

Maria Manuela de Pereira Dias

EFEITO DOS ÔMEGA-3 NA ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2022

Maria Manuela de Pereira Dias

EFEITO DOS ÔMEGA-3 NA ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2022

Maria Manuela de Pereira Dias

EFEITO DOS ÔMEGA-3 NA ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

Assinatura: _____

RESUMO:

Objectivo: Avaliar a eficácia dos ômega-3 no controlo da estomatite aftosa recorrente e para isso pretendeu-se responder à questão: “Os ácidos gordos ômega-3 melhoram os sinais e sintomas da estomatite aftosa recorrente?”.

Metodologia: A revisão foi registada na base de dados PROSPERO e foi conduzida segundo as *guidelines* do PRISMA. Efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na *PubMed*, *Cochrane Library*, *Livivo*, *Lilacs* e *Google Académico* durante março de 2022 e os artigos considerados foram os publicados na última década. O risco de viés foi determinado com recurso ao *Cochrane risk of bias tool 2 (RoB 2)*.

Resultados: Incluíram-se 4 artigos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão aos 213 potencialmente elegíveis. Em 3 estudos houve um decréscimo da duração das úlceras a partir dos 3 meses, diminuição da dor e do número médio mensal de úlceras aos 6 meses. Houve redução do tamanho das úlceras e da sua recorrência aos 6 meses em 2 dos estudos.

Conclusão: A suplementação com ômega-3 parece ter potencial terapêutico no controlo da estomatite aftosa recorrente.

PALAVRAS-CHAVE: estomatite aftosa recorrente; ômega-3; tratamento; PUFAs ω 3.

ABSTRACT:

Objective: To assess the effectiveness of omega-3 in the control of recurrent aphthous stomatitis and, to this end, we aimed to answer the question: "Do omega-3 fatty acids improve the signs and symptoms of recurrent aphthous stomatitis?".

Methodology: The review was registered in the PROSPERO database and was conducted according to the PRISMA guidelines. A literature search was performed in PubMed, Cochrane Library, Livivo, Lilacs and Google Scholar during March 2022 and the articles considered were the ones published in the last decade. The risk of bias was determined using the Cochrane risk of bias tool 2 (RoB 2).

Results: From the 213 potentially eligible articles, four were included in this thesis after applying the inclusion and exclusion criteria. In 3 studies, there was a decrease in ulcer duration after 3 months, a decrease in pain and in the average monthly number of ulcers at 6 months. There was a reduction in ulcer size and ulcer recurrence at 6 months in two of the studies.

Conclusion: Supplementation with omega-3 appears to have therapeutic potential in the control of recurrent aphthous stomatitis.

KEY WORDS: recurrent aphthous stomatitis; omega-3; treatment; PUFAs ω 3.

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar esta etapa, não podia deixar de agradecer a todos os que me acompanharam, me apoiaram e me incentivaram a continuar.

Assim, deixo um especial agradecimento aos meus Pais que foram um pilar importante nesta caminhada, pois sem eles este objectivo não tinha sido possível de concretizar. Obrigada por me terem permitido perseguir este sonho! À minha irmã por me apoiar e ajudar em todos os momentos.

Deixo também, um especial agradecimento à minha binómia, Ana Macedo, pelo companheirismo, apoio, entajuda e amizade demonstrada neste processo de descoberta do que é a Medicina Dentária e ser Médico Dentista.

Agradeço ainda, a todos os meus colegas e amigos que me acompanharam ao longo desta caminhada, assim como, a todos os professores pela partilha de conhecimento e experiência.

Por fim, mas não menos importante, um especial agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Otília Pereira Lopes, pela constante dedicação, disponibilidade e motivação durante a realização deste trabalho. Obrigada por acreditar nas minhas capacidades e por me fazer ir mais longe.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ÍNDICE DE ANEXOS: | V |
| ABREVIATURAS: | VI |
| I - INTRODUÇÃO: | 1 |
| II - MATERIAL e MÉTODOS: | 3 |
| III - RESULTADOS: | 4 |
| 1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA..... | 4 |
| 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS..... | 5 |
| 3. ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS ÔMEGA-3 (PUFAs ω 3) E EAR..... | 5 |
| IV – DISCUSSÃO: | 9 |
| V – CONCLUSÃO: | 14 |
| VI – BIBLIOGRAFIA: | 15 |
| VII – ANEXOS | 18 |

ÍNDICE DE ANEXOS:

| | |
|--|----|
| Anexo I – Tabela 1. Estratégia de pesquisa bibliográfica efetuada..... | 19 |
| Anexo II – Figura 1. Diagrama de fluxo <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> (PRISMA)..... | 20 |
| Anexo III – Tabela 2. Resumo dos estudos incluídos segundo os critérios PICO..... | 21 |
| Anexo IV – Tabela 3. Avaliação metodológica dos ensaios clínicos randomizados - determinação do risco de viés | 22 |
| Anexo V – Tabela 4. Características gerais dos estudos incluídos na revisão..... | 23 |
| Anexo VI – Tabela 5. Resumo dos efeitos da suplementação sistêmica de ômega-3 na EAR. | 25 |

ABREVIATURAS:

AA – Ácido araquidónico

DHA – Ácido docosahexaenico

EAR – Estomatite aftosa recorrente

EPA – Ácido eicosapentaenóico

EFSA – *European Food Safety Authority*

FDA – *Food and Drug Administration*

IE - índice de eficácia da melhoria da dor

PICO – População, intervenção, controlo e *outcome*/resultado

PUFAs ω 3 – Ácidos gordos polinsaturados ômega-3

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO - *International prospective register of systematic reviews*

