-3 são comumente encontrados nos peixes, sendo representados pelo ácido alfa-linolênico (18:3) que, após o metabolismo, originam o EPA e DHA, também encontrados em óleos de peixes (NASCIUTTI *et al.*, 2015).

Os ácidos graxos da série ômega-3 e ômega-6 possuem importantes funções em processos de coagulação e inflamação. Tais AG produzem metabólitos, conhecidos como eicosanoides, que são responsáveis pela modulação da resposta inflamatória do organismo e são derivados do ácido araquidônico (AA) resultando em três classes de eicosanoides, sendo essas as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (LEHNINGER *et al.*, 2014). Os ácidos di-homogammalinolênico (DHGL), AA e EPA são precursores da formação dos eicosanoides,

envolvendo duas vias de atuação definidas como as COX e lipoxigenases (LOX) (CASANOVA e MEDEIROS, 2011).

Por meio da ativação da via COX, o AA é convertido em compostos da série 2 como prostaglandinas E2 (PGE2), tromboxanos A2 (TXA2), prostaciclina 2 (PGI2) e leucotrienos da classe B4 (LTB4), os quais possuem características pró-inflamatórias apresentando ação quimiotática, vasoconstritora e agregante plaquetária (CASANOVA e MEDEIROS, 2011). Sendo assim, os AG ômega-6 geram metabólitos com características pró-inflamatórias (SANTOS *et al.*, 2013).

O EPA, derivado do ácido alfa-linolênico, é metabolizado preferencialmente pela via das LOX, sendo esta precursora de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina da classe 3 e leucotrienos da classe 5 que, ao contrário das anteriores, apresentam ações anti-inflamatórias e antiagregação plaquetária (CASANOVA e MEDEIROS, 2011). Sendo assim, os AG ômega-3 proporcionam efeitos anti-inflamatórios associando-se à redução de marcadores inflamatórios como moléculas de adesão e PCR (SANTOS *et al.*, 2013).

De uma maneira geral, os AG são conhecidos por influenciar direta e indiretamente nas respostas inflamatórias e imunes. A resposta inflamatória dos AGS parece ser devido a receptores *Toll-like* (TLR) (ROCHA *et al.*, 2017), que desempenham papel importante na detecção e reconhecimento de patógenos, assim como na sinalização da produção de citocinas pró-inflamatórias. O equilíbrio entre a ativação e inativação dos receptores TLR previne uma resposta inflamatória e imunológica acentuada, sendo esta característica de doenças autoimunes, como o LES (FERRAZ *et al.*, 2011).

Nas doenças autoimunes como o LES, a autoimunidade e o processo inflamatório se relacionam com as alterações do perfil lipídico e metabolismo de lipoproteínas na doença. Pacientes com alterações lipídicas como altos níveis de triglicérides (TG), lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), possuem agravamento pela maior atividade inflamatória da doença (KLACK *et al.*, 2012).

Portanto, os lipídeos com características anti-inflamatórias podem atuar nas respostas imunes mediante alguns mecanismos, como redução da proliferação de linfócitos, síntese de citocinas, diminuição da atividade fagocítica e modificação da atividade das células NK (DE PABLO e CIENFUEGOS, 2000).

Sendo assim, a dieta e a suplementação de ácidos graxos possuem um papel fundamental na inflamação, e na literatura, alguns estudos sugerem o papel dos ácidos graxos no controle do LES. Portanto, uma forma promissora de abordagem dietoterápica para o controle de doenças

autoimunes, como o LES, é a utilização de ácidos graxos objetivando a atenuação de sintomas, redução de marcadores inflamatórios e controle da atividade da doença, sendo necessária a presente revisão sistemática, para síntese crítica das informações disponíveis sobre o tema.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Revisar ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito do consumo e suplementação de ácidos graxos sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

3.2 Objetivos específicos

- Levantar e sintetizar informações acerca do consumo ou suplementação de ácidos graxos no organismo de pacientes com LES;
- Avaliar se o consumo ou suplementação de ácidos graxos ameniza ou piora sinais e sintomas clínicos do LES.

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura visando responder à seguinte pergunta de pesquisa: “Qual o efeito do consumo e suplementação de ácidos graxos no Lúpus Eritematoso Sistêmico?”, estruturada conforme estratégia PICOS (Apêndice A). Para isso, foram utilizadas as bases eletrônicas PubMed (Medline), LILACS (BVS), EMBASE e *Web of Science*, utilizando os descritores do MeSH, DECS e Emtree para Lúpus Eritematoso Sistêmico: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”; “Lupus Erythematosus, Systemic”; “Lupus Eritematoso Sistêmico”; “Doença de Libman-Sacks”; “Lúpus Eritematoso Disseminado”; “Systemic Lupus Erythematosus”; “Lupus Erythematosus Disseminatus”; “Libman-Sacks Disease”; “Disease, Libman-Sacks”; “Libman Sacks Disease”. Para ácidos graxos foi utilizado: “Ácidos Graxos, Fatty Acids, Ácidos Grasos”; “Ácidos Graxos Esterificados”; “Ácidos Graxos Saturados”; “Acids, Fatty”; “Fatty Acids, Esterified”; “Acids, Esterified Fatty”; “Esterified Fatty Acids”; “Fatty Acids, Saturated”; “Acids, Saturated Fatty”; “Saturated Fatty Acids”; “Aliphatic Acids”; “Acids, Aliphatic”.

As estratégias de busca na base de dados PubMed foram definidas por: #1 “Systemic Lupus Erythematosus” [Mesh] OR (Lupus Erythematosus Disseminatus*) OR (Libman-Sacks Disease) OR (Disease, Libman-Sacks) OR (Libman Sacks Disease) #2 Acids, Fatty [Mesh] OR Fatty Acids, Esterified OR Acids, Esterified Fatty OR Esterified Fatty Acids OR Fatty Acids, Saturated OR Acids, Saturated Fatty OR Saturated Fatty Acids OR Aliphatic Acids OR Acids, Aliphatic.

Na base Web of Science a busca foi realizada por: (((“Systemic Lupus Erythematosus” OR “Lupus Erythematosus Disseminatus” OR “Libman-Sacks Disease” OR “Disease, Libman-Sacks” OR “Libman Sacks Disease”) AND (“Acids, Fatty” OR “Fatty Acids, Esterified” OR “Acids, Esterified Fatty” OR “Esterified Fatty Acids” OR “Fatty Acids, Saturated” OR “Acids, Saturated Fatty” OR “Saturated Fatty Acids” OR “Aliphatic Acids” OR “Acids, Aliphatic”))).

E na base de dados da EMBASE foi feita a busca por: 'fatty acid, free'/exp OR 'fatty acids componente' OR 'fatty acids, nonesterified'/exp OR 'ffa'/exp OR 'free fatty acid'/exp OR 'nfa'/exp OR 'non esterified fatty acid'/exp OR 'nonesterified fatty acid'/exp OR 'nonesterized fatty acid'/exp OR 'phosphatide fatty acid'/exp OR 'phospholipid fatty acid'/exp OR 'triglyceride fatty acid'/exp OR 'unesterified fatty acid'/exp; 'dermatovisceritism, malignant'/exp OR 'disseminated lupus'/exp OR 'disseminated lupus erythematoses'/exp OR 'disseminated lupus erythematosus'/exp OR 'disseminated lupus erythematosus'/exp OR 'erythematoses

visceralis'/exp OR 'lupovisceritis'/exp OR 'lupus erythematoses disseminatus'/exp OR 'lupus erythematosus disseminatus'/exp OR 'lupus erythematosus visceralis'/exp OR 'lupus erythematosus, systemic'/exp OR 'osler libman sacks disease'/exp OR 's.l.e./exp OR 'sle'/exp OR 'systemic lupus erythematoses'/exp OR 'systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus'/exp.

Na base LILACS usou-se estratégia: (tw: (MH: "Fatty Acids" OR (Ácidos Grasos) OR (Ácidos Graxos \$) OR (Ácidos Graxos Esterificados) OR (Ácidos Graxos Saturados) OR MH: D10. 251 OR SP4.011.097.039.704.390)) AND (tw:(MH:" Lupus Erythematosus, Systemic" OR (Lúpus Eritematoso Sistêmico) OR (Lupus Eritematoso Sistêmico) OR (Doença de Libman-Sacks) OR (Lúpus Eritematoso Disseminado) OR MH: C17.300.480 OR C20.111.590)).

Os critérios de inclusão para os artigos elegíveis foram ensaios clínicos, originais, que analisaram o efeito do consumo e, ou suplementação de ácidos graxos no tratamento do LES. Ao passo que, os critérios de exclusão foram: estudos em duplicatas, estudos em animais ou *in vitro*, artigos de revisão, estudos transversais ou observacionais, relatos de caso, série de casos, estudos ecológicos, estudos sobre outras morbidades ou com mulheres grávidas e crianças. Idioma e data não foram limitados na estratégia de busca.

Não foram utilizados filtros de pesquisa nas bases de dados. Na primeira e segunda etapa de seleção dos artigos, estes foram analisados de acordo com o título e resumo, excluindo aqueles que não obedeciam aos critérios de inclusão. Na terceira etapa, de seleção dos artigos, os mesmos foram analisados por meio da leitura na íntegra. A busca foi realizada por dois pesquisadores (ALPC e HCN) e as divergências analisadas por um terceiro (JCCC).

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada pela ferramenta *Revised Cochrane risk of bias tool for randomised trials* (RoB 2.0) que classifica os estudos como alto, baixo ou risco incerto de viés.

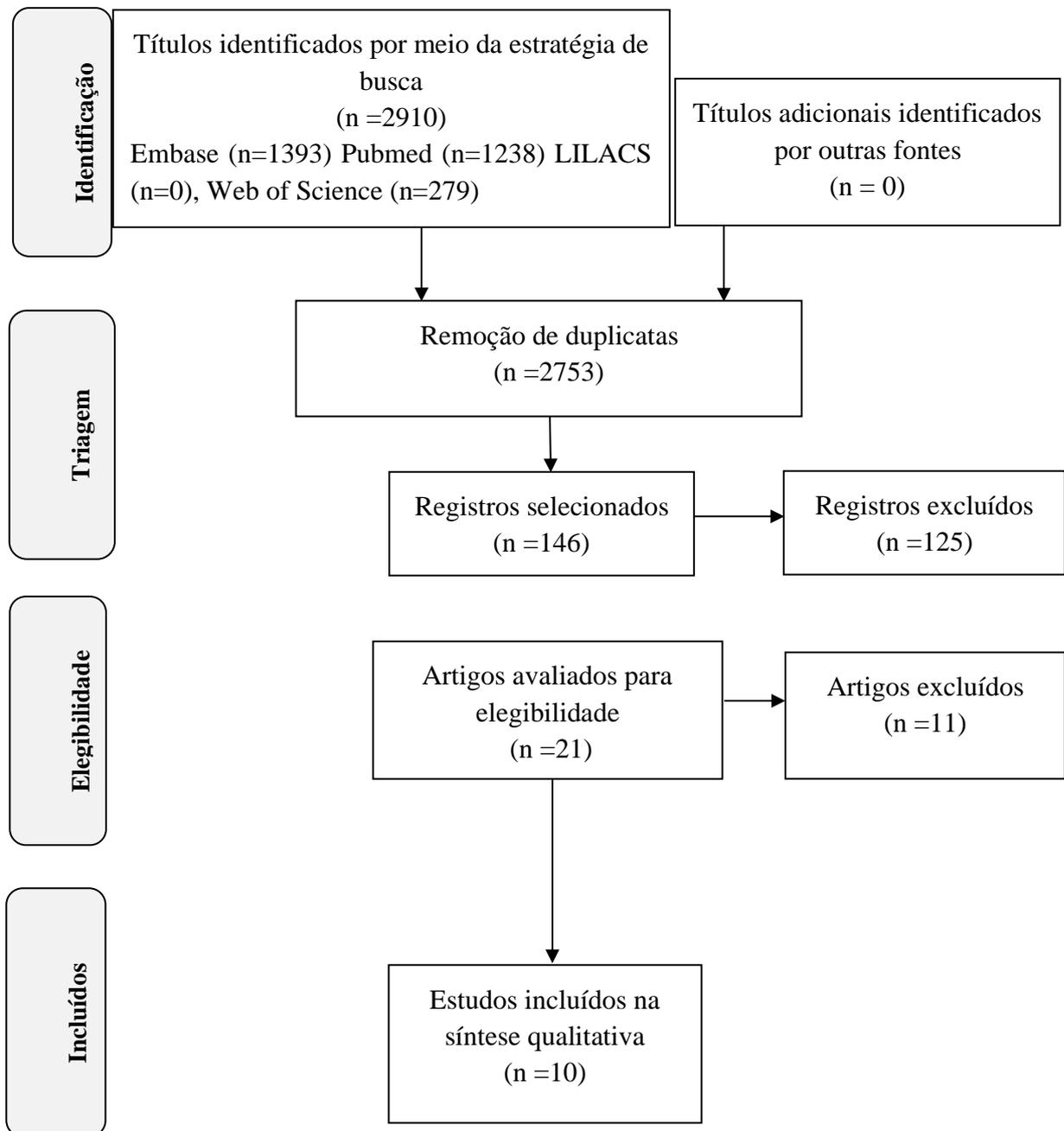
5 RESULTADOS

Os resultados deste trabalho são apresentados na forma do artigo intitulado “Ácidos graxos no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão sistemática” (Apêndice B). Conforme a estratégia preestabelecida, a pesquisa bibliográfica resultou na extração de 2910 artigos. Destes, 1393 foram recuperados da base de dados EMBASE, 1238 da PubMed e 279 da *Web of Science*. Na base de dados LILACS não foram encontrados estudos.

Dos artigos recuperados, seis não estavam disponíveis para leitura e, portanto, foram solicitados aos autores a disponibilização. No entanto, não houve respostas, de forma que não foram incluídos. Após o processo de seleção e remoção de artigos, segundo critérios propostos e duplicatas, 10 artigos foram selecionados para compor a presente revisão sistemática, sendo, dois ensaios clínicos, cinco ensaios clínicos randomizados e três ensaios clínicos randomizados duplo cego, compreendendo um total de 460 indivíduos avaliados na presente revisão sistemática (Figura 2).

