

## ÔMEGA 3 NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Paula de Freitas Brandão (1); Carolina Holanda Ipiranga de Souza Dantas (1), Mirela Ribeiro Barreto (2), Maria Teresa de Araújo Bastos Pereira (3), Ana Cláudia Vieira Gomes (4)

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), Complexo de Pediatria Arlinda Marques (CPAM), Faculdade Santa Emília de Rodat. E-mail: frbranpaula@gmail.com

**Resumo:** A doença inflamatória intestinal (DII) vem apresentando aumento da sua incidência mundialmente, com destaque aos países desenvolvidos, podendo ser descoberta na infância ou, principalmente, na fase adulta. Esta tem como formas mais comuns a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), caracterizadas como enfermidades de origem imunológica que apresentam uma inflamação crônica da mucosa do trato gastrointestinal, alternando entre fases agudas e de remissão. Sabe-se que a etiologia não está definida, acreditando-se que seja multifatorial. Como o ácido graxo linolênico, também conhecido como ômega-3, um ácido graxo poli-insaturado (AGP), desempenha um importante papel na redução da inflamação, acredita-se que possa agir de forma satisfatória sobre as DII. Todavia, mais estudos ainda são necessários para elucidar o seu mecanismo na fisiopatologia da DII, assim como a quantidade necessária para o seu tratamento, prevenção ou aumento do tempo da remissão. Tendo em vista a importância da temática, já que o seu uso implicaria num tratamento menos invasivo, contribuindo para a preservação do bem-estar do paciente, realizou-se uma revisão de literatura buscando compreender a ação do ômega-3 na DII. Os artigos utilizados, de 2013 a 2018, são da base de dados bibliográfica PubMed, que totalizaram 20, predominantemente em língua inglesa. Além deles, utilizaram-se duas diretrizes internacionais sobre a nutrição na DII e capítulos de livros que versam sobre o assunto. Todavia, mesmo sabendo da ação anti-inflamatória do ômega-3, ainda não há recomendação para a suplementação terapêutica. Isto indica a necessidade do desenvolvimento de pesquisas mais robustas e com metodologia bem definida.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal; Ômega-3; Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa.

### Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a um grupo de enfermidades caracterizadas por inflamação de origem imunológica crônica da mucosa do trato gastrointestinal. As duas formas principais são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) (NEVES; BARBOSA, 2013; LAN et al., 2015; KANDULA et al., 2016; MIELE et al., 2018), sendo a característica em comum de ambas a alternância entre episódios de fase aguda, ou ativa, e de remissão (LAN et al., 2015; YASUEDA et al., 2016).

Entre as peculiaridades, a manifestação da inflamação na DC envolve qualquer área do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus (CARUSO, 2014; KANDULA et al., 2016; FORBES et al., 2017). Acomete na sua maioria, de 50% a 60% dos casos, tanto o íleo distal quanto o cólon e entre 15% a 25%, isoladamente o intestino delgado ou o cólon, apresentando um padrão de lesão salteada (não contínua), ou seja, os segmentos intestinais inflamados podem ser separados de segmentos saudáveis. Caracteriza-se por envolver a mucosa de forma transmural por afetar todas as suas camadas, e apresentar maior inflamação do que a RCU, podendo ocorrer abscessos, úlceras superficiais, fibrose, fístulas, espessamento da submucosa, estenose localizadas, segmentos estreitados do intestino e obstrução parcial ou total do lúmen intestinal (DECHER; KRENITSKY, 2013).

Enquanto na RCU, a atividade da patologia se restringe ao intestino grosso, podendo acometer do reto ao cólon (CARUSO, 2014; KANDULA et al., 2016; FORBES et al., 2017). Seu padrão de inflamação é contínuo, normalmente limitada à mucosa. Caracteriza-se pela presença de úlceras profundas, menor inflamação e muito raras estenoses e fístulas, sendo o sangramento mais comum do que na DC (DECHER; KRENITSKY, 2013).

A DII afeta 10-25% da população global, excedendo 4 milhões a prevalência de DC nos países desenvolvidos (KAN; SAMSON; GROVER, 2017). Aumentando mundialmente, a incidência de DC é de 0.6 a 322 para 100.00 pessoas, enquanto de RCU, 0.6 a 505 para 100.000. A DII atinge tanto crianças quanto adultos em todo o mundo, sendo que 15 a 20% dos pacientes são diagnosticados durante a infância, dado asseverado por um estudo realizado na Escócia, que sugere que 50% das DII podem agora se manifestar durante a infância e adolescência (FORBES et al., 2017).