RoB 2 - *Cochrane risk of bias tool 2*

VAS - Escala Visual Analógica para avaliação da dor

I - INTRODUÇÃO:

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns da cavidade oral afetando aproximadamente 5 a 25% da população geral, caracterizando-se por episódios recorrentes de úlceras dolorosas, unitárias ou múltiplas, arredondadas ou ovoides, bem definidas com bordos eritematosos e halo amarelo-acinzentado sem associação com outras doenças sistêmicas, que se resolvem espontaneamente e têm um aparecimento típico na infância ou adolescência (Belenguer-Guallar, Jiménez-Soriano e Claramunt-Lozano, 2014; Ślebioda, Szponar e Kowalska, 2014; Fontes Vieira *et al.*, 2015; Nosratzahi e Akar, 2016; Sánchez, Conejero e Conejero, 2020; Hadian *et al.*, 2021).

O diagnóstico da EAR é feito clinicamente, baseando-se na anamnese e no exame físico do paciente, pois não existe um exame laboratorial específico e os achados histopatológicos são inespecíficos (Belenguer-Guallar, Jiménez-Soriano e Claramunt-Lozano, 2014; Queiroz *et al.*, 2018; Sánchez, Conejero e Conejero, 2020). No entanto, exames complementares de diagnóstico como hemograma completo, doseamento de marcadores inflamatórios, hematológicos e vitamínicos são ferramentas uteis para excluir possíveis condições sistêmicas que possam existir (Belenguer-Guallar, Jiménez-Soriano e Claramunt-Lozano, 2014; Sánchez, Conejero e Conejero, 2020). O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com síndrome PFAPA (febre periódica com adenite, faringite e aftas), síndrome de Behçet, doença de Crohn, lesões por herpes, doença de Riga-Fede, úlceras de Sutton, pênfigo vulgar e penfigóide, estados de imunodeficiência, défices nutricionais, entre outras (Belenguer-Guallar, Jiménez-Soriano e Claramunt-Lozano, 2014; Queiroz *et al.*, 2018; Rivera, 2019; Sánchez, Conejero e Conejero, 2020).

A etiologia e a patogênese exatas da EAR permanecem desconhecidas, mas acredita-se que existem diversos factores envolvidos no seu surgimento. Entre os factores desencadeadores encontra-se a predisposição genética, os factores imunológicos, o stress e a ansiedade, o trauma local, as deficiências hematológicas, as alterações hormonais, os défices nutricionais, a hipersensibilidade/alergia alimentar e as alterações da flora oral (Hudson, 2014; Ślebioda, Szponar e Kowalska, 2014; Fontes Vieira *et al.*, 2015; Queiroz *et al.*, 2018; Saikaly, Saikaly e Saikaly, 2018; Sánchez, Conejero e Conejero, 2020; Rivera *et al.*, 2021).

Tendo em conta a diversidade de factores precipitantes da EAR, têm sido discutidos vários métodos terapêuticos, no entanto, até ao momento, não existe nenhum tratamento curativo

estabelecido. O objectivo das abordagens terapêuticas é o controlo da dor, melhorar as limitações funcionais e reduzir a duração e frequência da recorrência das úlceras. Para atingir estes objectivos têm sido usados medicamentos tópicos e/ou sistémicos como corticoesteróides, anestésicos tópicos, medicamentos anti-inflamatórios, agentes imunomoduladores, agentes antissépticos e terapia LASER (El Khouli e El-Gendy, 2014; Fontes Vieira *et al.*, 2016; Nosratzahi e Akar, 2016; Moawad *et al.*, 2018; Saikaly, Saikaly e Saikaly, 2018; Sánchez, Conejero e Conejero, 2020; Hadian *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas têm sido realizados diversos estudos epidemiológicos sobre os efeitos benéficos dos ácidos gordos polinsaturados ômega-3 (PUFAs ω 3) (Shahidi e Ambigaipalan, 2018). Nomeadamente, tem sido estudado o efeito da suplementação oral de PUFAs ω 3 em várias doenças inflamatórias crónicas como a artrite reumatoide ou lúpus eritematoso, doenças cardiovasculares, periodontite e doença inflamatória intestinal (El Khouli e El-Gendy, 2014; Azuma *et al.*, 2020; Hadian *et al.*, 2021; Chatterjee *et al.*, 2022). Os PUFAs ω 3 são considerados ácidos gordos essenciais visto não serem sintetizados endogenamente pelo organismo humano e, portanto, têm de ser obtidos através da alimentação (Kaur *et al.*, 2016; Moawad *et al.*, 2018; Kruse *et al.*, 2020; Chatterjee *et al.*, 2022). Os principais PUFAs ω 3 são o ácido eicosapentaenóico (EPA (20:5 ω 3)) e o ácido docosahexaenóico (DHA (22:6 ω 3)) e estes possuem características anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Moawad *et al.*, 2018; Azuma *et al.*, 2020; Kruse *et al.*, 2020; Watanabe e Tatsuno, 2020; Hadian *et al.*, 2021; Chatterjee *et al.*, 2022). Ambos são capazes de inibir competitivamente a produção de metabolitos do ácido araquidónico (AA) pelas vias das cicloxigenases e da lipoxigenase, diminuindo assim os mediadores pró-inflamatórios do AA (Kaur *et al.*, 2016; Moawad *et al.*, 2018; Azuma *et al.*, 2020; Kruse *et al.*, 2020; Chatterjee *et al.*, 2022). Adicionalmente, do metabolismo dos PUFAs ω 3 resultam mediadores com ação anti-inflamatória e imunorreguladora que podem melhorar a resolução da inflamação e auxiliar na cicatrização de feridas (Kaur *et al.*, 2016; Watanabe e Tatsuno, 2020; Elagizi *et al.*, 2021).