Os dados dos artigos selecionados estão apresentados na Tabela 1. No que se refere às características da população avaliada, 70% dos estudos (n=7) foi realizado com pacientes de ambos os sexos, e os demais com pacientes somente do sexo feminino (n=3). Todos os estudos tiveram intervenção com ácidos graxos, as quais variaram de 12 semanas até 6 meses de duração.

Figura 2 – Processo de seleção dos artigos sobre ácidos graxos e Lúpus Eritematoso Sistêmico.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Tabela 1 – Efeito dos ácidos graxos no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Autor/Ano/ País	Amostra (número)	Sexo (n/%)	Idade	Desenho de Estudo	Tempo de Intervenção	Tipo de intervenção (quanto de ácidos graxos foi administrado ou consumido)	Controle utilizado	Resultados principais (associação entre o consumo de ácidos graxos e lúpus)
1. Borges <i>et al.</i> , 2017/Brasil	66	Feminino (49/100)	29-48	Ensaio clínico randomizado	12 semanas	2 cápsulas/dia de ômega-3, cada uma contendo 1g de óleo de peixe (0,54g de EPA e 0,1g de DHA)	—	Diminuição dos níveis de PCR no grupo intervenção (p=0,008) e aumento de glicemia em jejum (p=0,496)
2. Arriens <i>et al.</i> , 2015/EUA	50	Feminino (42/84) Masculino (8/16)	19-65	Ensaio clínico randomizado	6 meses	6 cápsulas/dia de óleo de peixe totalizando 2,25g de EPA e 2,25g de DHA	6 cápsulas/ dia de azeite de oliva	Melhora da atividade da doença (PGA) (p=0,015) e redução da VHS (p=0,008) para o grupo intervenção
3. Lozovoy <i>et al.</i> , 2015/Brasil	62	Feminino (57/91,93) Masculino (5/8,07)	32-60	Ensaio clínico randomizado	120 dias	3g/dia de óleo de peixe, cada cápsula contendo 0,18g de EPA e 0,12g de DHA	Manutenção da dieta	Diminuição da atividade da doença (SLEDAI) (p=0,023), triglicerídeos (p=0,039) e leptina (p=0,024) e aumento do CT (p=0,026) e adiponectina (p=0,026) para grupo intervenção
4. Bello <i>et al.</i> , 2013/ EUA	85	Feminino (80/94,11) Masculino (5/5,89)	47,2	Ensaio clínico randomizado duplo cego	12 semanas	3g de ômega-3 (1,8g de EPA e 1,2g de DHA)	Amido de milho	VCAM-1 diminuiu no grupo intervenção e aumentou no placebo. Aumento do LDL (p=0,026) e CT (p=0,022) no grupo intervenção
5. Wright <i>et al.</i> , 2008/ Irlanda do Norte	60	Feminino (60/100)	47,6 - 48,5	Ensaio clínico randomizado duplo cego	24 semanas	4 cápsulas/dia Omacor® totalizando 1,8g de EPA e 1,2g de DHA	4 cápsulas/dia de azeite de oliva	Diminuição de AA (p=0,001), prostaglandina 8-isoprostano (p=0,007), triglicerídeos (p=0,001) e da atividade da doença (SLAM e BILAG) (p=0,001) no grupo intervenção. Aumento de DHA

6. Shah <i>et al.</i> , 2002/ EUA	16	Feminino (16/100)	44,1 - 45,3	Ensaio clínico	12 semanas	Dieta com 30% ou menos de calorias e <200mg de colesterol/dia	Dieta normal	(p=0,044), EPA (p=0,012) e da dilatação mediada por fluxo (p=0,002) no mesmo grupo
7. Duffy <i>et al.</i> , 2004/ Irlanda do Norte	65	Feminino (58/90) Masculino (7/10)	22-76	Ensaio clínico randomizado duplo cego	24 semanas	1g de cápsula de óleo de peixe (MaxEPA®) cada uma contendo 0,18g de EPA e 0,12g de DHA	3mg/dia de cápsulas de cobre	Aumento do escore de avaliação da qualidade de vida para o grupo intervenção (15–17% no <i>Lupus</i> <i>QoL</i>) (p=0,01)
8. Walton <i>et al.</i> , 1991/Londres	27	Feminino (25/92,59) Masculino (2/7,41)	21-68	Ensaio clínico randomizado	12 semanas	1g de óleo de peixe (MaxEPA®) (dose não especificada de EPA e DHA)	Cápsulas de azeite com sabor hortelã pimenta	Diminuição da atividade da doença (SLAM) no grupo intervenção (p<0,05)
9. Westberg <i>et al.</i> , 1990/Suécia	17	Feminino (15/88,23) Masculino (2/11,77)	44,2	Ensaio clínico randomizado	6 meses	1g de MaxEPA® composto de 0,186g de EPA e 0,121g de DHA	Cápsulas de azeite de oliva	Os pacientes que receberam o óleo de peixe e a dieta se encontravam melhores do que os que receberam dieta e cápsulas do grupo controle (p<0,01) Houve mais pessoas com escore elevado (adequado) após a suplementação com óleo de peixe e adesão à dieta (p<0,01)
10. Clark <i>et al.</i> , 1989/Canadá	12	Feminino (8/66,67) Masculino (5/33,33)	25-48	Ensaio clínico	15 semanas	6g/ dia de óleo de peixe por 5 semanas 5 semanas de <i>washout</i> 18g/dia de óleo de peixe por 5 semanas	—	Dos 17 participantes, 10 relataram melhora da qualidade de vida (sem valor de p), melhora da atividade da doença (LACC) em 7 pacientes. Aumento da TFG em 8 pacientes
								O conteúdo plaquetário de EPA aumentou seis vezes com a menor dose e 15 vezes com a maior dose de óleo de peixe e mudanças semelhantes ocorreram no conteúdo plaquetário de DHA. A dose mais alta de óleo de peixe induziu a uma

redução de 38% nos triglicerídeos e uma redução de 39% no colesterol VLDL associada a um aumento de 28% no colesterol HDL (p<0,02)

PCR: Proteína C reativa; **PGA:** *Physician Global Assessment*; **VHS:** Velocidade de hemossedimentação; **SLEDAI:** *SLE Disease Activity Index*; **CT:** Colesterol total; **VCAM-1:** Molécula de adesão de célula vascular; **LDL:** Lipoproteína de baixa densidade; **AA:** Ácido araquidônico; **SLAM:** *Systemic Lupus Activity Measure*; **BILAG:** *The British Isles Lupus Assessment Group*; **EPA:** Ácido eicosapentaenoico; **DHA:** Ácido docosahexaenoico; **Lupus QoL:** *Lupus Quality of Life*; **LACC:** *Lupus Activity Criteria Count*; **TFG:** Taxa de Filtração Glomerular; **VLDL:** Lipoproteínas de densidade muito baixa; –: não foi descrito no artigo; **washout:** lavagem.

Fonte: elaboração própria.

Observou-se que 90% (n=9) dos estudos avaliaram a administração de ácidos graxos do tipo poli-insaturados ômega-3 em forma de cápsulas (em diferentes concentrações) e 10% (n=1) avaliou o consumo de ácidos graxos provenientes da dieta.

Dentre os estudos avaliados, 50% (n=5) descreveram resultados positivos com a administração de ácidos graxos, sendo estes relativos à redução e/ou melhora da atividade da doença (ARRIENS *et al.*, 2015; LOZOVY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2008; DUFFY *et al.*, 2004; WESTBERG *et al.*, 1990) e atenuação de sinais clínicos (WALTON *et al.*, 1991); melhora na qualidade de vida (SHAH *et al.*, 2002 e WESTBERG *et al.*, 1990); redução de marcadores inflamatórios como PCR, VHS, adiponectina, leptina e/ou moléculas de adesão - VCAM (BORGES *et al.*, 2017; ARRIENS *et al.*, 2015; BELLO *et al.*, 2013); melhora do perfil lipídico (LOZOVY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2008; CLARK *et al.*, 1989; SHAH *et al.*, 2002) e aumento da concentração plaquetária de EPA e DHA (WRIGHT *et al.*, 2008 e SHAH *et al.*, 2002).

No entanto, 30% (n=3) dos artigos descreveram efeitos colaterais relativos ao perfil lipídico, como aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e/ou colesterol total (BELLO *et al.*, 2013; BORGES *et al.*, 2017; LOZOVY *et al.*, 2015); glicemia em jejum (BORGES *et al.*, 2017) e aumento da VHS (WRIGHT *et al.*, 2008).

Westberg e colaboradores (1990) avaliaram o efeito dos ácidos graxos ômega-3 em 17 pacientes com LES, por meio da suplementação de cápsulas de MaxEPA® - suplemento composto por ácidos graxos ômega-3 com EPA e DHA - e cápsulas de azeite de oliva como placebo, por 6 meses. O resultado obtido mediante a suplementação foi observado após os 3 primeiros meses, no qual 10 pacientes relataram melhora da qualidade de vida e redução da atividade da doença em sete pacientes, segundo o *Lupus Activity Criteria Count* (LACC).

Em paralelo, no estudo de Walton e colaboradores (1991) foi realizada a administração de ácidos graxos por meio de cápsulas com 1g de óleo de peixe MaxEPA® e cápsulas de 1g de azeite saborizado com hortelã pimenta (placebo), totalizando 20g/dia de cápsulas que foram divididas em diferentes doses. Os autores definiram um conjunto de critérios para cada paciente com base na clínica individual, indicando o que seria considerado melhora ideal, útil, sem melhoras e deterioração, e conforme os resultados observaram mais pacientes com escore adequado após receber o óleo de peixe e adesão à dieta isoenergética com baixo teor de gordura ($p < 0,01$).

Borges e colaboradores (2017) demonstraram resultado positivo diante da administração de ácidos graxos com duas cápsulas/dia de ômega-3, contendo 1g de óleo de peixe/cada (com

dosagens de ácidos graxos referentes a 540 mg de EPA e 100 mg de DHA), ao mostrar redução de marcadores inflamatórios, como PCR, no grupo intervenção ($p=0,008$). Arriens e colaboradores (2015) realizaram um ensaio com a participação inicial de 50 pacientes, dos quais 32 finalizaram o estudo com a administração de cápsulas de óleo de peixe. Este estudo demonstrou resultados positivos na melhora da atividade da doença para o grupo intervenção ($p=0,015$) e marcadores inflamatórios, como VHS.

Ainda, Lozovoy e colaboradores (2015) verificaram os efeitos da suplementação de 3g/dia de óleo de peixe em pacientes com LES. Para o grupo intervenção houve uma redução significativa no índice de atividade da doença, segundo o SLEDAI ($p=0,023$), em relação aos valores basais. Quanto aos marcadores bioquímicos, houve redução significativa de triglicerídeos ($p=0,039$) e aumento dos níveis de adiponectina ($p=0,026$).

No que se refere ao ensaio clínico realizado por Shah e colaboradores (2002), que objetivou avaliar os efeitos da dieta na atividade do LES, redução de colesterol, peso corporal e qualidade de vida, foi observada a redução de HDL ($p=0,04$) e aumento do escore de avaliação da qualidade de vida, para o grupo intervenção ($p=0,01$). Já Clark e colaboradores (1989), por meio da análise entre doses mais baixas e doses altas de óleo de peixe, avaliaram marcadores lipídicos diante da suplementação diária de cápsulas com 6g de óleo de peixe, e demonstraram que a dose mais alta de óleo de peixe, 18g/dia, reduziu 38% dos triglicerídeos, 39% do colesterol VLDL ($p=0,02$) e aumentou 28% no colesterol HDL ($p=0,02$).

Entre os ensaios clínicos randomizados duplo cego, Wright e colaboradores (2008) realizaram um estudo com a participação inicial de 60 pacientes do Grupo de Lúpus da *Queen's University* Belfast, dos quais 56 finalizaram o estudo com a administração de 4 cápsulas de Omacor®, fornecendo 3g/dia de ácidos graxos (1,8g de EPA e 1,2g de DHA), para o grupo intervenção, e cápsulas de azeite de oliva para o grupo controle. Neste sentido, foi demonstrado que houve redução da atividade da doença ($p=0,001$) e de triglicerídeos ($p=0,001$), diminuição de ácido araquidônico e consequentemente redução de prostaglandina 8-isoprostano ($p=0,007$) e aumento de EPA ($p=0,012$) e DHA ($p=0,044$) no grupo intervenção.

A utilização de cápsulas de MaxEPA® (18% de EPA e 12% de DHA, com 1 UI de vitamina E e antioxidantes), avaliada por Duffy e colaboradores (2004), com a participação inicial de 62 pacientes, mostrou o efeito sobre a atividade da doença em 52 pacientes do Grupo de Suporte *Northern Ireland Lupus*. O ensaio verificou uma redução na atividade da doença para o grupo intervenção ($p<0,05$).

Embora o estudo de Bello e colaboradores (2013) também tenha demonstrado resultados positivos, como diminuição de VCAM no grupo intervenção e aumento no grupo placebo, também foram demonstrados efeitos indesejáveis como aumento de LDL ($p=0,026$) e colesterol total ($p=0,022$) no grupo intervenção, sem haver diferença significativa quanto aos marcadores inflamatórios entre os grupos.

Da mesma maneira, foi observado o aumento do colesterol LDL ($p=0,003$), glicemia em jejum ($p=0,043$) e colesterol total ($p=0,012$) para o grupo intervenção, no estudo de Borges e colaboradores (2017) e Lozovoy e colaboradores (2015), que também observaram um aumento do colesterol total no grupo intervenção ($p=0,026$). Semelhantemente, Wright e colaboradores (2008) obtiveram resultados positivos, no entanto, observaram aumento estatístico e clinicamente significativo na VHS no grupo intervenção ($p=0,02$).

A falta de informações sobre as características metodológicas dos estudos avaliados nesta revisão dificultou a classificação da qualidade das evidências, conforme apresentado na Tabela 2. Seis estudos não mencionaram o método para gerar e ocultar a sequência de alocação em detalhes (BORGES *et al.*, 2017; ARRIENS *et al.*, 2015; LOZOVY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2008; WALTON *et al.*, 1991 e CLARK *et al.*, 1989). Dentre todos os artigos, seis artigos tiveram risco incerto, pois não descreveram todas as medidas usadas para cegar os participantes e os avaliadores do estudo, um apresentou alto risco (SHAH *et al.*, 2002), e apenas três tiveram baixo risco de viés (DUFFY *et al.*, 2004; WALTON *et al.*, 1991; WESTBERG *et al.*, 1990).