A etiologia da DII ainda não está plenamente esclarecida, no entanto, acredita-se que é resultado da interação de diversos fatores à uma predisposição genética, o que gera uma resposta imunológica descontrolada dando origem a um processo inflamatório (NEVES; BARBOSA, 2013; CEHRELI et al., 2015; UNGARO et al., 2017; LIMKETKAI et al., 2017). Acredita-se que múltiplas variações genéticas, estresse oxidativo, mudanças ambientais, alterações da microbiota intestinal e incoerências na resposta imune inata e adaptativa são fatores correlacionados à etiologia (CEHRELI et al., 2015; UNGARO et al., 2017; LIMKETKAI et al., 2017).

Caruso (2014) apontou quatro aspectos que sofrem influência de fatores ambientais, e apresentam grande interação, que são: os relacionados à barreira intestinal (inclui-se os aspectos referentes à permeabilidade intestinal e imunidade inata); os luminiais (relacionados com a

microbiota intestinal, seus antígenos alimentares e antígenos e produtos metabólicos); os genéticos e os voltados à imunorregulação (incluindo imunidade adquirida ou adaptativa).

Os mediadores locais, como os eicosanóides, citocinas pró-inflamatórias e espécies de oxigênio reativo (ERO) desempenham um importante papel na patogênese da doença. O prejuízo da função da barreira intestinal é, inclusive, uma característica comum da DII; e isto pode ser devido a mudanças na microflora bacteriana, resposta excessiva mediada por células imunes e infiltração celular imune na parede intestinal, resultando na destruição do tecido intestinal e no desenvolvimento de tal patologia devido aumento de ERO e produção de citocinas (CEHRELI et al., 2015; TRIANTAFYLLIDIS et al., 2016; KHAN; SAMSON; GROVER, 2017).

Em se tratando de inflamação, sabe-se que o ácido graxo linolênico, mais conhecido como ômega 3, um ácido graxo poliinsaturado (AGP), é um importante ator na redução da inflamação (CALDER, 2013; CALDER, 2014; BARBALHO et al., 2016; YASUEDA et al., 2016; LIMKETKAI et al., 2017). Todavia, mais estudos são necessários para elucidar o seu mecanismo na fisiopatologia da DII, bem como sobre a quantidade necessária desse nutriente essencial para o seu tratamento, prevenção ou aumento do tempo da remissão dessa doença (CEHRELI et al., 2015; UNGARO et al., 2017; BARBALHO et al., 2016).

Tendo em vista a grande importância da temática, sabendo da incontestável ação do ômega 3 na inflamação e a não definição das recomendações de seu uso nas DII; fez-se necessário realizar uma revisão de literatura buscando compreender a ação desse AGP nas DII, esclarecendo pontos de recomendação e efeitos sobre a patologia.

## **Metodologia**

As buscas foram realizadas na base de dados bibliográfica PubMed, LILACS, Cochrane E SciELO, porém, somente os artigos encontrados na base PubMed foram utilizados devido seleção de temas pertinentes dentro do limite de tempo de até 5 anos progressos, ou seja, de 2013 a 2018. Ao finalizar as pesquisas e selecionar os artigos, as referências duplicadas foram excluídas. Os artigos encontrados, que totalizaram 20, foram predominantemente em língua inglesa. Além deles, foram utilizadas duas diretrizes internacionais para o manejo nutricional da DII e três capítulos de livros que versam sobre o assunto.

A pesquisa foi feita realizada através da combinação dos seguintes termos presentes no vocabulário DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “*inflammatory bowel disease*”, “*Crohn*

*disease*” e “*ulcerative colitis*” com o termo “*fatty acid omega-3*” para a obtenção do maior número de referências, sendo feita a seleção posterior dos artigos que fossem pertinentes ao tema DII e sua relação com o consumo de ácido graxo poliinsaturado ômega-3.