Nos últimos anos foram também efetuados alguns ensaios clínicos para avaliar o efeito dos PUFAs ω 3 no controlo da EAR, assim, o objectivo desta revisão foi sumariar as evidências disponíveis no que respeita ao efeito da suplementação oral de ácidos gordos ômega-3 na EAR. Para cumprir este objetivo formulou-se a seguinte questão clínica: “Os ácidos gordos ômega-3 melhoram os sinais e sintomas da EAR?”.

II - MATERIAL e MÉTODOS:

A presente revisão sistemática foi conduzida segundo as *guidelines* do PRISMA (“*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”) e foi registada na base de dados PROSPERO (“*International prospective register of systematic reviews*”) com o número CRD42022315349.

Para a formulação da questão clínica previamente enunciada foi usada a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcome*). Assim, a população (P) a ser estudada eram indivíduos saudáveis com história de EAR. A intervenção (I) foi a suplementação oral de PUFAs ω 3 e a comparação (C) da intervenção foi efetuada com indivíduos saudáveis com história de EAR, mas que não receberam suplementação oral de PUFAs ω 3 (receberam placebo) ou efetuaram outro tipo de tratamento direcionado para a EAR. O *outcome*/resultado (O) avaliado foi o tamanho das úlceras, o número de úlceras, a duração das úlceras e o nível de dor.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *Livivo*, *Lilacs* e no motor de busca *Google Académico*. Esta decorreu em março de 2022 e os termos de pesquisa usados foram: “*recurrent aphthous stomatitis*”, “*omega-3*” e “*treatment*”, os quais foram combinados através do marcador booleano *AND* e foram apenas considerados artigos científicos publicados nos últimos 10 anos (2012-2022), em português e em inglês. A estratégia de pesquisa bibliográfica seguida é apresentada no ANEXO I.

Como critérios de inclusão designaram-se ensaios clínicos randomizados e não randomizados que comparassem indivíduos saudáveis com EAR que receberam suplementação de PUFAs ω 3 como tratamento, com placebo ou outro tipo de tratamento para a EAR. Por sua vez, como critérios de exclusão estabeleceram-se estudos efetuados em animais ou *in vitro*, relato de casos, revisões sistemáticas e artigos que não tivessem resumo e/ou o texto completo disponível.

Os critérios acima referidos permitiram fazer a seleção por título e realizar a leitura do resumo. Os estudos que não avaliavam a intervenção pretendida foram excluídos, assim como, os estudos que estavam duplicados. Para os restantes estudos o texto integral foi obtido e avaliado para determinar se cumpriam os critérios definidos anteriormente. Dos estudos elegíveis foi recolhida informação como: autores do estudo, ano de realização do mesmo, desenho do estudo, tamanho da amostra, idade e género dos participantes, critério de diagnóstico de EAR, tipo clínico de EAR, tipo de grupo de comparação, dose e formulação da suplementação de PUFAs

ω 3, período de *follow-up* e os *outcomes* medidos pelos estudos como tamanho e número das úlceras, duração das úlceras e intensidade de dor.

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão foi realizada mediante a utilização de uma ferramenta da Cochrane o RoB 2 (*Cochrane risk of bias tool 2 for assessment for individual randomized and parallel group trials*) para ensaios clínicos controlados randomizados. Esta ferramenta avalia os estudos em 5 domínios, todos eles de preenchimento obrigatório de forma a obter as características dos ensaios que são relevantes para o risco de enviesamento. Para cada domínio é dada uma proposta de risco que é calculada segundo um algoritmo baseado na resposta às perguntas de sinalização de cada um deles. O risco pode ser classificado em: alto risco de viés, baixo risco de viés ou risco questionável (Sterne *et al.*, 2019).

III - RESULTADOS:

1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A partir das bases de dados foram encontrados 7 artigos na *PubMed*, 10 na *Cochrane Library*, 0 na *Lilacs*, 6 na *Livivo* e 190 no *Google Académico* perfazendo um total de 213 artigos encontrados, dos quais 24 encontravam-se duplicados e 7 não eram de língua inglesa ou portuguesa e, portanto, foram excluídos. Aos 182 artigos restantes foi realizada uma triagem inicial pela leitura do título e do resumo que levou à exclusão de 174 artigos por título, 1 artigo por não possuir resumo disponível e 3 foram excluídos pela leitura do resumo, ficando 4 artigos para análise e leitura integral tendo os 4 sido incluídos nesta revisão sistemática (El Khouli e El-Gendy, 2014; Nosratzahi e Akar, 2016; Moawad *et al.*, 2018; Hadian *et al.*, 2021).

O diagrama de fluxo PRISMA para a seleção de artigos a incluir na revisão sistemática encontra-se no anexo II (Page *et al.*, 2021) e os estudos incluídos na revisão de acordo com o critério PICO definido podem ser encontrados na Tabela 2 no Anexo III.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A avaliação detalhada da qualidade metodológica dos ensaios clínicos encontra-se na tabela 3 do Anexo IV. Três dos ensaios clínicos (El Khouli e El-Gendy, 2014; Nosratzahi e Akar, 2016; Hadian *et al.*, 2021) incluídos nesta revisão sistemática apresentavam baixo risco de viés para todos os parâmetros. Um dos ensaios clínicos (Moawad *et al.*, 2018) foi considerado com risco questionável, mas apenas no domínio correspondente à seleção do resultado comunicado e como consequência no domínio geral, no entanto apresentou um baixo risco de viés para todas as outras categorias. De uma forma geral, os ensaios clínicos incluídos nesta revisão sistemática apresentam elevada qualidade metodológica, ou seja, baixo risco de viés.

3. ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS ÔMEGA-3 (PUFAs ω 3) E EAR

Foram incluídos um total de 4 ensaios clínicos, dos quais 3 eram ensaios clínicos controlados por placebo, randomizados e duplamente cegos (El Khouli e El-Gendy, 2014; Nosratzahi e Akar, 2016; Hadian *et al.*, 2021) e 1 era um ensaio clínico randomizado, não cego (Moawad *et al.*, 2018). No que refere a grupos de comparação, 3 estudos (El Khouli e El-Gendy, 2014; Nosratzahi e Akar, 2016; Hadian *et al.*, 2021) compararam a suplementação sistêmica de PUFAs ω 3 com placebo e o estudo de Moawad e colaboradores de 2018 comparou a suplementação sistêmica de PUFAs ω 3 com terapia Laser de baixa intensidade e com terapia LASER de baixa intensidade e suplementação de PUFAs ω 3 em simultâneo. As características gerais destes estudos podem ser encontradas na tabela 4 no anexo V.

No estudo de El Khouli e El-Gendy de 2014, foi avaliada a eficácia da suplementação sistêmica de ômega-3 na EAR. Os participantes elegíveis para o estudo foram homens e mulheres maiores de 13 anos com EAR há pelo menos 1 ano que tiveram pelo menos uma recidiva por mês, que apresentaram 1 a 3 úlceras com duração inferior a 48h, com um diâmetro menor que 5mm, com sensação de dor normal sem parestesia ou anestesia. Os 50 participantes selecionados foram divididos aleatoriamente em 2 grupos em que um grupo recebeu suplementação de ômega-3 (Cápsulas gelatinosas de 1000mg de ômega-3 (200mg DHA, 300mg EPA)) para fazerem uma cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses e o outro grupo recebeu placebo e exatamente as mesmas instruções que o primeiro grupo (1 cápsula, 3 vezes por dia durante 6 meses). Na avaliação inicial os participantes estimaram o número de úlceras mensais por surto, a intensidade de dor

usando uma escala visual analógica (VAS) e a duração média dos episódios das úlceras. Cada participante encontrou-se com os investigadores mensalmente durante os 6 meses do estudo para dar a estimativa do número mensal de úlceras, do tempo médio de duração das úlceras e da intensidade/sensação de dor através de VAS. Os pacientes foram ainda instruídos para comunicar o surgimento de qualquer efeito adverso relacionado com a medicação (El Khouli e El-Gendy, 2014).

Os resultados mostraram que o grupo que recebeu ômega-3 apresentou melhorias no número médio de úlceras por mês, uma diminuição da dor e uma redução do tempo de cicatrização das úlceras aos 3, 4, 5 e 6 meses quando comparados com os valores basais e com o grupo que recebeu placebo (El Khouli e El-Gendy, 2014).

Em 2016, o ensaio clínico de Nosratzahi e Akar avaliou o impacto da suplementação de ômega-3 na EAR. Neste estudo foram incluídos participantes maiores de 13 anos com EAR há pelo menos 1 ano que tiveram pelo menos uma recidiva por mês, que apresentaram 1 a 3 úlceras com duração inferior a 48h, com um diâmetro menor que 5mm, com sensação de dor normal sem parestesia ou anestesia. Os 50 participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos em que um recebeu suplementação sistémica de PUFAs ω 3 (Cápsulas de 1000mg de ômega-3) com indicação para fazerem 1 cápsula, 3 vezes ao dia durante 6 meses e o outro grupo recebeu placebo com as mesmas instruções de toma que o grupo que recebeu as cápsulas de ômega-3. Os participantes foram avaliados semanalmente no primeiro mês e depois mensalmente durante os 5 meses seguintes onde foi registado a sensação de dor através uma escala visual analógica (VAS), o tamanho das úlceras usando uma craveira, o número de úlceras mensais, e a taxa de recorrência das úlceras (Nosratzahi e Akar, 2016).

O grupo que recebeu PUFAs ω 3, aos 6 meses, apresentou um tamanho de úlceras significativamente menor que no início do tratamento, assim como, quando comparado com o grupo que recebeu o placebo. Os dois grupos não apresentaram diferenças no tamanho das úlceras no início do tratamento. O grupo que recebeu ômega-3, mostrou ainda uma redução significativa do número de úlceras ao 4º, 5º e 6º mês de acompanhamento, assim como, uma diminuição significativa da recorrência de úlceras, mas apenas no 5º e 6º mês de suplementação em comparação com o grupo que recebeu placebo. A intensidade/sensação de dor no grupo com suplementação de ômega-3 aos 6 meses foi significativamente menor que no grupo que recebeu placebo, não havendo diferenças entre os dois grupos na avaliação inicial (Nosratzahi e Akar, 2016).