Tabela 2 – Qualidade de evidência metodológica dos estudos selecionados.

Estudos	Domínio 1 ^a	Domínio 2 ^b	Domínio 3 ^c	Domínio 4 ^d	Domínio 5 ^e	Domínio 6 ^f	Domínio 7 ^g
Borges <i>et al.</i> , 2017	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Arriens <i>et al.</i> , 2015	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Lozovoy <i>et al.</i> , 2015	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Bello <i>et al.</i> , 2013	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Wright <i>et al.</i> , 2008	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Shah <i>et al.</i> , 2002	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde
Duffy <i>et al.</i> , 2004	Verde						
Walton <i>et al.</i> , 1991	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Westberg <i>et al.</i> , 1990	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Amarelo
Clark <i>et al.</i> , 1989	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde

Fonte: elaboração própria.

Nota: ^a Descrição do método usado para gerar a sequência de alocação em detalhes; ^b Descrição do método usado para ocultar a sequência de alocação em detalhes; ^c Declaração da possibilidade de relato de resultados seletivos; ^d Outros vieses; ^e Descrição de todas as medidas usadas se houver, para cegar os participantes do estudo e pesquisadores; ^f Descrição de todas as medidas usadas se houver, para cegar avaliadores de resultados; ^g Descrição da integridade dos dados de resultado para cada resultado principal, incluindo atrito e exclusões da análise; Estudos identificados em **vermelho** indicam alto risco de viés. Estudos identificados em **amarelo** indicam risco incerto de viés. Estudos identificados em **verde** indicam baixo risco de viés

6 DISCUSSÃO

A presente revisão buscou elucidar os efeitos do consumo e suplementação de ácidos graxos sobre o LES, como estratégia terapêutica para atenuação de sinais clínicos e fator de atividade da doença. Quando analisados em conjunto, os achados dos estudos que avaliaram os efeitos dos ácidos graxos sobre o LES mostraram resultados positivos de melhora de sinais clínicos e atividade da doença. Cinco ensaios clínicos (50%) randomizados com um total de 219 indivíduos, demonstraram que a suplementação de ácidos graxos poli-insaturados (ARRIENS *et al.*, 2015; LOZOVY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2007; DUFFY *et al.*, 2004 e WESTBERG *et al.*, 1990) reduziram o fator de atividade da doença.

Dentre os estudos, três (30%) (BORGES *et al.*, 2017; ARRIENS *et al.*, 2015; BELLO *et al.*, 2013) apresentaram resultados positivos sobre a inflamação; dois estudos (20%) sobre a qualidade de vida dos pacientes (SHAH *et al.*, 2002; WESTBERG *et al.*, 1990); quatro (40%) sobre parâmetros lipídicos (CLARK *et al.*, 1989; WRIGHT *et al.*, 2008; LOZOVY *et al.*, 2015; BELLO *et al.*, 2013) e dois (20%) sobre outros parâmetros, como leptina, adiponectina e taxa de filtração glomerular (LOZOVY *et al.*, 2015; WESTBERG *et al.*, 1990).

É necessário ressaltar que todos os efeitos positivos encontrados com a suplementação do ômega-3, ácidos graxos poli-insaturados encontrado em peixes, nozes, sementes e óleos, provavelmente ocorreram em decorrência da ação anti-inflamatória e efeitos imunomoduladores de tais AG (CHAROENWOODHIPONG *et al.*, 2020).

O efeito mediador do ômega-3 sobre a resposta imune e sobre a inflamação poderia justificar os resultados encontrados, no que diz respeito à atividade da doença, de forma que o uso do óleo de peixe revelou benefícios significativos, com redução nos escores avaliados (PGA, SLAM, BILAG e SLEDAI). Na literatura, os efeitos benéficos dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, em especial o óleo de peixe puro ou em misturas de EPA e DHA, é observado em ensaios clínicos para doenças cardiovasculares, inflamatórias e autoimunes (WIERENGA *et al.*, 2019).

No que se refere aos marcadores inflamatórios avaliados, destacam-se a redução da PCR e citocinas IL-6 e interleucina 10 (IL-10), de moléculas de adesão e do VHS. A PCR é um tipo de proteína produzida na fase aguda, tendo grande destaque como marcador inflamatório tanto em doenças reumáticas quanto em doenças não reumáticas (GOLDMAN *et al.*, 2009), e sua concentração auxilia no diagnóstico e acompanhamento de pacientes lúpicos. Visto que esta

proteína tem sido descrita como contribuinte na atividade da doença, uma redução em seus níveis pode indicar uma melhora no quadro da doença (NETO *et al.*, 2009).

Os marcadores inflamatórios avaliados, como as citocinas IL-6 e IL-10, são importantes na patogênese do LES. A IL-6 está envolvida na diferenciação de linfócitos T e apresenta níveis séricos elevados em pacientes lúpicos (DAVIS *et al.*, 2011), de forma que a atividade da doença parece estar associada com os níveis séricos elevados em pacientes com LES ativo (OHL e TENBROCK, 2011).

Embora seja considerada anti-inflamatória e imunossupressora, a IL-10 é altamente expressa em pacientes lúpicos e a desregulação de seus receptores está associada à promoção de doenças autoimunes como o LES (CLARK *et al.*, 2013). Níveis séricos aumentados de IL-10 são encontrados em pacientes lúpicos (TIMÓTEO *et al.*, 2016) e têm sido associados à atividade da doença, bem como à produção de autoanticorpos que podem contribuir com o seu desenvolvimento (PENG *et al.*, 2013).

Outro marcador inflamatório analisado pelos estudos foi a molécula de adesão celular vascular (VCAM-1), que é um receptor de adesão da célula endotelial e funciona como reguladora da vigilância imune e inflamação (BELMONT *et al.*, 1994). Em certos tecidos de pacientes lúpicos ocorrem alterações na expressão de moléculas de adesão, na qual a expressão de VCAM-1 pode estar mais elevada durante os períodos de exacerbação da doença, correlacionando-se com a atividade do LES (GASPARIN, 2019). Estudos como o de Belmont e colaboradores (1994) demonstram que a VCAM-1 aumenta conjuntamente à atividade da doença em pacientes com exacerbação da mesma. Similarmente, outro marcador avaliado foi a VHS, definida como um método laboratorial que verifica a existência de marcadores de resposta inflamatória em doenças crônicas como o LES (COLLARES e VIDIGAL, 2004). Dessa forma, observa-se que os estudos que avaliaram o efeito do ômega-3 contendo óleo de peixe trouxeram impactos em alguns marcadores da doença.

Considerando-se que o curso da inflamação decorre de diversos fatores, as evidências sugerem que há uma melhora da inflamação no LES mediante a suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, ao passo que os ácidos graxos ômega-6 favorecem uma acentuada produção de marcadores na inflamação sistêmica, esta por sinal, se encontra menor à medida que existe uma alta proporção de ômega-3 na dieta (VORDENBÄUMEN *et al.*, 2020).

A utilização de óleo de peixe mostrou resultados positivos em relação à qualidade de vida. Embora a qualidade de vida dos pacientes com LES diz respeito à percepção subjetiva do paciente em conviver com a doença e outros fatores (problemas emocionais, dor, fadiga,

comorbidades), de tal forma que indica a capacidade do paciente em lidar com o diagnóstico e realizar tarefas cotidianas (GOTAY *et al.*, 1992), o efeito anti-inflamatório dos ácidos graxos ômega-3 pode estar associado a esta melhora da percepção. Os sinais e sintomas dos LES estão relacionados a uma condição inflamatória sustentada diante do curso clínico da doença (PERANDINI *et al.*, 2012), e o estado inflamatório pode levar a redução da qualidade de vida (RODRÍGUEZ HUERTA *et al.*, 2016). De forma que, os danos aos órgãos durante o curso da doença, a própria qualidade de vida e a avaliação da atividade da doença, constituem fatores que determinam a avaliação do impacto do LES na vida dos pacientes (GRIFFITHS *et al.*, 2005).

No que se refere a marcadores lipídicos, estes podem estar alterados em pacientes com LES. Concentrações de colesterol HDL são mais baixas enquanto de triglicerídeos e VLDL são mais altas e as dislipidemias são associadas com aumento no risco de efeitos renais e cardiovasculares adversos em pacientes com LES (CHUNG *et al.*, 2007). Portanto, o estudo de tais marcadores é importante, visto que, já foi demonstrada na literatura uma correlação significativa entre escores do SLEDAI e valores das frações lipídicas, sugerindo que a gravidade e atividade do LES estão diretamente envolvidas em alterações no perfil lipídico (BORBA e BONFÁ, 1997). Ademais, como citado anteriormente (COSTI *et al.*, 2017), a mortalidade em pacientes lúpicos em estágios avançados está associada à ocorrência de aterosclerose, fato que justifica a importância do controle de parâmetros lipídicos, bem como de marcadores inflamatórios e de adesão celular.

Outros marcadores avaliados como leptina e adiponectina, mais conhecidas como adipocinas, participam de processos fisiológicos como a imunidade e inflamação estando presentes também nas doenças reumáticas e inflamatórias (ANTUNA-PUENTE *et al.*, 2008). A adiponectina parece apresentar atividade anti-inflamatória com efeito sobre células endoteliais, diante da inibição da expressão das moléculas de adesão induzidas por TNF (BARBOSA *et al.*, 2012). As adipocinas parecem estar aumentadas no LES, embora não exista correlação das mesmas com a atividade da doença (BARBOSA *et al.*, 2012).

A leptina tem um papel pró-inflamatório no sistema imune e estudos relatam aumento de seus níveis no LES quando comparado a grupos controle (GARCIA-GONZALEZ *et al.*, 2002 e KIM *et al.*, 2010).

Ademais, ainda no que se refere a outro parâmetro analisado, é necessário destacar que o envolvimento renal é uma manifestação comum do LES e pode ocorrer em qualquer momento da doença. A taxa de filtração glomerular (TFG) é usada como uma medida da função renal e

complicações podem ocorrer diante de sua redução, como na glomerulonefrite, esta, por sua vez, é frequentemente causada pelo uso de doses elevadas de corticosteroides e imunossupressores (KLUMB *et al.*, 2015).

Diante do exposto, observam-se resultados positivos da utilização de AG em pacientes lúpicos, demonstrando que a dietoterapia com AG é uma estratégia complementar ao tratamento medicamentoso do LES, visto que os corticoides podem causar efeitos secundários como, por exemplo, aumento da pressão e glicose sanguínea, ganho de peso e osteoporose. A hidroxicloroquina pode causar náuseas, vômitos e diarreia, e quando utilizada em longos períodos, pode provocar alterações oftalmológicas. Já os imunossupressores podem aumentar o risco de infecções diante da susceptibilidade do próprio organismo, perdas de cabelo, úlceras bucais e estomacais (MALHEIRO *et al.*, 2005).

Embora os estudos tenham sido selecionados por meio de metodologia robusta, deve-se considerar que existem limitações inerentes aos estudos primários recuperados. Alguns estudos são mais antigos, com informações escassas sobre a condução dos ensaios clínicos. Além disso, a grande variedade de marcadores (desfechos) avaliados e o baixo número de publicações na área não permitiram a realização de uma meta-análise. Cabe ainda ressaltar que o risco de viés encontrado nas publicações originais dificulta a avaliação do grau de evidência das conclusões.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática mostrou que os ácidos graxos têm um papel importante no controle do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Como observado, a maioria dos estudos utilizou ácidos graxos do tipo poli-insaturados ômega-3, e foram relatados principalmente resultados positivos com a melhora da atividade da doença e atenuação de sinais clínicos, bem como nos marcadores inflamatórios característicos da doença, indicando um possível efeito terapêutico destes ácidos graxos no LES. A ingestão/suplementação de ácidos graxos ômega-3, especialmente o óleo de peixe como estratégia terapêutica, demonstrou resultados positivos e benéficos. Todavia, se faz necessário a realização de mais estudos controlados nesta área, como uma forma complementar a dietoterapia tradicional do LES, uma vez que a literatura ainda é escassa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILERA-PICKENS, G; ABUD-MENDOZA, C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. **Reumatologia clinica**, v.14, n.5, p.294-300, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773465/>. Acesso em: 22 abr.2021.

ALMAANI, S, *et al.* Update on Lupus Nephritis. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, v.12, n.5, p.825-835, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477208/>. Acesso em: 15 jun.2021.

ALMEIDA, E. F. DE; TEIXEIRA, J. M. B.; CARDOSO, M. Z. Pesquisa de autoanticorpos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: revisão de literatura/Search for Autoantibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: literature review. **Health Sciences Journal**, v. 2, n. 3, p. 68-78, 2012. Disponível em: http://186.225.220.186:7474/ojs/index.php/rcsfmit_zero/article/view/108. Acesso em: 30 abr.2021.

ANTUNA-PUENTE, B, *et al.* Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes & Metabolism**, v.34, n.1, p.2-11, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093861/>. Acesso em: 25 jul.2021.

ARAÚJO, A.D; TRAVERSO-YÉPEZ, M.A. Expressões e sentidos do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 12, n. 2, p. 119-127, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-294X2007000200003>>. Acesso em: 5 mai.2021.

ARINGER, M, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v.71, n.9, p.1400-1412, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385462/>. Acesso em: 02 mai.2021.

ARRIENS, C, *et al.* Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Nutrition journal**, v.14, n.82, p.1-11, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283629/>. Acesso em: 02 dez.2020.

BARBOSA, V.S; RÊGO, J; SILVA, N.A. Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.52, n.2,p.278-287. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/KfJddsxyXcKVQpPJ8qTQcPG/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 25 jul.2021.

BELLO, K.J, *et al.* Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology international**, v.33, n.11, p.2789-96, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817872/>. Acesso em: 11 dez.2020.

BELMONT, H.M, *et al.* Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Schwartzman phenomenon revisited. **Arthritis and rheumatism** vol. 37,3 (1994): 376-83. doi:10.1002/art.1780370311. Acesso em: 4 jun.2021.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. Lúpus. 2016. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/lupus/>. Acesso em: 20 jun.2021.

BORBA, E.F, *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.58, n.4, p.196-207, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>. Acesso em: 29 abr.2020.

BORBA, E.F, BONFÁ E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. **Lupus**, v.6, n.6, p.533-9, 1, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9256312/>. Acesso em: 5 jun.2021.