## Resultados e discussão

- **Ômega-3: estruturação química e fontes alimentares**

Os ômega-3 são ácidos graxos poli-insaturados, caracterizados pela dupla ligação entre o carbono 3 e 4 na cadeia de hidrocarbonetos, contando o carbono metílico terminal como 1 (CALDER, 2013; CALDER, 2014; BARBALHO et al., 2016; YASUEDA et al., 2016; LIMKETKAI et al., 2017). Os de origem marinha são compostos, principalmente, pelo ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3), ácido docosapentanóico (DPA; 22:5n-3) e ácido docosaexanóico (DHA; 22:6n-3). Eles são encontrados, em quantidades significantes, na carne de peixes magros e em óleos derivados – no qual há grandes quantidades de ômega-3 –, assim como no fígado de alguns tipos de peixes magros (CALDER, 2013; CALDER, 2014). Todavia, os ácidos graxos mais evidenciados nos estudos foram o EPA e DHA.

Já o ômega-3 de origem vegetal é conhecido como ácido alfa linolênico (ALA, 18:3n-3), um ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa. Ele é sintetizado a partir do ácido linoleico (18:2n-6), da família do ômega-6, por dessaturação, catalisado pela enzima delta-15 dessaturase. Animais, incluindo humanos, não possuem tal enzima, portanto, não podem sintetizar a ALA, contudo, plantas a possuem, sendo capazes de metabolizá-lo através do alongamento do ácido linoleico. Sendo assim, o ALA pode ser encontrado em moderada a altas quantidades em algumas folhas verdes, óleos vegetais, sementes e oleaginosas (CALDER, 2013).

- **Ômega-3 e sua ação no quadro inflamatório: um olhar abrangente**

Calder (2013; 2014) afirmou que a inflamação compõe um mecanismo natural de defesa do hospedeiro, fornecendo proteção contra organismos patogênicos e outros insultos à homeostase corporal. A inflamação cria um ambiente hostil ao patógeno, iniciando medidas de combate e induzindo mudanças no metabolismo do hospedeiro; assim como leva a processos de reparo tecidual, auxiliando na retomada da homeostase em locais infectados ou danificados.

Isto leva à interação e produção de diversas células, assim como resposta a mediadores químicos, os quais podem causar danos tanto aos patógenos quanto ao hospedeiro. Entretanto, a resposta inflamatória é regulada a ponto de não causar sérios prejuízos a este; e quando manejada corretamente, proporciona proteção ao hospedeiro.

Entre os mecanismos, há o aumento da irrigação no local e da permeabilidade vascular, que permite a passagem de plasma e moléculas através do endotélio. Leucócitos migram do sangue para o tecido circundante devido a produção local de quimioatrativos e pela regulação positiva de moléculas de adesão no endotélio. Eles, por sua vez, liberarão mediadores derivados de lipídios, tais como prostaglandinas, leucotrienos, endocanabinóides, ERO, fator ativador de plaquetas, citocinas e quimiocinas (mediadores peptídicos), derivados de aminoácidos e enzimas. Entretanto, tal resposta vai depender de fatores, como: natureza da inflamação, estágio durante a resposta inflamatória, sítio anatômico e tipo de célula envolvidos (CALDER, 2014).

Em se tratando de quadro inflamatório, a ação do ômega-3 é de grande relevância pois ele atua como substrato, reduzindo a produção de eicosanóides inflamatórios, devido competição pela enzima conversora, e estimular a produção de antiinflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos, sendo usados na prevenção de diferentes doenças inflamatórias em animais e humanos.

Vê-se como um benefício do uso do ômega-3 a possibilidade de evitar a conversão de ácido araquidônico em eicosanóides pró-inflamatórios, como as prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas, através da competição pelo substrato das enzimas lipoxigenase ou ciclooxigenase. Isso por que o EPA e o DHA podem substituir o ácido araquidônico e inibir tanto a produção de mediadores pró-inflamatórios e de outras citocinas inflamatórias, quanto inibir a inflamação ao atuar na quimiotaxia de leucócitos, na expressão de moléculas de adesão, interações adesivas leucócito-endoteliais e a reatividade dos linfócitos T auxiliares. Inclusive, os ômegas-3 são substratos para a síntese de resolvinas, maresinas e protectinas, que desempenham importante papel na resolução de processos inflamatórios (LORENTE-CEBRIÁN et al., 2015; SCHWANKE et al., 2015; ZHAO et al., 2015; BARBALHO et al., 2016; REDDY; NAIDU, 2016; YASUEDA et al., 2016; SCAIOLI; LIVERANI; BELLUZZI, 2017; UNGARO et al., 2017). A figura 1 seguinte, conforme Martisn et al. (2008), elucida o explicitado acima, demonstrando o mecanismo do processo inflamatório, pelo ômega-6, e anti-inflamatório, pelo ômega 3, assim como as enzimas que os utilizam como substrato.