No ensaio clínico realizado em 2021, no Irão, por Hadian e seus colaboradores cujo objectivo era avaliar o efeito da suplementação de PUFAs ω 3 no controlo da EAR e na melhoria da saúde oral relacionada com a qualidade de vida, incluíram no estudo indivíduos maiores de 18 anos com EAR menor que apresentavam pelo menos uma úlcera por mês e apresentavam 1 a 3 úlceras com duração inferior a 48h e não apresentavam anestesia ou parestesia e ingeriam peixe uma ou duas vezes por semana. Foram incluídos 40 participantes que foram aleatoriamente distribuídos por 2 grupos (placebo e ômega-3) tendo ficado cada grupo com 20 participantes. Um grupo recebeu Cápsulas de 1000mg de ômega-3 composta por 120g DHA e 180g de EPA, com indicação para fazer 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses e o outro grupo recebeu cápsulas de placebo exatamente com a mesma indicação posológica. Os participantes foram seguidos por 6 meses, onde foi efetuada uma primeira avaliação aos 3 meses e uma segunda avaliação aos 6 meses. Na avaliação inicial, aos 3 meses e aos 6 meses foi dado aos participantes um questionário de pontuação da severidade das úlceras onde este registava as características das úlceras nos últimos 3 meses. Este questionário incluía o registo do número médio de úlceras mensais, a frequência das úlceras, a localização das mesmas, a intensidade da dor com uma escala visual analógica e daqui obtinha-se uma pontuação que indicava a severidade das úlceras (quanto mais elevada a pontuação, maior a severidade das úlceras) (Hadian *et al.*, 2021).

Na primeira avaliação, aos 3 meses, o grupo que recebeu ômega-3 apresentou uma diminuição no número médio de úlceras, uma diminuição no tempo de duração das úlceras e redução da severidade das mesmas relativamente ao grupo que recebeu o placebo. No entanto, não houve diferenças entre os grupos na intensidade da dor, tamanho das úlceras e no tempo sem úlceras (Hadian *et al.*, 2021).

Na avaliação aos 6 meses houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos em todas as características: diminuição no número médio de úlceras, diminuição no tempo de duração das úlceras, diminuição da severidade das úlceras, diminuição da intensidade da dor, diminuição do tamanho das úlceras e maior tempo sem úlceras no grupo que recebeu ômega-3 (Hadian *et al.*, 2021).

Moawad e seus colaboradores em 2018, por sua vez avaliaram a eficácia da terapia LASER de baixa intensidade com ou sem suplementação sistémica de PUFAs ω 3 em comparação com a suplementação de PUFAs ω 3 por si só no tratamento da EAR. Neste estudo foram incluídos participantes com idade entre os 15 e os 40 anos, que não tinham realizado terapia LASER anteriormente e que apresentavam dor por EAR com a duração no máximo de 2 dias e as úlceras

tinham 4mm ou mais e que não tinham recebido nenhum tratamento nas 4 semanas prévias ao início do estudo. Os 45 participantes que cumpriram os critérios de inclusão foram aleatoriamente alocados a um de 3 grupos: 15 receberam apenas a terapia LASER de baixa intensidade (grupo I), 15 foram incluídos no grupo que só recebeu a suplementação sistêmica de ômega-3 (Cápsula gelatinosa de 1000mg de ômega-3 com indicação para fazerem 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses) (grupo II) e o terceiro grupo também com 15 participantes recebeu concomitantemente a suplementação de ômega-3 (Cápsula gelatinosa de 1000mg de ômega-3 com indicação de 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses) e a terapia LASER de baixa intensidade (grupo III) (Moawad *et al.*, 2018).

Os investigadores avaliaram o tamanho das úlceras com recurso a um programa de computador Visual Basic que media as úlceras em pixéis que foi desenvolvido especialmente para este estudo para calcular a área de superfície das úlceras e a intensidade de dor com auxílio de uma escala visual analógica no primeiro dia (V1- avaliação inicial) de intervenção e ao fim de 5 dias (V5 - após aplicação completa do laser), depois era calculado o índice de eficácia da melhoria da dor (IE) através da fórmula $[(V1-V5) \div V1] \times 100\%$ onde o resultado era avaliado segundo 4 escalões (Cura: $\geq 95\%$; melhoria acentuada: $\geq 70\%$ e $< 95\%$; melhoria moderada: $\geq 30\%$ e $< 70\%$ e sem melhoria se $IE \leq 30\%$). Por sua vez, a duração média das úlceras e o número de novos surtos foram monitorizados mensalmente até aos 6 meses, pedindo ao paciente para que fizesse uma estimativa das mesmas (Moawad *et al.*, 2018).

O grupo que recebeu só a terapia LASER apresentou diferenças estatisticamente significativas na redução do tamanho das úlceras e na diminuição da sensação da dor quando comparado com o grupo que recebeu unicamente ômega-3, mas não apresentou diferenças estatisticamente significativas relativamente ao grupo que recebeu a terapia LASER e suplementação de ômega-3. Por sua vez, o grupo que recebeu a terapia LASER e suplementação de ômega-3, apresentou diferenças estatisticamente significativas na redução do tamanho das úlceras e na diminuição da intensidade da dor quando comparado com o grupo que recebeu apenas a suplementação de PUFAs $\omega 3$ (Moawad *et al.*, 2018).

O grupo que recebeu só suplementação de PUFAs $\omega 3$, assim como, o grupo que esteve exposto a terapia LASER e suplementação de PUFAs $\omega 3$, mostraram aos 3, 4, 5 e 6 meses de acompanhamento uma diferença estatisticamente significativa na redução da duração das úlceras e na diminuição do número de novos surtos, em comparação com o grupo que apenas

recebeu a terapia LASER. No entanto, não apresentaram diferenças significativas entre eles (Moawad *et al.*, 2018).