BORBA, H, *et al.* Novas estratégias terapêuticas para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **Visão Acadêmica**, v.14, n.1, p.33-49, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/287431575_NOVAS ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS PARA O TRATAMENTO DO LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. Acesso em: 04 jun.2020.

BORGES, M.C, *et al.* Ácidos graxos ômega-3, estado inflamatório e marcadores bioquímicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: estudo piloto. **Revista Brasileira Reumatology**, v.57, n. 6, p.526-534, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.014>. Acesso em: 11 dez.2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Brasília, 2013. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html. Acesso em: 09 set. 2021.

BRESSAN, J, *et al.* Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.53, n.5, p.572-581, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/Z7tLRGLkTMg9BbcsCBGdMqc/?lang=pt>. Acesso em: 10 jun.2020.

CARTER, E.E, *et al.* The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. **Nature Reviews Rheumatology**, v.12, n.10, p.605-20, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558659/>. Acesso em: 2 jun.2020.

CASANOVA, M.; MEDEIROS, F. Recentes evidências sobre os ácidos graxos poli-insaturados da família ômega-3 na doença cardiovascular. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v.10, n.3, p.74-80, 2011. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/8869>. Acesso em: 7 jun.2021.

CATTALINI, M, *et al.* Sex Differences in Pediatric Rheumatology. **Clinicals Reviews in Allergy & Immunology**, v.56, n.3, p.293-307, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849549/>. Acesso em: 15 mar.2021.

COLLARES, G.B; VIDIGAL, P.G. Recomendações para o uso da velocidade de hemossedimentação. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 14, n.1, p.52-57, 2004. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1520>. Acesso em: 15 mai.2021.

COSTA, A.L.P, *et al.* Fatores associados a etiologia e patogênese das doenças autoimunes. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.48, n.2, p.92-106, 2019. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/347>. Acesso em: 29 abr.2021.

COSTI, L.R, *et al.* Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.57, n.6, p.574-582, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/pxLDNyGHRd8vcMKXnTB5wtG/?lang=pt>. Acesso em: 29 abr.2020.

CHAROENWOODHIPONG, P, *et al.* Dietary Omega Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Patient-Reported Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. **Arthritis Care & Research**, v.72, n.7, p.874-881, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074595/>. Acesso: 02 dez.2020.

CHEN, D, *et al.* Association of thiopurine methyltransferase status with azathioprine side effects in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v.33, n.4, p.499-503, 2014. Disponível em: 10.1007/s10067-013-2441-x. Acesso em: 20 out.2021.

CHUNG, C.P, *et al.* Inflammatory mechanisms affecting the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus. **The Journal of rheumatology**, v.34, n.9, p.1849-54, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659756/>. Acesso em: 5 jun.2021.

CLARK, N.D, *et al.* Cytokine inhibition as a strategy for treating systemic lupus erythematosus. **Clinical immunology (Orlando)**, v.148, n.3, p.335-43, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200699/>. Acesso em: 6 jul.2021.

CLARK, W.F, *et al.* Omega-3 fatty acid dietary supplementation in systemic lupus erythema tosus. **Kidney International**, v.36, n.4, p.653-60, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2811063/>. Acesso em: 05 dez.2020.

DAVIS, S.L; HUTCHESON, J; MOHAN, C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. **Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, v.31, n.10, p.781-789, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21787222/>. Acesso em: 15 jun.2021.

DE PABLO, M.A; CIENFUEGOS, G.A. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. **Immunology and cell biology**, v.78, n.1, p.31-9, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10651927/>. Acesso: 13 jun.2021.

DUAN, L; XIAOQUAN, R; KESHAV R.S. Regulation of Inflammation in Autoimmune Disease. **Journal of Immunology Research**, vol. 2019,n. 7403796, p.2-3,2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/7403796>. Acesso em: 15 mai.2021.

DUFFY, E.M, *et al.* The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oils and copper in systemic lupus erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, v.31, n.8, p.1551-6, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290734/>. Acesso em: 04 dez.2020.

FANOURIKIS, A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.78, n.6, p. 736-745, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926722/>. Acesso em: 15 mai.2021.

FERRAZ, E.G, *et al.* Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. **Revista Gaúcha de odontologia**, v.59, n.3, p. 483-490, 2011. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372011000400019. Acesso em: 10 jun.2020.

FERREIRA, A.C.G, *et al.* Doenças associadas à deficiência do sistema complemento. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v.26, n.1, p.62-66, 2019. Disponível em: <https://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/1397>. Acesso em: 8 jun.2021.

FREIRE, A, M, E; SOUTO, L, M; CICONELLI, R,M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 1, p.75-80, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/t63ms4GYbdqg5fY3TG3PLTz/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 21 jun.2021.

GARCIA-GONZALEZ, A, *et al.* Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology international**, v.22, n.4, p.138-41, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12172951/>. Acesso em: 25 jul.2021.

GASPARIN, A. **Avaliação prospectiva dos níveis urinários de vcam-1 solúvel como biomarcador de nefrite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2019. 147f. Tese (Doutorado em Medicina)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/204315/001109736.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 4 jun.2021.

GERGIANAKI, I, *et al.* Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v.32, n.2, p.188–205, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527426/>. Acesso em: 15 mai.2021.

GOLDMAN, L, *et al.* **Tratado de Medicina Interna**. 23^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

GOTAY, C.C., *et al.* Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. **Journal of the National Cancer Institute**, v.84, n.8, p.575–579, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1556768/>. Acesso em: 21 jun.2021.

GOTTSCHALK, T.A; TSANTIKOS, E; HIBBS, M.L. Pathogenic Inflammation and Its Therapeutic Targeting in Systemic Lupus Erythematosus. **Frontiers in immunology**, v.6, n.550, p.1-14,2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579125/>. Acesso em: 07 jul.2021.

GLADMAN, D.D, *et al.* Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **The Journal of rheumatology**, v. 29, n.2, p.288-91, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838846/>. Acesso em: 02 mai.2021.

GRIFFITHS, B; MOSCA, M; GORDON C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. **Best Practice & Research. Clinical Rheumatology**, v.19, n.5. p.685-708, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150398/>. Acesso em: 21 jun.2021.

ISENBERG, D.A, *et al.* BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford, England)**, v.44, n.7, p.902-6, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814577/>. Acesso em: 02 mai.2021.

ITURRY-YAMAMOTO, G.R; PORTINHO, C.P. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.47, n.1, p.41-51, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302001000100029>. Acesso em: 15 mai.2021.

KAMEN, D.L; STRANGE, C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. **Clinics in chest medicine**, v. 31, n.3, p.479-88, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692540/>. Acesso em: 20 abr.2021.

KIM, A.H, *et al.* Leptin and ghrelin in Korean systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.19, n.2, p.170-4, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965946/>. Acesso em: 25 jul.2021.

KIRIAKIDOU, M; CHING, C.L. Systemic Lupus Erythematosus. **Annals of Internal Medicine**, v.172, n.11. p-81-96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479157/>. Acesso em: 2 jun.2020.

KIROU, K.A; BOUMPAS, D.T. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, **Dubois lupus erythematosus**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1175-97.

KLACK, K; BONFA, E; BORBA, N.E.F. Dieta e aspectos nutricionais no lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.52, n.3, p.395-408, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/GdDn9cjL4gLTYghMXYMBjQn/?lang=pt>. Acesso em: 14 jun.2021.

KLUMB, E.M, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.55, n.1, p.1-21, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/djJsyRJDV9kY8Mm3jbbgmFy/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 25 jul. 2021.

KRASSELT, M *et al.* Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. **Clinicals Reviews in Allergy & Immunology**, v.56, n.3, p. 346-361, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795307/>. Acesso em: 20 mar.2021.

LARA, R.M de Castro; NEVES, S.P.F. O laboratório nas doenças sistêmicas auto-imunes da célula le à célula HEp-2: uma jornada de 50 anos revelando auto-anticorpos. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 14, n.4, p.282-284, 2004. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1478>. Acesso em: 05 jun.2021.

LEHNINGER, T.M.; NELSON, D.L.; COX, M.M. Lipídeos. In: LEHNINGER, T.M.; NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica**. 6ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.1250p. Disponível: <https://docero.com.br/doc/8115v1>. Acesso em: 10 jun.2021.

LEWIS, M.J; JAWARD, A.S. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford, England)**, v.56, n.1, p.i67-i77, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940583/>. Acesso em: 15 fev.2021.

LOZOVYOY, M.A.B, *et al.* Fish oil N-3 fatty acids increase adiponectin and decrease leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus. **Marine drugs**, v.13, n.2, p.1071-83,2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344620/>. Acesso em: 02 dez.2020.

MACHADO, P. CIÊNCIAS BIOLÓGICAS. In: MACHADO, P. **Revisão literária: descrever os principais aspectos patogênicos e epidemiológicos observados em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico**. Conic-Semesp, 2016, v.16. São Paulo. Anais.

MAJNO, G; JORIS, I. Inflammation. In: MAJNO, G; JORIS. **Cells, Tissues and Disease**. 2ªed. Oxford: Oxford University Press, 2004. p.307-314. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=8yAf6U7njlcC&lpg=PP1&hl=ptBR&pg=PR20#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 02 mai.2021.

MALHEIRO, F.; SANTOS, E.; FERREIRA, C. **Lúpus**: Informações médicas aos pacientes e familiares. Portugal: Editora NEDAI; SPMI, 2005. 16p. Disponível em: https://www.spmi.pt/wp-content/uploads/NEDAI_68.pdf. Acesso em: 21 jun.2021.

MASI, L.N.S.; SILVA, E.P.P. A influência dos ácidos graxos trans na disfunção da célula endotelial e o possível efeito terapêutico do exercício sobre o tecido endotelial como forma de prevenção ou regressão da aterosclerose. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.8, n.2, p.171-176, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1677-54492009000200012>>. Acesso: 3 jun. 2020.

MEDZHITOV,R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v.454, n.7203, p.428-35, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650913/>. Acesso em: 07 jul.2021.

MERCALI, C.A. Regulação das respostas imunológicas pelos ácidos graxos essenciais. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, n.55, v.13, p.8-11, 2013. Disponível em: <https://portal.vponline.com.br/pdf/cf91d4836138eadd4c6a5bf6caf64d85.pdf>. Acesso em: 24 abr.2020.

MOCARZEL, L.O.C, *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: Revisão das Manifestações Cardiovasculares. **Internacional Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 28, n. 3, p. 251-261, 2015. Disponível em: <http://www.onlineijcs.org/english/sumario/28/pdf/v28n3a12.pdf>. Acesso em: 15 mai.2021.

McELHONE, K, *et al.* Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v.57, n.6, p.972-9, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665467/>. Acesso em 02 mai.2021.

- MOHER, D, *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v.6, n.7, p.e1000097, 2009. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>. Disponível em: 5 jan.2021.
- NASCIUTTI, P. R, *et al.* Ácidos graxos e o sistema cardiovascular. **Enciclopedia Biosfera**, v. 11, n. 22, p.11-29, 2015. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2015c/agrarias/acidoss%20graxos.pdf>. Acesso em: 2 jun. 2021.
- NETO, N.S.R; CARVALHO, F.R, *et al.* O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. **Revista Brasileira Reumatologia**, v.49, n.4, p.413-430, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000400008>. Acesso em: 29 abr.2020.
- OHL, K; TENBROCK, K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. **Journal of biomedicine & biotechnology**, v.2011, n.432595, p.1-14, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028588/>. Acesso em: 6 jul.2021.
- OKU, K; ATSUMI, T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. **Modern Rheumatology**; v.28, n.5, p.758–765, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947275/>. Acesso em: 29 abr.2020.
- OLIVEIRA, M.L.M.; NUNES-PINHEIRO, D.C.S. Biomarcadores celulares e moleculares envolvidos na resposta imune-inflamatória modulada por ácidos graxos insaturados. **Acta Veterinária Brasileira**, v.7, n.2, p.113-124, 2013. Disponível em: <https://periódicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/view/2999>. Acesso em: 06 jun.2020.
- PENG, H, *et al.* Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. **Clinical rheumatology**, v.32, n.9, p.1255-66, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708831/>. Acesso em: 7 jul.2021.
- PERANDINI, L.A, *et al.* Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmunity reviews**, v.12, n.2, p.218-24, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776785/>. Acesso em: 21 jun.2021.
- PETRI, M, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v.64, n.8, p.2677-86, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553077/>. Acesso em: 25 abr.2021.
- RADZIKOWSKA, U. *et al.* The Influence of Dietary Fatty Acids on Immune Responses, **Nutrients**, v.11, n.12, p.2-52, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950146>. Acesso em: 24 abr.2020.
- REES, F, *et al.* The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. **Rheumatology (Oxford)**, v.56, n.11, p.1945–1961, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968809/>. Acesso em: 21 abr.2020.

REIS, M.G, *et al.* Aplicação da metodologia da assistência a pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico em pulsoterapia: uma experiência docente. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.60, n.2, p.229-232, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/QkSMcH9jnDgsvv5BWQbtvcC/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 21 mar.2021.

ROCHA, D.M.; BRESSAN, J.; HERMSDORFF, H.H. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. **São Paulo Medical Journal**, v.135, n.2, p. 157-168, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/spmj/a/gh3kRPySwJjSYvqk5Yxnwry/?lang=em>. Acesso em: 8 jun.2020.

RODRÍGUEZ HUERTA, M.D, *et al.* Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v.45, n.4, p.463-70, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26522137/>. Acesso em: 21 jun.2021.

SANTOS, R. D.; *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia: I diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.100, n.3, p.1-40, 2013. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz_Gorduras.pdf. Acesso em: 10 jun.2021.

SILVA, MBG *et al.* Perfil de Segurança no Uso de Metotrexate para Tratamento de Doenças Reumáticas. **Revista Médica (Paraná)**, v.73, n.2, p.38-41, 2015. Disponível em: https://www.amp.org.br/site/arquivos/revistasarquivos/revista-medica-do-parana-volume-73-n-2-julho-dezembro-2015_1486467669.pdf#page=38. Acesso em: 20 out.2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Lúpus Eritematoso Sistêmico - **Cartilha da SBR**. 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/lupus-eritematoso-sistêmico-les-cartilha-da-sbr/>. Acesso em: 22 mai.2020.

SOMERS, E.C, *et al.* Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. **Arthritis Rheumatology**, v.66, n.2, p.369-378, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198147/>. Acesso em: 5 jun.2020.