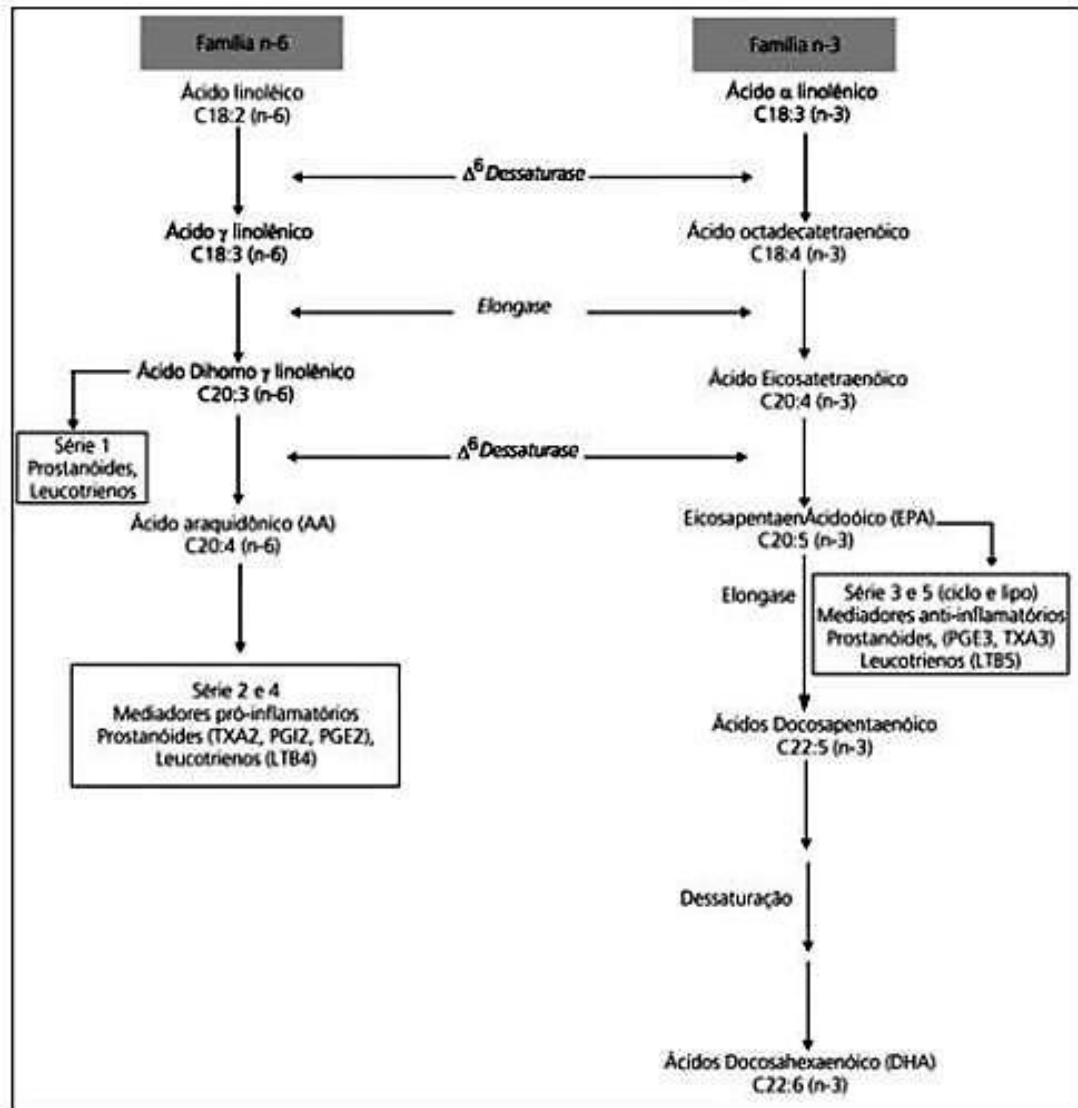


Figura 1: Esquema da via de biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados e seus mecanismos na inflamação. Retirado de Martins et al. (2008), os quais adaptaram de Calder (2003).