O grupo que recebeu apenas a terapia LASER não mostrou diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos pontos de avaliação relativamente a avaliação inicial no que respeita ao tempo de cicatrização das úlceras e ao número de novos surtos. Por outro lado, os outros dois grupos apresentaram a partir do 3º mês uma redução contínua e progressiva da duração das úlceras e do número de novos surtos até ao 6º mês em comparação com os valores iniciais (Moawad *et al.*, 2018).

No anexo VI encontra-se a tabela 5 que apresenta o resumo dos efeitos da suplementação sistémica de ómega-3.

IV – DISCUSSÃO:

Apesar da pesquisa extensiva sobre o tratamento da EAR, o seu controlo continua a ser um desafio, não havendo ainda um tratamento curativo disponível (Sánchez, Conejero e Conejero, 2020; Halboub *et al.*, 2021). Até ao momento apenas um número muito limitado de estudos foi realizado no sentido de avaliar o efeito da suplementação sistémica de ômega-3 na EAR. Tendo por base a questão clínica formulada, “Os ácidos gordos ômega-3 melhoram os sinais e sintomas da EAR?”, os resultados desta revisão mostram um provável efeito positivo da suplementação de ômega-3 em pacientes com EAR, melhorando os seus sinais e sintomas aos 6 meses de suplementação.

Dos estudos analisados, os 3 estudos que avaliaram o número médio mensal de úlceras (El Khouli e El-Gendy, 2014; Nosratzahi e Akar, 2016; Hadian *et al.*, 2021), todos demonstraram que a suplementação de ômega-3 diminui o número médio mensal de úlceras aos 6 meses de suplementação quando comparado com placebo, no entanto, dois deles (El Khouli e El-Gendy, 2014; Hadian *et al.*, 2021) mostraram que essa melhoria se iniciava ao fim de 3 meses de suplementação, mas um (Nosratzahi e Akar, 2016) só encontrou melhorias após os 4 meses de suplementação.

Adicionalmente, dois estudos (El Khouli e El-Gendy, 2014; Hadian *et al.*, 2021) avaliaram a duração média das úlceras em relação ao placebo e ambos encontraram uma diminuição da

duração das úlceras a partir dos 3 meses de suplementação, ou seja, há uma melhoria na cicatrização das mesmas. O estudo que comparou a suplementação de ômega-3 com a terapia LASER de baixa densidade (Moawad *et al.*, 2018) também verificou que o grupo que recebeu a suplementação de ômega-3 apresentou uma redução da duração média das úlceras, igualmente a partir dos 3 meses de suplementação em relação há terapia LASER que não mostrou diferenças na duração média das úlceras ao longo do tempo, assim como, o grupo que recebeu simultaneamente suplementação de ômega-3 e terapia LASER apresentou uma redução da duração das úlceras também a partir dos 3 meses de suplementação em relação ao grupo que recebeu apenas a terapia LASER. Logo os três estudos mostram resultados concordantes em que a suplementação diminui o tempo de cicatrização das úlceras a partir dos 3 meses de suplementação.

No que respeita ao tamanho das úlceras, o estudo de Hadian e seus colaboradores de 2021 mostrou uma diminuição do tamanho das úlceras aos 6 meses de suplementação quando comparado com placebo, como o verificado no estudo de Nosratzahi e Akar de 2016. No entanto, no estudo de Moawad e colaboradores de 2018 não foi encontrada uma redução da área de superfície das úlceras no grupo que recebeu a suplementação de ômega-3. Aparentemente este resultado poderia pensar-se ser inconsistente com os 2 estudos anteriores, mas a redução da área de superfície foi apenas determinada aos 5 dias de intervenção e neste intervalo de tempo os 2 estudos citados anteriormente também não encontraram diferenças no tamanho das úlceras. Assim, os estudos mostraram que aos 6 meses de suplementação de ômega-3 há uma diminuição do tamanho das úlceras.

Tendo em consideração a recorrência das úlceras, o estudo de Nosratzahi e Akar de 2016, encontrou uma diminuição da recorrência das úlceras ao 5º e 6º mês de suplementação, enquanto no estudo de Moawad e seus colaboradores de 2018, encontrou diferenças a partir do 3º mês de suplementação. Adicionalmente no estudo de Hadian e seus colaboradores de 2021, que avaliaram o período sem úlceras verificaram um aumento do tempo sem úlceras a partir dos 3 meses de suplementação, isto pode dever-se ao facto de terem verificado um menor tempo de duração das úlceras, mas também por não terem ocorrido novos episódios de úlceras. Assim, podemos dizer que a suplementação de ômega-3 parece diminuir a recorrência das úlceras, apesar de não haver concordância a partir de que momento essa melhoria se começa a verificar, apenas sabemos que aos 6 meses há uma diminuição da recorrência das úlceras.

Unicamente, o estudo de Hadian e seus colaboradores de 2021 estudou a severidade das úlceras e o que verificaram foi uma redução da severidade das mesmas ao 3º e 6º mês de suplementação de ômega-3 em comparação com o grupo que recebeu placebo. No entanto, se considerarmos que a suplementação de ômega-3 aos 6 meses diminuiu o número médio de úlceras, a sua duração, o seu tamanho e a sensação de dor, será expectável, uma vez que estas variáveis entram para o cálculo da severidade das mesmas, que pelo menos aos 6 meses de suplementação se verifique uma diminuição da sua severidade.