SORATTO, M.T; NAGEL, C.T. Nutrição no controle da dor em doenças crônicas. **Nutrição Brasil**, v.18, n.2, p.113-119, 2019. Disponível em: <https://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/nutricaoBrasil/article/view/1104/5622>. Acesso em: 30 abr.2020.

SKARE, T.L *et al.* Infections and systemic lupus erythematosus. **Einstein (São Paulo)**, v.14, n.1, p.47-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3490>. Acesso em: 16 jul.2021.

SHAH, M, *et al.* Effect of a culturally sensitive cholesterol lowering diet program on lipid and lipoproteins, body weight, nutrient intakes, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, v.29, n.10, p.2122-8, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12375321/>. Acesso em: 05 dez.2020.

SHUR, P.H.; GLADMAN, D. D. **Overview of the clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in adults.** UpToDate [Internet].2011 [cited 2012 Nov 21]; 19(2). Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemiclupus-erythematosus-in-adults>. Acesso em: 21 mai.2020.

TIMOTEO, R.P, *et al.* Caracterização de marcadores inflamatórios associados a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.56, n.6, p.497-503,2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.02.009>. Acesso em: 26 abr.2020.

UTIYAMA, S.R.R; REASON, I.T.M; KOTZE,L.M.S. O sistema complemento nas doenças: genética e patogenia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.44, n.4, p. 277-286, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/ymRVJCGWVrJ3Dm5Mw8YbfVp/?lang=pt>. Acesso em: 8 jun.2021.

VILÁ, L.M, *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. **Arthritis and rheumatism**, v.55, n.5, p.799-806, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013840/>. Acesso em: 15 abr. 2021.

VERA-RECABARREN, M.A, *et al.* Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender. **Clinical and experimental dermatology**, v.35, n. 7, p. 729–735. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03764.x>. Acesso em: 20 jun. 2021.

VORDENBÄUMEN, S, *et al.* Erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid profiles are associated with systemic inflammation and fish consumption in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. **Lupus**, v.29, n.6, p.554-559, 2020. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188303/>. Acesso em: 21 jun.2021.

WALTON, A.J, *et al.* Dietary fish oil and the severity of symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.50, n.7, p.463–6, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1877851/>. Acesso em: 05 dez.2020.

WESTBERG G; TARKOWSKI, A. Effect of MaxEPA in patients with SLE. A double-blind, crossover study. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v.19, n.2, p.137–43, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186476/>. Acesso em: 04 dez.2020.

WIERENGA, K.A; HARKEMA, R.J; PESTKA, J.J. Lupus, Silica, and Dietary Omega-3 Fatty Acid Interventions. **Toxicologic Pathology**, v.47, n.8, p.1004-1011, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725357/>. Acesso em: 10 de.2020.

WRIGHT, SA, *et al.* A randomised interventional trial of w-3 polyunsaturated acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.67, n.6, p.841–8, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17875549/>. Acesso em: 03 dez.2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A - CRITÉRIOS PICOS USADOS PARA DEFINIR A QUESTÃO DE PESQUISA

Tabela Suplementar 1 - Critérios PICOS usados para definir a questão de pesquisa.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Participantes	Indivíduos diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico
I	Intervenções	Consumo ou administração de ácidos graxos
C	Comparações	A comparação pode ocorrer por meio de um grupo placebo ou de um grupo que recebeu um tratamento diferente do consumo ou administração de ácidos graxos
O	Desfecho	Efeito da administração de ácidos graxos no lúpus eritematoso sistêmico
S	Desenho de Estudo	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE B – ARTIGO “ÁCIDOS GRAXOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA”

**ÁCIDOS GRAXOS NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Anna Luiza Polycarpo Cunha, Hillary Nascimento Coletro, Júlia Cristina Cardoso
Carraro

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença inflamatória autoimune, caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação e dano tecidual. Pesquisas demonstraram que ácidos graxos podem reduzir biomarcadores inflamatórios, assim como desempenhar funções imunomoduladoras em doenças imunes.

Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática foi sintetizar ensaios clínicos disponíveis na literatura que demonstram o efeito do consumo e administração de ácidos graxos sobre o lúpus eritematoso sistêmico. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, realizado com base no protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA-P) sob o protocolo CRD42020179049. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed (Medline), LILACS (BVS), EMBASE e Web of Science. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada pela ferramenta *Revised Cochrane risk of bias tool for randomised trials* (RoB 2.0) da Cochrane. A avaliação foi realizada por dois pesquisadores independentes.

Resultados: A pesquisa bibliográfica resultou em 2910 artigos e destes, 10 foram selecionados, compreendendo um total de 460 indivíduos para compor esta revisão. No que se refere à utilização de ácidos graxos, 90% dos estudos utilizaram ácidos graxos do tipo poli-insaturados ômega-3 (n=9) em forma de cápsulas e apenas 10% avaliou o consumo de ácidos graxos provenientes da dieta (n=1). Foram recuperados 2 ensaios clínicos, nos quais foram demonstrados redução de marcadores lipídicos (n=1) e melhora da qualidade de vida (n=1); 5 estudos randomizados controlados, nos quais todos (n=5) demonstraram resultados positivos da administração de ácidos graxos reduzindo atividade da doença e atenuação de sinais clínicos, melhora de marcadores inflamatórios e melhora na qualidade de vida; e 3 ensaios clínicos randomizados duplo cego nos quais (n=2) encontraram redução da atividade da doença. No que

se refere à atividade da doença, 50% dos estudos indicaram redução da atividade (n=5). Efeitos positivos e indesejáveis entre o consumo e administração de ácidos graxos foram encontrados nos estudos (n=4), mas de uma forma geral a maioria apresentou efeitos positivos.

Conclusão: Observou-se que a maioria dos estudos utilizou ácidos graxos poli-insaturados, especialmente ômega-3, demonstrando-se resultados positivos e benéficos, sendo assim, estes podem ser aliados na terapia nutricional de pacientes lúpicos devido à importância dos ácidos graxos no controle de doenças autoimunes e crônicas, ao atuar na atividade da doença, atenuação de sinais clínicos e marcadores inflamatórios.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; ácidos graxos; terapia nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune inflammatory disease characterized by the production of autoantibodies, formation and deposition of immune complexes, inflammation and tissue damage. Research has shown that fatty acids can reduce inflammatory biomarkers, as well as implement immunomodulatory functions in immune diseases.

Objective: The objective of this systematic review was to synthesize clinical trials available in the literature that demonstrate the effect of consumption and administration of fatty acids on systemic lupus erythematosus.

Methods: This is a systematic literature review study, based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA-P) protocol under the CRD42020179049 protocol. The search was carried out in PubMed (Medline), LILACS (BVS), EMBASE and Web of Science databases. The methodological quality of randomized controlled trials was assessed using the Cochrane Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). The assessment was carried out by two independent researchers.

Results: The bibliographic search resulted in 2910 articles and of these 10 articles were selected, comprising a total of 460 individuals to compose this review. Regarding the use of fatty acids 90% of the studies used omega-3 polyunsaturated fatty acids (n = 9) in capsule form and only 10% evaluated the consumption of dietary fatty acids (n = 1). Two clinical trials were retrieved, which demonstrated a reduction in lipid markers (n=1) and an improvement in quality of life (n=1); 5 randomized controlled studies in which all (n=5) showed positive results from the administration of fatty acids reducing disease activity and attenuation of clinical signs,

improvement of inflammatory markers and improvement in quality of life, and 3 double-blind randomized clinical trials in which (n=2) found reduced disease activity. With regard to disease activity, 50% of the studies indicated a reduction in activity (n=5). Positive and undesirable effects between consumption and administration of fatty acids were found in the studies (n=4), but in general most of them showed positive effects.

Conclusion: It was observed that most studies used polyunsaturated fatty acids, especially omega-3, showing positive and beneficial results, thus, these can be allied in the nutritional therapy of lupus patients due to the importance of fatty acids in the control of autoimmune and chronic diseases, by acting on disease activity, attenuation of clinical signs and inflammatory markers.

Keywords: systemic lupus erythematosus; fatty acids; nutritional therapy

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune de natureza crônica, multissistêmica que se manifesta em diferentes órgãos e é caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação e dano tecidual (BORBA *et al.*, 2008). Como consequência, o indivíduo acometido pelo LES pode ter sequelas graves resultando em incapacidade funcional ou morte (OKU e ATSUMI, 2018). Ademais, as características clínicas da doença são polimórficas e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão de sintomas como fadiga, febre, perda de peso, mialgia, artrite e lesões de pele (SHUR e GLADMAN, 2011).

Segundo Costi e colaboradores (2017), nos estágios iniciais da doença a mortalidade é causada principalmente pela infecção, seguida da atividade renal prejudicada ou agravos do sistema nervoso central. Nos estágios mais avançados pode haver um aumento da mortalidade devido às doenças cardiovasculares como aterosclerose e inflamação crônica.

A incidência e prevalência do LES varia globalmente. Na América do Norte, a taxa de incidência da doença é de 23,2 por 100.000 pessoas/ano (REES, 2017). Já na Europa, tais medidas são mais baixas e as taxas de incidência foram estimadas em 2,35 na Dinamarca; 3,32 na França; 4,9 no Reino Unido e 7,4 pessoas/ano na Grécia (GERGIANAKI *et al.*, 2018). No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011), estima-se que cerca de 65.000 pessoas sejam acometidas pelo LES, sendo em sua maioria mulheres, com maior incidência e prevalência para indivíduos com idade entre 20 e 45 anos.

O diagnóstico da doença é estabelecido a partir da manifestação simultânea de pelo menos quatro dos 11 critérios propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia, que compreendem: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais e/ou nasofaríngeas, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, hematológicas, imunológicas e fator antinuclear (FAN) positivo (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2019).

Em virtude da grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais do LES, bem como do fator de atividade no curso da doença, o tratamento almeja o controle de períodos agudos e redução de agravamentos da mesma (BORBA *et al.*, 2013). A terapêutica farmacológica do LES segundo as recomendações da *European Alliance of Associations for Rheumatology* (2019) acontece diante do manejo de três tipos de medicamentos como hidroxicloroquina, glicocorticóides e imunossupressores como metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil (FANOURIAKIS *et al.*, 2019).

Embora o uso dos medicamentos seja necessário em alguns tratamentos, este deve ser realizado cautelosamente visto que podem surgir efeitos colaterais. Os corticoides podem causar efeitos secundários como aumento da pressão e glicose sanguínea, ganho de peso e osteoporose. A hidroxicloroquina pode causar náuseas, vômitos e diarreia e, quando utilizada em longos períodos, pode provocar alterações oftalmológicas. Já os imunossupressores podem aumentar o risco de infecções diante da susceptibilidade do próprio organismo, perdas de cabelo, úlceras bucais e estomacais (MALHEIRO *et al.*, 2005).

Diante disso, abordagens terapêuticas complementares ao uso de medicamentos, como a dietoterapia, estão sendo estudadas para o controle da atividade da doença e melhora da qualidade de vida dos portadores de LES. Segundo Radzikowska e colaboradores (2019), os ácidos graxos são fontes essenciais de energia, componentes estruturais fundamentais das células e desempenham importantes papéis na modulação das respostas imunes como modular a produção de citocinas, proliferação de linfócitos, expressão de moléculas de superfície, fagocitose, apoptose, e inibição da atividade de células *natural killer* (MERCALI, 2013).

Além disso, ácidos graxos saturados e insaturados são capazes de influenciar as funções efetoras e reguladoras das células imunes inatas e adaptativas, alterando a composição e a fluidez da membrana e agindo através de receptores específicos (RADZIKOWSKA *et al.*, 2019). Portanto, uma intervenção com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), pode representar uma terapia adicional ao tratamento de doenças inflamatórias crônicas ao passo que, diante da característica

imunomoduladora dos mesmos, ocorre a redução das concentrações de proteína C reativa (PCR), eicosanoides pró-inflamatórios, citocinas e outros biomarcadores da inflamação (SORATTO e NAGEL, 2019).

Embora exista plausibilidade biológica e evidências científicas de que a ingestão destes nutrientes com característica anti-inflamatória pode ser capaz de auxiliar na redução de biomarcadores inflamatórios, assim como serem precursores de mediadores lipídicos que possuem características imunomoduladoras (SORATTO e NAGEL, 2019), não há consenso a respeito de sua recomendação nestes pacientes. Portanto, o presente estudo tem como objetivo sintetizar informações da literatura e descrever o efeito do consumo e administração de ácidos graxos sobre o LES, como estratégia terapêutica para atenuação de sinais clínicos e fator de atividade da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo e Registro

O presente estudo seguiu as recomendações dos “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*” (PRISMA-P), para a condução da revisão sistemática (MOHER *et al*, 2015). A pergunta central foi definida pela estratégia PICOS e é apresentada na Tabela 1 do material suplementar.

Os métodos analíticos e os critérios de inclusão foram documentados no protocolo de revisão sistemática registrado no PROSPERO pela Universidade de York (CRD42020179049).

Fontes de Informação

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed (Medline), LILACS (BVS), EMBASE e *Web of Science* buscando-se estudos que investigassem a associação entre ingestão e administração de ácidos graxos e LES, entre o período de 24/03/2020 e 03/02/2021.

Não foram definidas restrições de data ou idioma para os artigos e os descritores foram estabelecidos previamente nas bases de dados MeSH, DECS e Emtree, relacionados a: “Systemic Lupus Erythematosus”, “Lupus Erythematosus Disseminatus”, “Libman-Sacks Disease”, “Lúpus Eritematoso Sistêmico” e “Fatty Acids”, “Ácidos Graxos”, “Fatty Acids, Esterified”, “Ácidos Graxos Saturados”. As estratégias de busca detalhadas estão apresentadas no material suplementar. Além disso, a literatura cinzenta, como monografia, dissertações, teses e anais de conferências, foram avaliadas com base em referências nos artigos selecionados.

Além disso, foram solicitados seis artigos não disponíveis em plataforma aberta para o acesso à leitura, para que pudessem fazer parte da etapa de leitura do estudo na íntegra.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos que analisaram o efeito da ingestão e, ou suplementação de ácidos graxos no tratamento do LES.

Os critérios de exclusão abrangeram estudos em duplicatas, estudos em animais ou *in vitro*, artigos de revisão, estudos transversais ou observacionais, relatos de caso, série de casos, estudos ecológicos, estudos sobre outras morbidades ou com mulheres grávidas e crianças.