Além disso, Poland et al (2016) identificaram o conjugado de serotonina e o DHA (DHA-5-HT) em tecidos intestinais, os quais são influenciados pela ingestão de ômega-3. Evidências apontam que ele possui uma potente propriedade anti-inflamatória, atenuando a cascata de sinalização da IL-23/IL-17 em macrófagos RAW264.7 estimulados por lipopolissacarídeos (LPS), pois atua sobre a expressão gênica de atores-chave da resposta imune inata dos macrófagos. Sendo assim, regulam negativamente os genes induzidos por estes e inibem a capacidade deles de migrar e regular quimiocinas, como MCP-1, CCL-20 e expressão gênica de CLL-22 e de várias metaloproteinases. Entretanto, seu papel biológico permanece sendo elucidado, necessitando de mais estudos para aprofundar a investigação do seu potencial nas doenças inflamatórias.

Conforme Ferguson (2015), uma outra função positiva do seu consumo está na capacidade de regular a expressão gênica, agindo na produção de mediadores que atuam na resolução da inflamação aguda, pois apresentam função anti-inflamatória e de depuração microbiana. Eles são temporariamente produzidos para resolução de exsudatos e permitem um retorno à homeostase. Isto torna o EPA e DHA nutrientes essenciais não apenas para proteção contra DC, mas também para reduzir a inflamação e, assim, reduzir a sua progressão.

- **Doenças inflamatórias intestinais e a sua relação com o ômega-3**

A incidência crescente de DII nos países ocidentais, principalmente nos desenvolvidos, leva à correlação do fato com a “ocidentalização” do estilo de vida. Além de múltiplos fatores de risco reversíveis, como o tabagismo e o uso de antibióticos, componentes da dieta podem afetar a flora intestinal gerando disbiose, podendo aumentar a permeabilidade intestinal e a habilidade da microbiota patológica de aderir às células epiteliais ou de se translocar através da barreira epitelial (FORBES et al., 2017; LIMKETKAI et al., 2017; SCAIOLI; LIVERANI; BELLUZZI, 2017).

O aumento da permeabilidade tem sido associado a distúrbios autoimunes e inflamatórios, especialmente na DC. A reduzida função da barreira intestinal é um marcador da reativação da doença, apresentando a atividade aumentada de citocinas pró-inflamatórias. Isto porque aceleram o início da fase ativa da patologia e agravam sua situação quando combinados com estímulos indutores de doenças, como micróbios e antígenos (ZHAO et al., 2015).

Mesmo sem uma explicação bem definida da etiologia da DII, estudos sugerem que tem origem multifatorial, devido a interação de diversos fatores ambientais e predisposição genética (NEVES; BARBOSA, 2013; CEHRELI et al., 2015; UNGARO et al., 2017; LIMKETKAI et al., 2017). Entre tais fatores, sabe-se que o consumo elevado de gorduras trans, e outros hábitos nutricionais deletérios, estão correlacionados com o desenvolvimento da patologia. Todavia, o consumo de gordura total, saturada e insaturada (incluindo ômega 3 e 6) não apresentaram correlação com o desenvolvimento de DII, sendo que uma maior ingestão de ácidos graxos de cadeia longa se mostrou favorável à redução dos riscos de desenvolver RCU (FORBES et al., 2017; KHAN; SAMSON; GROVER, 2017).

Entretanto, Khan, Samson e Grover (2017) e Chan et al. (2014) afirmaram associação inversa entre o consumo de ácidos graxos ômega-3 e a incidência de DC; sendo que os últimos observaram essa correlação quando associada à ajustes dos níveis de vitamina D e ácidos

graxos, vendo-se a necessidade de aprofundar estudos nessa área. Além disso, levanta-se a hipótese de que o consumo de aditivos alimentares, como emulsificadores, utilizados pela indústria alimentícia para manter os produtos industrializados ricos em lipídeos com suas características organolépticas aceitáveis, aumentam a translocação bacteriana através do epitélio intestinal. Sendo assim, deve-se atentar para o consumo de alimentos industrializados (FORBES et al., 2017).