No estudo de El Khouli e El-Gendy de 2014 relativamente à sensação/intensidade de dor verificaram uma melhoria da mesma a partir dos 3 meses de suplementação com ômega-3 e esta melhoria manteve-se nos meses seguintes quando comparado com placebo. No entanto, quer no estudo de Nosratzahi e Akar de 2016, quer no de Hadian e seus colaboradores de 2021, a melhoria da dor só se verificou aos 6 meses de suplementação. Por outro lado, no estudo de Moawad e seus colaboradores de 2018, estes não encontraram melhoria da dor no grupo que recebeu ômega-3, mas neste estudo, o parâmetro dor só foi avaliado inicialmente e ao fim de 5 dias. Da informação que dispomos, podemos afirmar que parece que a suplementação de ômega-3 contribui para uma melhoria da dor aos 6 meses de suplementação.

Dada a natureza inflamatória e ao envolvimento de mecanismos imunológicos na patogénese da EAR, o efeito benéfico da suplementação de ômega-3 na EAR pode ser atribuído às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras (El Khouli e El-Gendy, 2014; Nosratzahi e Akar, 2016; Azuma *et al.*, 2020).

Em resposta à lesão tecidual os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) são recrutados para o local da lesão e estes executam por sua vez a fagocitose de bactérias e/ou detritos celulares para os remover do local da lesão. Consequentemente, macrófagos derivados de monócitos são chamados para o local para fagocitarem os PMNs apoptóticos e os restos celulares promovendo a resolução da inflamação aguda (Ishihara, Yoshida e Arita, 2019).

Os PUFAs ω 3, EPA e DHA, têm a capacidade de alterar as funções celulares de PMNs, regulando as células inflamatórias e bloqueando a produção de citocinas pró-inflamatórias, para modelar a proliferação de linfócitos e aumentar significativamente a atividade e a expressão de mRNA de enzimas antioxidantes endógenas do hospedeiro, incluindo glutathione peroxidase e o superóxido dismutase, contribuindo assim, para a eliminação da inflamação dentro da lesão e promovendo a regeneração tecidual (El Khouli e El Gendy, 2014, Nosratzahi e Akar, 2016, Azuma *et al.*, 2020, Hadian *et al.*, 2021). Por sua vez, o EPA e o DHA são capazes de inibir

competitivamente a produção de metabolitos do AA pela via das cicloxigenases e das lipoxigenases, reduzindo os mediadores araquidônicos pró-inflamatórios e aumentando os mediadores lipídicos pró-resolutivos (Azuma *et al.*, 2020; Hadian *et al.*, 2021; Chatterjee *et al.*, 2022) que diminuem o processo inflamatório e auxiliam na cicatrização tecidual, contribuindo para a resolução da inflamação aguda e crônica (El Khouli e El Gendy, 2014, Chatterjee *et al.*, 2022).

Como resultado das suas diversas ações anti-inflamatórias e de resolução da inflamação, o aumento da ingestão de EPA e DHA pode ter potencial terapêutico em doenças que envolvam processos inflamatórios (Djuricic e Calder, 2021).

O resultado desta revisão sistemática vai ao encontro com o referido na revisão sistemática de Kruse e seus colaboradores de 2020 sobre o impacto dos ômega-3 no tratamento da periodontite que verificou que os grupos que receberam suplementação de ômega-3 foram capazes de diminuir a profundidade de sondagem e a perda de inserção clínica em comparação com os grupos que receberam placebo (Kruse *et al.*, 2020). Segundo Azuma e seus colaboradores a suplementação com ômega-3 diminuiu o número de mediadores pró-inflamatórios no tecido gengival de indivíduos com gengivite e periodontite (Azuma *et al.*, 2020). Na revisão de Li e seus colaboradores de 2019 confirmou-se que a suplementação de ômega-3 quer em modelo animal quer em humanos era capaz de diminuir não só a incidência como a severidade da artrite reumatoide (Li *et al.*, 2019).

De acordo com a revisão sistemática realizada por Sigaux e seus colaboradores em 2022, verificou-se que para haver melhorias nos parâmetros clínicos da artrite reumatoide com suplementação de PUFA seria necessário um mínimo de 3 meses de suplementação dos mesmos (Sigaux *et al.*, 2022). Na atual revisão, constatamos igualmente, que para haver melhoria nos parâmetros clínicos avaliados eram necessários 3 meses de suplementação para haver diminuição da duração média das úlceras e de 6 meses para os restantes parâmetros clínicos avaliados (número mensal médio de úlceras, tamanho, recorrência, dor).

Uma das explicações possíveis para algumas divergências encontradas nos estudos analisados poderá ser o facto de os estudos usarem suplementos diferentes de ômega-3, pois, apesar de todos serem de 1000mg, pelo menos em dois estudos a concentração de EPA e DHA eram diferentes entre si e nos outros dois estudos essa informação não foi disponibilizada. Outro motivo para as diferenças encontradas pode estar relacionado com o tamanho amostral que foi

diferente entre os estudos e relativamente pequeno em todos eles, assim como, o controle da suplementação dietética que pode ter sido diferente entre os estudos.

Adicionalmente, como foram usadas diferentes farmacêuticas para o fornecimento dos suplementos de ácidos gordos ômega-3 e estes podem estar presentes nas formulações sob a forma de triglicéridos, de ácidos gordos livres ou como fosfolípidos, poderíamos pensar que a forma química como os ômega-3 estão na formulação afetaria a sua biodisponibilidade. No entanto, este facto não parece ter efeito na biodisponibilidade dos mesmos, uma vez que a administração diária de ômega-3 por longos períodos resulta num aumento similar dos níveis de EPA e DHA no plasma e nos glóbulos vermelhos independentemente da sua formulação (Cholewski, Tomczykowa e Tomczyk, 2018; Elagizi *et al.*, 2018).