Coleta de dados

Os estudos recuperados nas bases de dados citadas por meio das estratégias de busca foram exportados para o arquivo Endnote® e as duplicatas foram removidas. Dois pesquisadores independentes (ALC e HNC) selecionaram títulos e resumos. Textos potenciais foram avaliados para verificar sua elegibilidade com base nos critérios descritos acima. Um terceiro pesquisador (JCCC) resolveu as discrepâncias resultantes de desacordos entre ALC e HNC.

Extração de dados

Dois pesquisadores independentes (ALC e HNC) extraíram dados dos estudos, como, nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, seleção amostral, objetivo do estudo, idade e sexo da amostra, existência de intervenção e grupo placebo e suas características (amostra, idade, sexo), tipos de intervenção (ingestão/ administração de ácidos graxos), tamanho da amostra e resultados.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada pela ferramenta *Revised Cochrane risk of bias tool for randomised trials* (RoB 2.0) da Cochrane que classifica os estudos como alto, baixo ou risco incerto de viés. A qualidade foi avaliada por dois pesquisadores independentes (ALC e HNC). E um terceiro pesquisador solucionou as divergências da pontuação (JCCC).

RESULTADOS

Conforme a estratégia preestabelecida, a pesquisa bibliográfica resultou na extração de 2910 artigos. Destes, 1393 foram recuperados da base de dados EMBASE, 1238 da PubMed e 279 da *Web of Science*. Na base de dados LILACS não foram encontrados estudos. Dos artigos recuperados, seis não estavam disponíveis para leitura e, portanto, foram solicitados aos autores a disponibilização. No entanto, não houve respostas, de forma que não foram incluídos. Após o processo de seleção e remoção de artigos, segundo critérios propostos e duplicatas, 10 artigos foram selecionados para compor a presente revisão sistemática, sendo, dois ensaios clínicos, cinco ensaios clínicos randomizados e três ensaios clínicos randomizados duplo cego, compreendendo um total de 460 indivíduos avaliados na presente revisão sistemática (Figura 1).

Os dados dos artigos selecionados estão apresentados na Tabela 1. No que se refere às características da população avaliada, 70% dos estudos (n=7) foi realizado com pacientes de ambos os sexos, e os demais com pacientes somente do sexo feminino (n=3). Todos os estudos tiveram intervenção com ácidos graxos, as quais variaram de 12 semanas até 6 meses de duração.

Observou-se que 90% (n=9) dos estudos avaliaram a administração de ácidos graxos do tipo poli-insaturados ômega-3 em forma de cápsulas (em diferentes concentrações) e 10% (n=1) avaliou o consumo de ácidos graxos provenientes da dieta.

Dentre os estudos avaliados, 50% (n=5) descreveram resultados positivos com a administração de ácidos graxos, sendo estes relativos à redução e/ou melhora da atividade da doença (ARRIENS *et al.*, 2015; LOZOVY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2008; DUFFY *et al.*, 2004; WESTBERG *et al.*, 1990) e atenuação de sinais clínicos (WALTON *et al.*, 1991); melhora na qualidade de vida (SHAH *et al.*, 2002 e WESTBERG *et al.*, 1990); redução de marcadores inflamatórios como PCR, VHS, adiponectina, leptina e/ou moléculas de adesão - VCAM (BORGES *et al.*, 2017; ARRIENS *et al.*, 2015; BELLO *et al.*, 2013); melhora do perfil lipídico (LOZOVY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2008; CLARK *et al.*, 1989; SHAH *et al.*, 2002) e aumento da concentração plaquetária de EPA e DHA (WRIGHT *et al.*, 2008 e SHAH *et al.*, 2002).

No entanto, 30% (n=3) dos artigos descreveram efeitos colaterais relativos ao perfil lipídico, como aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e/ou colesterol total (BELLO *et al.*, 2013; BORGES *et al.*, 2017; LOZOVY *et al.*, 2015); glicemia em jejum (BORGES *et al.*, 2017) e aumento da VHS (WRIGHT *et al.*, 2008).

Westberg e colaboradores (1990) avaliaram o efeito dos ácidos graxos ômega-3 em 17 pacientes com LES, por meio da suplementação de cápsulas de MaxEPA® - suplemento composto por ácidos graxos ômega-3 com EPA e DHA - e cápsulas de azeite de oliva como placebo, por 6 meses. O resultado obtido mediante a suplementação foi observado após os 3 primeiros meses, no qual 10 pacientes relataram melhora da qualidade de vida e redução da atividade da doença em sete pacientes, segundo o *Lupus Activity Criteria Count* (LACC).

Em paralelo, no estudo de Walton e colaboradores (1991) foi realizada a administração de ácidos graxos por meio de cápsulas com 1g de óleo de peixe MaxEPA® e cápsulas de 1g de azeite saborizado com hortelã pimenta (placebo), totalizando 20g/dia de cápsulas que foram divididas em diferentes doses. Os autores definiram um conjunto de critérios para cada paciente com base na clínica individual, indicando o que seria considerado melhora ideal, útil, sem melhoras e deterioração, e conforme os resultados observaram mais pacientes com escore adequado após receber o óleo de peixe e adesão à dieta isoenergética com baixo teor de gordura ($p<0,01$).

Borges e colaboradores (2017) demonstraram resultado positivo diante da administração de ácidos graxos com duas cápsulas/dia de ômega-3, contendo 1g de óleo de peixe/cada (com dosagens de ácidos graxos referentes a 540 mg de EPA e 100 mg de DHA), ao mostrar redução de marcadores inflamatórios, como PCR, no grupo intervenção ($p=0,008$). Arriens e colaboradores (2015) realizaram um ensaio com a participação inicial de 50 pacientes, dos quais 32 finalizaram o estudo com a administração de cápsulas de óleo de peixe. Este estudo demonstrou resultados positivos na melhora da atividade da doença para o grupo intervenção ($p=0,015$) e marcadores inflamatórios, como VHS.

Ainda, Lozovoy e colaboradores (2015) verificaram os efeitos da suplementação de 3g/dia de óleo de peixe em pacientes com LES. Para o grupo intervenção houve uma redução significativa no índice de atividade da doença, segundo o SLEDAI ($p=0,023$), em relação aos valores basais. Quanto aos marcadores bioquímicos, houve redução significativa de triglicerídeos ($p=0,039$) e aumento dos níveis de adiponectina ($p=0,026$).

No que se refere ao ensaio clínico realizado por Shah e colaboradores (2002), que objetivou avaliar os efeitos da dieta na atividade do LES, redução de colesterol, peso corporal e qualidade de vida, foi observada a redução de HDL ($p=0,04$) e aumento do escore de avaliação da qualidade de vida, para o grupo intervenção ($p=0,01$). Já Clark e colaboradores (1989), por meio da análise entre doses mais baixas e doses altas de óleo de peixe, avaliaram marcadores lipídicos diante da suplementação diária de cápsulas com 6g de óleo de peixe, e demonstraram

que a dose mais alta de óleo de peixe, 18g/dia, reduziu 38% dos triglicerídeos, 39% do colesterol VLDL ($p=0,02$) e aumentou 28% no colesterol HDL ($p=0,02$).

Entre os ensaios clínicos randomizados duplo cego, Wright e colaboradores (2008) realizaram um estudo com a participação inicial de 60 pacientes do Grupo de Lúpus da *Queen's University* Belfast, dos quais 56 finalizaram o estudo com a administração de 4 cápsulas de Omacor®, fornecendo 3g/dia de ácidos graxos (1,8g de EPA e 1,2g de DHA), para o grupo intervenção, e cápsulas de azeite de oliva para o grupo controle. Neste sentido, foi demonstrado que houve redução da atividade da doença ($p=0,001$) e de triglicerídeos ($p=0,001$), diminuição de ácido araquidônico e conseqüentemente redução de prostaglandina 8-isoprostano ($p=0,007$) e aumento de EPA ($p=0,012$) e DHA ($p=0,044$) no grupo intervenção.

A utilização de cápsulas de MaxEPA® (18% de EPA e 12% de DHA, com 1 UI de vitamina E e antioxidantes), avaliada por Duffy e colaboradores (2004), com a participação inicial de 62 pacientes, mostrou o efeito sobre a atividade da doença em 52 pacientes do Grupo de Suporte *Northern Ireland Lupus*. O ensaio verificou uma redução na atividade da doença para o grupo intervenção ($p<0,05$).

Embora o estudo de Bello e colaboradores (2013) também tenha demonstrado resultados positivos, como diminuição de VCAM no grupo intervenção e aumento no grupo placebo, também foram demonstrados efeitos indesejáveis como aumento de LDL ($p=0,026$) e colesterol total ($p=0,022$) no grupo intervenção, sem haver diferença significativa quanto aos marcadores inflamatórios entre os grupos.

Da mesma maneira, foi observado o aumento do colesterol LDL ($p=0,003$), glicemia em jejum ($p=0,043$) e colesterol total ($p=0,012$) para o grupo intervenção, no estudo de Borges e colaboradores (2017) e Lozovoy e colaboradores (2015), que também observaram um aumento do colesterol total no grupo intervenção ($p=0,026$). Semelhantemente, Wright e colaboradores (2008) obtiveram resultados positivos, no entanto, observaram aumento estatístico e clinicamente significante na VHS no grupo intervenção ($p=0,02$).

A falta de informações sobre as características metodológicas dos estudos avaliados nesta revisão dificultou a classificação da qualidade das evidências, conforme apresentado na Tabela 2. Seis estudos não mencionaram o método para gerar e ocultar a sequência de alocação em detalhes (BORGES *et al.*, 2017; ARRIENS *et al.*, 2015; LOZOVOY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2008; WALTON *et al.*, 1991 e CLARK *et al.*, 1989). Dentre todos os artigos, seis artigos tiveram risco incerto, pois não descreveram todas as medidas usadas para cegar os participantes

e os avaliadores do estudo, um apresentou alto risco (SHAH *et al.*, 2002), e apenas três tiveram baixo risco de viés (DUFFY *et al.*, 2004; WALTON *et al.*, 1991; WESTBERG *et al.*, 1990).

DISCUSSÃO

A presente revisão buscou elucidar os efeitos do consumo e suplementação de ácidos graxos sobre o LES, como estratégia terapêutica para atenuação de sinais clínicos e fator de atividade da doença. Quando analisados em conjunto, os achados dos estudos que avaliaram os efeitos dos ácidos graxos sobre o LES mostraram resultados positivos de melhora de sinais clínicos e atividade da doença. Cinco ensaios clínicos (50%) randomizados com um total de 219 indivíduos, demonstraram que a suplementação de ácidos graxos poli-insaturados (ARRIENS *et al.*, 2015; LOZOVOY *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2007; DUFFY *et al.*, 2004 e WESTBERG *et al.*, 1990) reduziram o fator de atividade da doença.

Dentre os estudos, três (30%) (BORGES *et al.*, 2017; ARRIENS *et al.*, 2015; BELLO *et al.*, 2013) apresentaram resultados positivos sobre a inflamação; dois estudos (20%) sobre a qualidade de vida dos pacientes (SHAH *et al.*, 2002; WESTBERG *et al.*, 1990); quatro (40%) sobre parâmetros lipídicos (CLARK *et al.*, 1989; WRIGHT *et al.*, 2008; LOZOVOY *et al.*, 2015; BELLO *et al.*, 2013) e dois (20%) sobre outros parâmetros, como leptina, adiponectina e taxa de filtração glomerular (LOZOVOY *et al.*, 2015; WESTBERG *et al.*, 1990).

É necessário ressaltar que todos os efeitos positivos encontrados com a suplementação do ômega-3, ácidos graxos poli-insaturados encontrado em peixes, nozes, sementes e óleos, provavelmente ocorreram em decorrência da ação anti-inflamatória e efeitos imunomoduladores de tais AG (CHAROENWOODHIPONG *et al.*, 2020).

O efeito mediador do ômega-3 sobre a resposta imune e sobre a inflamação poderia justificar os resultados encontrados, no que diz respeito à atividade da doença, de forma que o uso do óleo de peixe revelou benefícios significativos, com redução nos escores avaliados (PGA, SLAM, BILAG e SLEDAI). Na literatura, os efeitos benéficos dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, em especial o óleo de peixe puro ou em misturas de EPA e DHA, é observado em ensaios clínicos para doenças cardiovasculares, inflamatórias e autoimunes (WIERENGA *et al.*, 2019).

No que se refere aos marcadores inflamatórios avaliados, destacam-se a redução da PCR e citocinas IL-6 e interleucina 10 (IL-10), de moléculas de adesão e do VHS. A PCR é um tipo de proteína produzida na fase aguda, tendo grande destaque como marcador inflamatório tanto

em doenças reumáticas quanto em doenças não reumáticas (GOLDMAN *et al.*, 2009), e sua concentração auxilia no diagnóstico e acompanhamento de pacientes lúpicos. Visto que esta proteína tem sido descrita como contribuinte na atividade da doença, uma redução em seus níveis pode indicar uma melhora no quadro da doença (NETO *et al.*, 2009).

Os marcadores inflamatórios avaliados, como as citocinas IL-6 e IL-10, são importantes na patogênese do LES. A IL-6 está envolvida na diferenciação de linfócitos T e apresenta níveis séricos elevados em pacientes lúpicos (DAVIS *et al.*, 2011), de forma que a atividade da doença parece estar associada com os níveis séricos elevados em pacientes com LES ativo (OHL e TENBROCK, 2011).

Embora seja considerada anti-inflamatória e imunossupressora, a IL-10 é altamente expressa em pacientes lúpicos e a desregulação de seus receptores está associada à promoção de doenças autoimunes como o LES (CLARK *et al.*, 2013). Níveis séricos aumentados de IL-10 são encontrados em pacientes lúpicos (TIMÓTEO *et al.*, 2016) e têm sido associados à atividade da doença, bem como à produção de autoanticorpos que podem contribuir com o seu desenvolvimento (PENG *et al.*, 2013).