No que se remota à terapêutica, Zhao (2015) e Reddy e Naidu (2016) apontaram que o tratamento com DHA resulta no reforço da barreira intestinal devido restauração das expressões e distribuição do seu principal componente, as junções apertadas, ou *tight junctions* (TJ), que são complexos proteicos compostos por proteínas transmembrana e moléculas reguladoras e sinalizadoras (figura 2). Além disso, estudos afirmam que o consumo de ácidos graxos poli-insaturados interfere na composição da flora intestinal em camundongos e camundongos deficientes de interleucina 10 (IL-10).

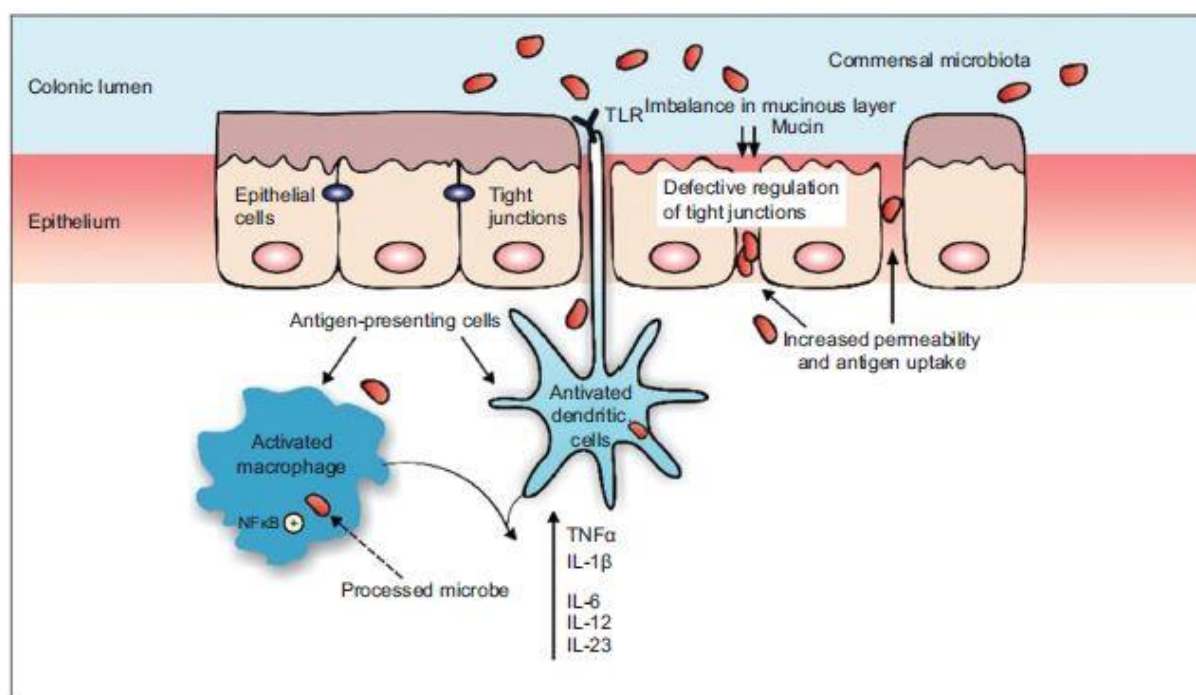


Figura 2: Elucidação da fisiopatologia da DII, demonstrando a permeabilidade do epitélio intestinal e o aumento da captação de antígenos. Retirado de Barbalho et al. (2016).

Em adição, Barbalho et al. (2016) asseveraram que o consumo de ômega 3 auxilia no tratamento das DII, além das propriedades anti-inflamatórias atuando na recuperação da mucosa, aliviando os sintomas. Uma outra constatação que merece destaque foi feita por Reddy e Naidu (2016) e Forbes et al. (2017), sobre o efeito satisfatório sobre as DII quando utilizados



ômega-3 e óleo de oliva virgem ou triglicerídeos de cadeia média em conjunto.

Sobre o mecanismo de ação do azeite de oliva, Reddy e Naidu (2016) afirmaram que alguns dos seus componentes podem potencializar a ação anti-inflamatória do ômega-3. Isto se deve às propriedades biológicas dos compostos fenólicos do azeite virgem, que são o tirosol, o hidroxitirosol e os lignanos, as quais envolvem a atividade antioxidante e quimiopreventiva, a inibição da síntese de óxido nítrico, a extinção de radicais livres intracelulares e a redução da expressão de moléculas de adesão celular; o que pode melhorar a capacidade anti-inflamatória dos ômega-3 e a cura da mucosa durante a colite.

Nos artigos, apontou-se para a necessidade de interpretar os estudos com cautela, visto que há uma enorme variabilidade no tamanho das amostras, na quantidade de ômega-3 administrado e na metodologia empregada (BARBALHO et al., 2016). Forbes et al. (2017) apontaram que, surpreendentemente, tem-se mais acesso às revisões sistemáticas do que artigos originais sobre os efeitos clínicos dos ácidos graxos ômega-3.

Até o momento, não há recomendação de dieta experimental específica durante a inflamação intestinal ou para a indução da remissão, havendo necessidade de desenvolver mais estudos sobre a temática (LAN et al., 2015; FORBES et al., 2017; LIMKETKAI et al., 2017). Além disso, não há fortes evidências sobre os malefícios da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados (KHAN; SAMSON; GROVER, 2017).

Todavia, mesmo reconhecendo a capacidade anti-inflamatória do tipo ômega-3, o que traz novas perspectivas para o tratamento das DII (CHAN et al., 2014; SCHWANKE et al., 2015; BARBALHO et al., 2016; UNGARO et al., 2017), não há ainda recomendação para a suplementação terapêutica para a manutenção da remissão devido um número insuficiente de evidências – o que se aplica tanto para adultos quanto para a pediatria (LAN et al., 2015; BRASIL, 2017; FORBES et al., 2017; LIMKETKAI et al., 2017; UNGARO et al., 2017; MIELE et al., 2018). Sendo assim, aponta-se para a necessidade do desenvolvimento de pesquisas mais robustas, com controle metodológico bem definido (CALDER, 2014; CHAN et al., 2014; FARRUKH; MAYBERRY, 2014; LORENTE-CEBRIÁN et al., 2015; LIMKETKAI et al., 2017).

## **Conclusão**

Tendo em vista a crescente incidência mundial de DII, é de grande importância a elucidação da sua etiologia e fisiopatologia para que se descubra meios que possam reduzir seu

aparecimento; assim como desenvolver tratamentos, de preferência, não invasivos para as fases da doença ativa, os quais induzam, e até mesmo prolonguem, a fase de remissão.

Diante de todo o exposto e mesmo sabendo da associação do ômega-3 na resposta inflamatória, reconhecendo a sua capacidade anti-inflamatória, verifica-se a partir da análise das pesquisas e protocolos que ainda não há recomendação para a suplementação terapêutica com vistas à manutenção da remissão da DII. Sendo assim, aponta-se para a necessidade do desenvolvimento de pesquisas mais robustas, da mesma forma que assinala a necessidade de interpretar os estudos com cautela, visto a grande variabilidade no tamanho das amostras, na quantidade de ômega-3 administrado e na metodologia empregada.

## Referências

BARBALHO, S.M. et al. **Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help?** *Annals of Gastroenterology*, Athens, v. 29, p. 37-43, 2016.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn.** Brasília, DF, nov 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/420112-17-61-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Crohn-27-11-2017---COMPLETA.pdf>. Acesso em: 06 mai 2018.

CALDER, P. C. **Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology?** *British Journal of Clinical Pharmacology*, Hoboken, v. 75, n. 3, p. 645–662, 2013.

CALDER, P. C. **Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance.** *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, Amsterdam, v. 1851, n. 4, p. 469–484, 2014.

CARUSO, L. **Distúrbios do Trato Digestório.** In: CUPPARI, L. *Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto*. 3. ed. São Paulo: Manole, 2014, cap. 12.

CEHRELI, R. et al. **Effects of Glutamine and Omega-3 Fatty Acids on Erythrocyte Deformability and Oxidative Damage in Rat Model of Enterocolitis.** *Gastroenterology Research*, Cairo, v. 8, n. 5, p. 265-273, 2015.