Outro marcador inflamatório analisado pelos estudos foi a molécula de adesão celular vascular (VCAM-1), que é um receptor de adesão da célula endotelial e funciona como reguladora da vigilância imune e inflamação (BELMONT *et al.*, 1994). Em certos tecidos de pacientes lúpicos ocorrem alterações na expressão de moléculas de adesão, na qual a expressão de VCAM-1 pode estar mais elevada durante os períodos de exacerbação da doença, correlacionando-se com a atividade do LES (GASPARIN, 2019). Estudos como o de Belmont e colaboradores (1994) demonstram que a VCAM-1 aumenta conjuntamente à atividade da doença em pacientes com exacerbação da mesma. Similarmente, outro marcador avaliado foi a VHS, definida como um método laboratorial que verifica a existência de marcadores de resposta inflamatória em doenças crônicas como o LES (COLLARES e VIDIGAL, 2004). Dessa forma, observa-se que os estudos que avaliaram o efeito do ômega-3 contendo óleo de peixe trouxeram impactos em alguns marcadores da doença.

Considerando-se que o curso da inflamação decorre de diversos fatores, as evidências sugerem que há uma melhora da inflamação no LES mediante a suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, ao passo que os ácidos graxos ômega-6 favorecem uma acentuada produção de marcadores na inflamação sistêmica, esta por sinal, se encontra menor à medida que existe uma alta proporção de ômega-3 na dieta (VORDENBÄUMEN *et al.*, 2020).

A utilização de óleo de peixe mostrou resultados positivos em relação à qualidade de vida. Embora a qualidade de vida dos pacientes com LES diz respeito à percepção subjetiva do paciente em conviver com a doença e outros fatores (problemas emocionais, dor, fadiga, comorbidades), de tal forma que indica a capacidade do paciente em lidar com o diagnóstico e realizar tarefas cotidianas (GOTAY *et al.*, 1992), o efeito anti-inflamatório dos ácidos graxos ômega-3 pode estar associado a esta melhora da percepção. Os sinais e sintomas dos LES estão relacionados a uma condição inflamatória sustentada diante do curso clínico da doença (PERANDINI *et al.*, 2012), e o estado inflamatório pode levar a redução da qualidade de vida (RODRÍGUEZ HUERTA *et al.*, 2016). De forma que, os danos aos órgãos durante o curso da doença, a própria qualidade de vida e a avaliação da atividade da doença, constituem fatores que determinam a avaliação do impacto do LES na vida dos pacientes (GRIFFITHS *et al.*, 2005).

No que se refere a marcadores lipídicos, estes podem estar alterados em pacientes com LES. Concentrações de colesterol HDL são mais baixas enquanto de triglicerídeos e VLDL são mais altas e as dislipidemias são associadas com aumento no risco de efeitos renais e cardiovasculares adversos em pacientes com LES (CHUNG *et al.*, 2007). Portanto, o estudo de tais marcadores é importante, visto que, já foi demonstrada na literatura uma correlação significativa entre escores do SLEDAI e valores das frações lipídicas, sugerindo que a gravidade e atividade do LES estão diretamente envolvidas em alterações no perfil lipídico (BORBA e BONFÁ, 1997). Ademais, como citado anteriormente (COSTI *et al.*, 2017), a mortalidade em pacientes lúpicos em estágios avançados está associada à ocorrência de aterosclerose, fato que justifica a importância do controle de parâmetros lipídicos, bem como de marcadores inflamatórios e de adesão celular.

Outros marcadores avaliados como leptina e adiponectina, mais conhecidas como adipocinas, participam de processos fisiológicos como a imunidade e inflamação estando presentes também nas doenças reumáticas e inflamatórias (ANTUNA-PUENTE *et al.*, 2008). A adiponectina parece apresentar atividade anti-inflamatória com efeito sobre células endoteliais, diante da inibição da expressão das moléculas de adesão induzidas por TNF (BARBOSA *et al.*, 2012). As adipocinas parecem estar aumentadas no LES, embora não exista correlação das mesmas com a atividade da doença (BARBOSA *et al.*, 2012).

A leptina tem um papel pró-inflamatório no sistema imune e estudos relatam aumento de seus níveis no LES quando comparado a grupos controle (GARCIA-GONZALEZ *et al.*, 2002 e KIM *et al.*, 2010).

Ademais, ainda no que se refere a outro parâmetro analisado, é necessário destacar que o envolvimento renal é uma manifestação comum do LES e pode ocorrer em qualquer momento da doença. A taxa de filtração glomerular (TFG) é usada como uma medida da função renal e complicações podem ocorrer diante de sua redução, como na glomerulonefrite, esta, por sua vez, é frequentemente causada pelo uso de doses elevadas de corticosteroides e imunossupressores (KLUMB *et al.*, 2015).

Diante do exposto, observam-se resultados positivos da utilização de AG em pacientes lúpicos, demonstrando que a dietoterapia com AG é uma estratégia complementar ao tratamento medicamentoso do LES, visto que os corticoides podem causar efeitos secundários como, por exemplo, aumento da pressão e glicose sanguínea, ganho de peso e osteoporose. A hidroxicloroquina pode causar náuseas, vômitos e diarreia, e quando utilizada em longos períodos, pode provocar alterações oftalmológicas. Já os imunossupressores podem aumentar o risco de infecções diante da susceptibilidade do próprio organismo, perdas de cabelo, úlceras bucais e estomacais (MALHEIRO *et al.*, 2005).

Embora os estudos tenham sido selecionados por meio de metodologia robusta, deve-se considerar que existem limitações inerentes aos estudos primários recuperados. Alguns estudos são mais antigos, com informações escassas sobre a condução dos ensaios clínicos. Além disso, a grande variedade de marcadores (desfechos) avaliados e o baixo número de publicações na área não permitiram a realização de uma meta-análise. Cabe ainda ressaltar que o risco de viés encontrado nas publicações originais dificulta a avaliação do grau de evidência das conclusões.

CONCLUSÃO

Os ácidos graxos têm um papel importante no controle do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Como observado, a maioria dos estudos utilizou ácidos graxos do tipo poli-insaturados ômega-3, e foram relatados principalmente resultados positivos com a melhora da atividade da doença e atenuação de sinais clínicos, bem como nos marcadores inflamatórios característicos da doença, indicando um possível efeito terapêutico destes ácidos graxos no LES. A ingestão/suplementação de ácidos graxos ômega-3, especialmente o óleo de peixe como estratégia terapêutica, demonstrou resultados positivos e benéficos. Todavia, se faz necessário a realização de mais estudos controlados nesta área, como uma forma complementar à dietoterapia tradicional do LES, uma vez que a literatura ainda é escassa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORBA, E.F, *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.58, n.4, p.196-207, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>. Acesso em: 29 abr.2020.
2. OKU, K; ATSUMI, T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. **Modern Rheumatology**; v.28, n.5, p.758–765, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947275/>. Acesso em: 29 abr.2020.
3. SHUR, P.H.; GLADMAN, D. D. **Overview of the clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in adults**. UpToDate [Internet].2011 [cited 2012 Nov 21]; 19(2). Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemiclupus-erythematosus-in-adults>. Acesso em: 21 mai.2020.
4. COSTI, L.R, *et al.* Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.57, n.6, p.574-582, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/pxLDNyGHRd8vcMKXnTB5wtG/?lang=pt>. Acesso em: 29 abr.2020.
5. REES, F, *et al.* The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. **Rheumatology (Oxford)**, v.56, n.11, p.1945–1961, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968809/>. Acesso em: 21 abr.2020.
6. GERGIANAKI, I, *et al.* Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v.32, n.2, p.188–205, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527426/>. Acesso em: 15 mai.2021.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Lúpus Eritematoso Sistêmico - **Cartilha da SBR**. 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/lupus-eritematoso-sistemico-les-cartilha-da-sbr/>. Acesso em: 22 mai.2020.
8. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. **Criteria Sytemic Lupus Erythemathosus**. 2019. Disponível em: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria>. Acesso em: 22 de maio de 2020.
9. BORBA, H, *et al.* Novas estratégias terapêuticas para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. **Visão Acadêmica**, v.14, n.1, p.33-49, 2013. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/287431575_NOVAS_ESTRATEGIAS_TERAPEUTICAS_PARA_O_TRATAMENTO_DO_LUPUS_ERITEMATOSO_SISTEMICO. Acesso em: 04 jun.2020.

10. FANOURIKIS, A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.78, n.6, p. 736-745, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926722/>. Acesso em: 15 mai.2021.

11. MALHEIRO, F.; SANTOS, E.; FERREIRA, C. **Lúpus**: Informações médicas aos pacientes e familiares. Portugal: Editora NEDAI; SPMI, 2005. 16p. Disponível em: https://www.spmi.pt/wp-content/uploads/NEDAI_68.pdf. Acesso em: 21 jun.2021.

12. RADZIKOWSKA, U. *et al.* The Influence of Dietary Fatty Acids on Immune Responses, **Nutrients**, v.11, n.12, p.2-52, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950146>. Acesso em: 24 abr.2020.

13. MERCALI, C.A. Regulação das respostas imunológicas pelos ácidos graxos essenciais. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, n.55, v.13, p.8-11, 2013. Disponível em: <https://portal.vponline.com.br/pdf/cf91d4836138eadd4c6a5bf6caf64d85.pdf>. Acesso em: 24 abr.2020.

14. SORATTO, M.T; NAGEL, C.T. Nutrição no controle da dor em doenças crônicas. **Nutrição Brasil**, v.18, n.2, p.113-119, 2019. Disponível em: <https://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/nutricaoBrasil/article/view/1104/5622>. Acesso em: 30 abr.2020.

15. MOHER, D, *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v.6, n.7,p.e1000097, 2009. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>. Disponível em: 5 jan.2021.

16. ARRIENS, C, *et al.* Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Nutrition journal**, v.14, n.82, p.1-11, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283629/>. Acesso em: 02 dez.2020.

17. LOZOVY, M.A.B, *et al.* Fish oil N-3 fatty acids increase adiponectin and decrease leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus. **Marine drugs**, v.13, n.2, p.1071-83,2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344620/>. Acesso em: 02 dez.2020.

18. WRIGHT, SA, *et al.* A randomised interventional trial of w-3 polyunsaturated acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.67, n.6, p.841–8, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17875549/>. Acesso em: 03 dez.2020.
19. DUFFY, E.M, *et al.* The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oils and copper in systemic lupus erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, v.31, n.8, p.1551–6, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290734/>. Acesso em: 04 dez.2020.
20. WESTBERG G; TARKOWSKI, A. Effect of MaxEPA in patients with SLE. A double-blind, crossover study. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v.19, n.2, p.137–43, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186476/>. Acesso em: 04 dez.2020.
21. WALTON, A.J, *et al.* Dietary fish oil and the severity of symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.50, n.7, p.463–6, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1877851/>. Acesso em: 05 dez.2020.
22. SHAH, M, *et al.* Effect of a culturally sensitive cholesterol lowering diet program on lipid and lipoproteins, body weight, nutrient intakes, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, v.29, n.10, p.2122-8, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12375321/>. Acesso em: 05 dez.2020.
23. BORGES, M.C, *et al.* Ácidos graxos ômega-3, estado inflamatório e marcadores bioquímicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: estudo piloto. **Revista Brasileira Reumatology**, v.57, n. 6, p.526-534, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.014>. Acesso em: 11 dez.2020.
24. BELLO, K.J, *et al.* Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology international**, v.33, n.11, p.2789-96, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817872/>. Acesso em: 11 dez.2020.
25. CLARK, W.F, *et al.* Omega-3 fatty acid dietary supplementation in systemic lupus erythema tosus. **Kidney International**, v.36, n.4, p.653–60, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2811063/>. Acesso em: 05 dez.2020.
26. CHAROENWOODHIPONG, P, *et al.* Dietary Omega Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Patient-Reported Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. **Arthritis Care & Research**, v.72, n.7, p.874-881, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074595/>. Acesso: 02 dez.2020.

27. WIERENGA, K.A; HARKEMA, R.J; PESTKA, J.J. Lupus, Silica, and Dietary Omega-3 Fatty Acid Interventions. **Toxicologic Pathology**, v.47, n.8, p.1004-1011, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725357/>. Acesso em: 10 de.2020.
28. GOLDMAN, L, et al. **Tratado de Medicina Interna**. 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
29. NETO, N.S.R; CARVALHO, F.R, *et al.* O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. **Revista Brasileira Reumatologia**, v.49, n.4, p.413-430, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000400008>. Acesso em: 29 abr.2020.
30. DAVIS,S.L; HUTCHESON, J; MOHAN, C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. **Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, v.31, n.10, p.781-789, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21787222/>. Acesso em: 15 jun.2021.
31. OHL, K; TENBROCK, K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. **Journal of biomedicine & biotechnology**, v.2011, n.432595, p.1-14, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028588/>. Acesso em: 6 jul.2021.
32. CLARK, N.D, *et al.* Cytokine inhibition as a strategy for treating systemic lupus erythematosus. **Clinical immunology (Orlando)**, v.148, n.3, p.335-43, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200699/>. Acesso em: 6 jul.2021.
33. TIMOTEO, R.P, *et al.* Caracterização de marcadores inflamatórios associados a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.56, n.6, p.497-503,2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.02.009>. Acesso em: 26 abr.2020.
34. PENG, H, *et al.* Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. **Clinical rheumatology**, v.32, n.9, p.1255-66, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708831/>. Acesso em: 7 jul.2021.
35. BELMONT, H M *et al.* Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Shwartzman phenomenon revisited. **Arthritis and rheumatism** vol. 37,3 (1994): 376-83. doi:10.1002/art.1780370311. Acesso em: 4 jun.2021.
36. GASPARIN, A. **Avaliação prospectiva dos níveis urinários de vcam-1 solúvel como biomarcador de nefrite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2019. 147f. Tese (Doutorado em Medicina)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/204315/001109736.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 4 jun.2021.

37. COLLARES, G.B; VIDIGAL, P.G. Recomendações para o uso da velocidade de hemossedimentação. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 14, n.1, p.52-57, 2004. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1520>. Acesso em: 15 mai.2021.

38. VORDENBÄUMEN, S, *et al.* Erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid profiles are associated with systemic inflammation and fish consumption in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. **Lupus**, v.29, n.6, p.554-559, 2020. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188303/>. Acesso em: 21 jun.2021.

39. GOTAY, C.C., *et al.* Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. **Journal of the National Cancer Institute**, v.84, n.8, p.575–579, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1556768/>. Acesso em: 21 jun.2021.

40. PERANDINI, L.A, *et al.* Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmunity reviews**, v.12, n.2, p.218-24, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776785/>. Acesso em: 21 jun.2021.