CHAN, S. S. M. et al. **Association between high dietary intake of the  $n-3$  polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid**

**and reduced risk of Crohn's disease.** *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Hoboken, v. 39, n. 8, p. 834–842, 2014.

DECHER, N.; KRENITSKY, J.S. Tratamento Nutricional nos Distúrbios do Trato Gastrointestinal Inferior. In: MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J.L. **Krause: alimentos, nutrição & dietoterapia.** 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, cap. 29.

FARRUKH, A.; MAYBERRY, J.F. **Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease?** *World Journal of Clinical Cases*, Pleasanton, v. 2, n. 7, p. 250, 2014.

FERGUSON, L. R. **Nutritional modulation of gene expression: Might this be of benefit to individuals with Crohn's disease?** *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 6, n. SEP, p. 1–12, 2015

FORBES, A. et al. **ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease.** *Clinical Nutrition*, Amsterdam, v. 36, p. 321–347, 2017.

KANDULA, M. et al. **Discovery and preclinical development of a novel prodrug conjugate of mesalamine with eicosapentaenoic acid and caprylic acid for the treatment of inflammatory bowel disease.** *International Immunopharmacology*, Amsterdam, v. 40, p. 443–451, 2016.

KHAN, I.; SAMSON, S. E.; GROVER, A. K. **Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal.** *Medical Principles and Practice*, Basel, v. 26, n. 3, p. 201–217, 2017.

LAN, A. et al. **Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases: Is There a Place for Nutritional Supplementation?** *Inflammatory Bowel Disease*, Oxford, v. 21, p. 198–207, 2015.

LIMKETKAI, B.N. et al. **Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterology Clinics of North America*, Maryland Heights, v. 47, n. 1, p. 155–177, 2017.

LORENTE-CEBRIÁN, S. et al. **An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases.** *Journal of Physiology and Biochemistry*, Navarra, v. 71, n. 2, p. 341–349, 2015.

MARTINS, M.B. et al. **Propriedades dos ácidos graxos poli-insaturados – ômega 3 obtidos de óleo de peixe e óleo de linhaça.** Revista do Instituto de Ciências da Saúde, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 153-156, 2008.

MIELE, E; et al. **Nutrition in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of The Porto IBD Group of ESPGHAN.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Alphe aan den Rijn, v. 66, n. 4, p. 687-708, 2018.

NEVES, C.M.A.F.; BARBOSA, J.M. Doença Inflamatória Intestinal. In: BARBOSA, J.M. et al. **Guia ambulatorial de nutrição materno-infantil.** 1. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013, cap. 20.

REDDY, K. V. K.; NAIDU, K. A. **Oleic acid, hydroxytyrosol and n-3 fatty acids collectively modulate colitis through reduction of oxidative stress and IL-8 synthesis; In vitro and in vivo studies.** International Immunopharmacology, v. 35, p. 29–42, 2016.

SCAIOLI, E.; LIVERANI, E.; BELLUZZI, A. **The imbalance between N-6/N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease: A comprehensive review and future therapeutic perspectives.** International Journal of Molecular Sciences, v. 18, n. 12, 2017.

SCHWANKE, R. C. et al. **EPA- and DHA-derived resolvins' actions in inflammatory bowel disease.** European Journal of Pharmacology, Amsterdam, v. 785, p. 156–164, 2015.

TRIANAFYLLIDIS, I. et al. **Treatment with Mesna and n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorates experimental ulcerative colitis in rats.** International Journal of Experimental Pathology, Hoboken, v. 96, n. 6, p. 433–443, 2016.

UNGARO, F. et al. **Actors and Factors in the Resolution of Intestinal Inflammation: Lipid Mediators As a New Approach to Therapy in Inflammatory Bowel Diseases.** Frontier in Immunology, Lausanne, v. 8, p. 1-13, 2017.

YASUEDA, A. et al. **Safety of Emulsifying Lipid Formulation Containing Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Patients with Crohn's Disease.** Anticancer Research, Athens, v. 36, p. 3753-3760, 2016.

ZHAO, J. et al. **DHA protects against experimental colitis in IL-10-deficient mice associated with the modulation of intestinal epithelial barrier function.** British Journal of Nutrition, Cambridge, v. 114, n. 2, p. 181–188, 2015.