41. RODRÍGUEZ HUERTA, M.D, *et al.* Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v.45, n.4, p.463-70, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26522137/>. Acesso em: 21 jun.2021.

42. GRIFFITHS, B; MOSCA, M; GORDON C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. **Best Practice & Research. Clinical Rheumatology**, v.19, n.5. p.685-708, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150398/>. Acesso em: 21 jun.2021.

43. CHUNG, C.P, *et al.* Inflammatory mechanisms affecting the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus. **The Journal of rheumatology**, v.34, n.9, p.1849-54, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659756/>. Acesso em: 5 jun.2021.

44. BORBA, E.F, BONFÁ E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. **Lupus**, v.6, n.6, p.533-9, 1, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9256312/>. Acesso em: 5 jun.2021.

45. COSTI, L.R, *et al.* Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. **Revista Brasileira de**

Reumatologia, v.57, n.6, p.574-582, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/pxLDNyGHRd8vcMKXnTB5wtG/?lang=pt>. Acesso em: 29 abr.2020.

46. ANTUNA-PUENTE, B, *et al.* Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes & Metabolism**, v.34, n.1, p.2-11, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093861/>. Acesso em: 25 jul.2021.

47. BARBOSA, V.S; RÊGO, J; SILVA, N.A. Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.52, n.2,p.278-287. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/KfJddsxyXcKVQpPJ8qTQcPG/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 25 jul.2021.

48. GARCIA-GONZALEZ, A, *et al.* Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*, v.22, n.4, p.138-41, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12172951/>. Acesso em: 25 jul.2021.

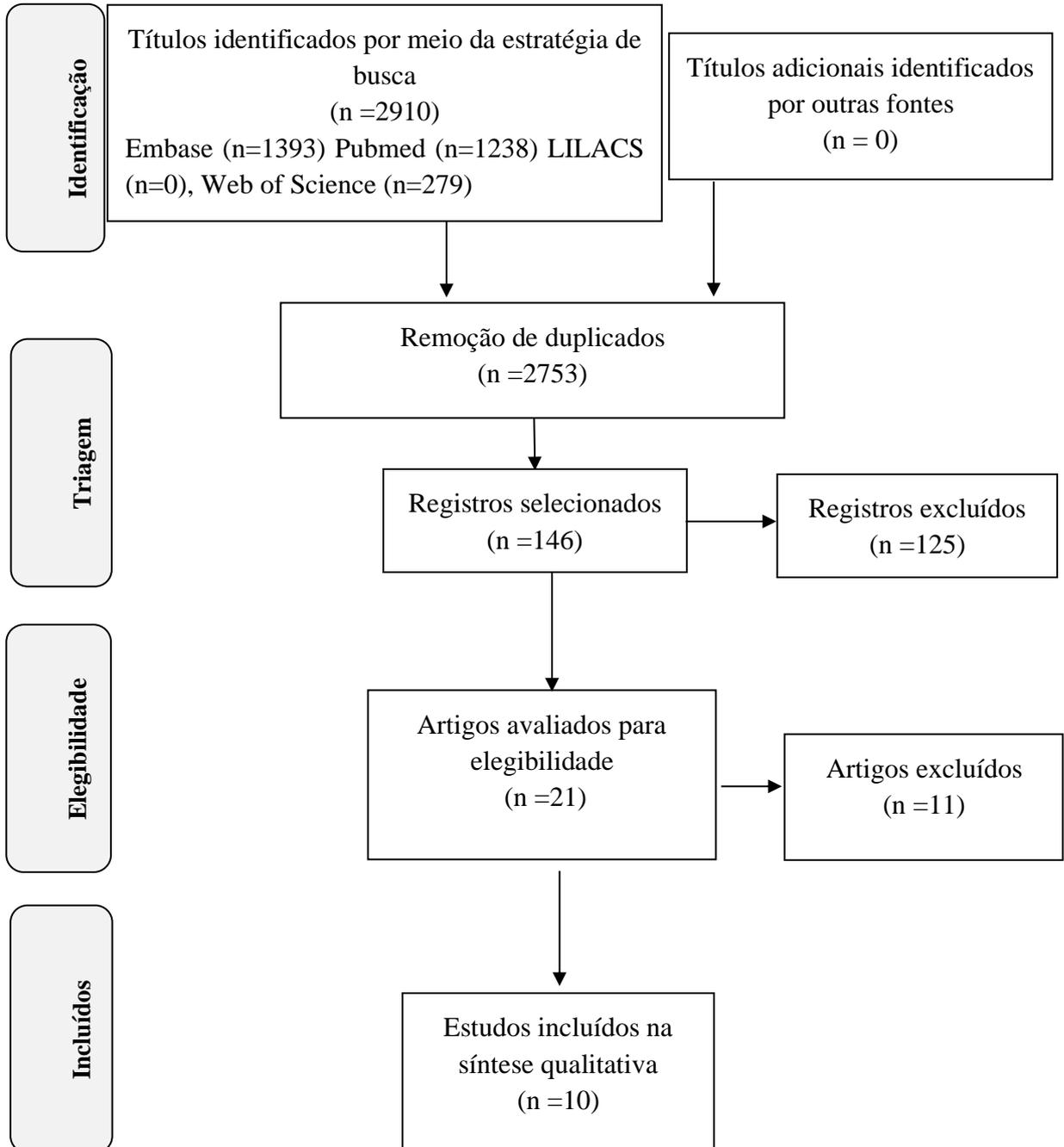
49. KIM, A.H, *et al.* Leptin and ghrelin in Korean systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v.19, n.2, p.170-4, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965946/>. Acesso em: 25 jul.2021.

50. KLUMB, E.M, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.55, n.1, p.1-21, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/djJsyRJDV9kY8Mm3jbbgmFy/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 25 jul. 2021.

51. MALHEIRO, F.; SANTOS, E.; FERREIRA, C. **Lúpus**: Informações médicas aos pacientes e familiares. Portugal: Editora NEDAI; SPMI, 2005. 16p. Disponível em: https://www.spmi.pt/wp-content/uploads/NEDAI_68.pdf. Acesso em: 21 jun.2021.

TABELAS E FIGURAS

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos sobre ácidos graxos e LES.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org

Tabela 1 – Efeito dos ácidos graxos no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Autor/Ano/ País	Amostra (número)	Sexo (n/%)	Idade	Desenho de Estudo	Tempo de Intervenção	Tipo de intervenção (quanto de ácidos graxos foi administrado ou consumido)	Controle utilizado	Resultados principais (associação entre o consumo de ácidos graxos e lúpus)
1. Borges <i>et al.</i> , 2017/Brasil	66	Feminino (49/100)	29-48	Ensaio clínico randomizado	12 semanas	2 cápsulas/dia de ômega-3, cada uma contendo 1g de óleo de peixe (0,54g de EPA e 0,1g de DHA)	—	Diminuição dos níveis de PCR no grupo intervenção (p=0,008) e aumento de glicemia em jejum (p=0,496)
2. Arriens <i>et al.</i> , 2015/EUA	50	Feminino (42/84) Masculino (8/16)	19-65	Ensaio clínico randomizado	6 meses	6 cápsulas/dia de óleo de peixe totalizando 2,25g de EPA e 2,25g de DHA	6 cápsulas/ dia de azeite de oliva	Melhora da atividade da doença (PGA) (p=0,015) e redução da VHS (p=0,008) para o grupo intervenção
3. Lozovoy <i>et al.</i> , 2015/Brasil	62	Feminino (57/91,93) Masculino (5/8,07)	32-60	Ensaio clínico randomizado	120 dias	3g/dia de óleo de peixe, cada cápsula contendo 0,18g de EPA e 0,12g de DHA	Manutenção da dieta	Diminuição da atividade da doença (SLEDAI) (p=0,023), triglicerídeos (p=0,039) e leptina (p=0,024) e aumento do CT (p=0,026) e adiponectina (p=0,026) para grupo intervenção
4. Bello <i>et al.</i> , 2013/ EUA	85	Feminino (80/94,11) Masculino (5/5,89)	47,2	Ensaio clínico randomizado duplo cego	12 semanas	3g de ômega-3 (1,8g de EPA e 1,2g de DHA)	Amido de milho	VCAM-1 diminuiu no grupo intervenção e aumentou no placebo. Aumento do LDL (p=0,026) e CT (p=0,022) no grupo intervenção
5. Wright <i>et al.</i> , 2008/ Irlanda do Norte	60	Feminino (60/100)	47,6 - 48,5	Ensaio clínico randomizado duplo cego	24 semanas	4 cápsulas/dia Omacor® totalizando 1,8g de EPA e 1,2g de DHA	4 cápsulas/dia de azeite de oliva	Diminuição de AA (p=0,001), prostaglandina 8-isoprostano (p=0,007), triglicerídeos (p=0,001) e da atividade da doença (SLAM e BILAG) (p=0,001) no grupo intervenção. Aumento de DHA

6. Shah <i>et al.</i> , 2002/ EUA	16	Feminino (16/100)	44,1 - 45,3	Ensaio clínico	12 semanas	Dieta com 30% ou menos de calorias e <200mg de colesterol/dia	Dieta normal	(p=0,044), EPA (p=0,012) e da dilatação mediada por fluxo (p=0,002) no mesmo grupo
7. Duffy <i>et al.</i> , 2004/ Irlanda do Norte	65	Feminino (58/90) Masculino (7/10)	22-76	Ensaio clínico randomizado duplo cego	24 semanas	1g de cápsula de óleo de peixe (MaxEPA®) cada uma contendo 0,18g de EPA e 0,12g de DHA	3mg/dia de cápsulas de cobre	Aumento do escore de avaliação da qualidade de vida para o grupo intervenção (15–17% no <i>Lupus</i> <i>QoL</i>) (p=0,01)
8. Walton <i>et al.</i> , 1991/Londres	27	Feminino (25/92,59) Masculino (2/7,41)	21-68	Ensaio clínico randomizado	12 semanas	1g de óleo de peixe (MaxEPA®) (dose não especificada de EPA e DHA)	Cápsulas de azeite com sabor hortelã pimenta	Diminuição da atividade da doença (SLAM) no grupo intervenção (p<0,05)
9. Westberg <i>et al.</i> , 1990/Suécia	17	Feminino (15/88,23) Masculino (2/11,77)	44,2	Ensaio clínico randomizado	6 meses	1g de MaxEPA® composto de 0,186g de EPA e 0,121g de DHA	Cápsulas de azeite de oliva	Os pacientes que receberam o óleo de peixe e a dieta se encontravam melhores do que os que receberam dieta e cápsulas do grupo controle (p<0,01) Houve mais pessoas com escore elevado (adequado) após a suplementação com óleo de peixe e adesão à dieta (p<0,01)
10. Clark <i>et al.</i> , 1989/Canadá	12	Feminino (8/66,67) Masculino (5/33,33)	25-48	Ensaio clínico	15 semanas	6g/ dia de óleo de peixe por 5 semanas 5 semanas de <i>washout</i> 18g/dia de óleo de peixe por 5 semanas	—	Dos 17 participantes, 10 relataram melhora da qualidade de vida (sem valor de p), melhora da atividade da doença (LACC) em 7 pacientes. Aumento da TFG em 8 pacientes
								O conteúdo plaquetário de EPA aumentou seis vezes com a menor dose e 15 vezes com a maior dose de óleo de peixe e mudanças semelhantes ocorreram no conteúdo plaquetário de DHA. A dose mais alta de óleo de peixe induziu a uma

redução de 38% nos triglicerídeos e uma redução de 39% no colesterol VLDL associada a um aumento de 28% no colesterol HDL (p<0,02)

PCR: Proteína C reativa; **PGA:** *Physician Global Assessment*; **VHS:** Velocidade de hemossedimentação; **SLEDAI:** *SLE Disease Activity Index*; **CT:** Colesterol total; **VCAM-1:** Molécula de adesão de célula vascular; **LDL:** Lipoproteína de baixa densidade; **AA:** Ácido araquidônico; **SLAM:** *Systemic Lupus Activity Measure*; **BILAG:** *The British Isles Lupus Assessment Group*; **EPA:** Ácido eicosapentaenoico; **DHA:** Ácido docosahexaenoico; **Lupus QoL:** *Lupus Quality of Life*; **LACC:** *Lupus Activity Criteria Count*; **TFG:** Taxa de Filtração Glomerular; **VLDL:** Lipoproteínas de densidade muito baixa; –: não foi descrito no artigo; **washout:** lavagem.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 2 – Qualidade de evidência metodológica dos estudos selecionados.

Estudos	Domínio 1 ^a	Domínio 2 ^b	Domínio 3 ^c	Domínio 4 ^d	Domínio 5 ^e	Domínio 6 ^f	Domínio 7 ^g
Borges <i>et al.</i> , 2017	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Arriens <i>et al.</i> , 2015	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Lozovoy <i>et al.</i> , 2015	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Bello <i>et al.</i> , 2013	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Wright <i>et al.</i> , 2008	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde
Shah <i>et al.</i> , 2002	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde
Duffy <i>et al.</i> , 2004	Verde						
Walton <i>et al.</i> , 1991	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Westberg <i>et al.</i> , 1990	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Amarelo
Clark <i>et al.</i> , 1989	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde

Fonte: elaboração própria.

Nota: ^a Descrição do método usado para gerar a sequência de alocação em detalhes; ^b Descrição do método usado para ocultar a sequência de alocação em detalhes; ^c Declaração da possibilidade de relato de resultados seletivos; ^d Outros vieses; ^e Descrição de todas as medidas usadas se houver, para cegar os participantes do estudo e pesquisadores; ^f Descrição de todas as medidas usadas se houver, para cegar avaliadores de resultados; ^g Descrição da integridade dos dados de resultado para cada resultado principal, incluindo atrito e exclusões da análise; Estudos identificados em **vermelho** indicam alto risco de viés. Estudos identificados em **amarelo** indicam risco incerto de viés. Estudos identificados em **verde** indicam baixo risco de viés

Tabela Suplementar 1 - Critérios PICOS usados para definir a questão de pesquisa.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Participantes	Indivíduos diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico
I	Intervenções	Consumo ou administração de ácidos graxos
C	Comparações	A comparação pode ocorrer por meio de um grupo placebo ou de um grupo que recebeu um tratamento diferente do consumo ou administração de ácido graxo
O	Desfecho	Efeito da administração de ácidos graxos no lúpus eritematoso sistêmico
S	Desenho de Estudo	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: elaboração própria.