Os efeitos adversos associados à ingestão elevada de EPA e DHA incluem hemorragia, diminuição da função imune, aumento da peroxidação lipídica e alteração do metabolismo lipídico e da glicose (EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA), 2012). Segundo a *European Food Safety Authority* (EFSA), consumos de suplementos de EPA e DHA combinados até 5g/dia, ou suplementos únicos de EPA até 1,8g/dia, ou de DHA até 1g/dia não levantam problemas de segurança para adultos (EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA), 2012). Isto vai de encontro com a posição da FDA (*Food and Drug Administration*) que afirma, de igual modo, que suplementos alimentares que não forneçam mais de 5g/dia de EPA e DHA são seguros (U.S. Food and Drug Administration, 2019). Isto porque foi demonstrado que com doses até 5g/dia, estas não causavam hemorragias, alteração da função imunológica, alteração da homeostasia da glicose ou da peroxidação lipídica (EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA), 2012; U.S. Food and Drug Administration, 2019).

Apenas o estudo de EL Khouli e El-Gendy de 2014 refere que os participantes foram instruídos a relatar qualquer efeito adverso associado à medicação que notassem, mas que nenhum participante relatou ter tido efeitos secundários. A dose de ômega-3 usada foi de 3g/dia, portanto inferior aos 5g/dia até a qual é considerada uma dosagem segura.

Uma das limitações desta revisão é que como todos os estudos usaram o mesmo tempo de seguimento, 6 meses, não temos informação para perceber o que acontecerá após a paragem da suplementação, se os benefícios verificados com a suplementação se mantêm no tempo e, se sim, por quanto tempo, ou se por sua vez, com a paragem da suplementação voltamos a uma exacerbação dos sinais e sintomas da EAR. Por outro lado, também não há informação sobre

se se mantiver uma suplementação de omega-3 mais prolongada, os benefícios da suplementação continuam a ser consideráveis ao longo do tempo.

Outra das limitações deste estudo é o facto de todos os ensaios clínicos terem amostras relativamente pequenas, os critérios de inclusão nos diferentes estudos não serem uniformes, assim como a metodologia usada para medir alguns dos *outcomes*, logo esta heterogeneidade apenas nos permite fazer comparações qualitativas dos resultados. Por conseguinte, é necessário que se efetuem mais estudos com amostras maiores, em que o seguimento seja mais alargado no tempo, em que haja uma metodologia rigorosa e uniforme, em que se incluam diferentes tipos de EAR, e ainda, em que se usem diferentes concentrações de ácidos gordos ômega-3 de forma a avaliar com maior precisão a sua eficácia no tratamento da EAR a médio e longo prazo.

Além disso, como todos os ensaios clínicos incluídos nesta revisão tiveram lugar em países do médio oriente (Irão e Egipto), temos de ser cautelosos ao extrapolar os resultados encontrados para outras populações.

Apesar das limitações desta revisão, o efeito geral da suplementação de ômega-3 na melhoria da sintomatologia da EAR e na diminuição da sua recorrência, apoia a ideia de que a suplementação de ômega-3 pode ter interesse no tratamento e prevenção da EAR. No entanto, estes benefícios clínicos parecem ser observados apenas com uma suplementação mínima de 3 a 6 meses.

V – CONCLUSÃO:

De acordo com os estudos analisados a suplementação sistémica com ácidos gordos ômega-3 parece melhorar os sinais e sintomas da EAR. Assim, as limitadas evidências disponíveis sugerem que a suplementação sistémica com PUFAs $\omega 3$ tem potencial terapêutico no controlo da EAR quer como terapia única, quer como terapia coadjuvante de outros tratamentos, cujo seu benefício clínico parece ir aumentando com o tempo de suplementação.

No entanto, os dados disponíveis ainda são muito escassos e, portanto, são necessários mais estudos de forma a avaliar com maior exatidão a eficácia da sua utilização no tratamento da EAR.

VI – BIBLIOGRAFIA:

- Azuma, M. M. *et al.* (2020). The use of omega-3 fatty acids in the treatment of oral diseases, *Oral Diseases*, 28(2), pp.264-274.
- Belenguer-Guallar, I., Jiménez-Soriano, Y. e Claramunt-Lozano, A. (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(2), pp. e168-e174.
- Chatterjee, D. *et al.* (2022). Role of adjunct use of omega 3 fatty acids in periodontal therapy of periodontitis. A systematic review and meta-analysis, *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 12(1), pp. 55–62.
- Cholewski, M., Tomczykowa, M. e Tomczyk, M. (2018). A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids, *Nutrients*, 10(11), 1662, pp.1-33.
- Djuricic, I. e Calder, P. C. (2021). Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021, *Nutrients*. 13(7), 2421, pp.1-23.
- EFSA panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA), *EFSA Journal*, 10(7), 2815, pp.1-48. [em Linha]. Disponível em <http://www.efsa.europa.eu/efsajournal>. [Consultado em 20/6/2022]
- El Khouli, A. M. e El-Gendy, E. A. (2014). Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(2), pp. 191–196.
- Elagizi, A. *et al.* (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(1), pp. 76–85.
- Elagizi, A. *et al.* (2021). An update on omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health, *Nutrients*, 13(1), 204, pp. 1–12.
- Fontes Vieira, A. C. *et al.* (2015). Tratamento da estomatite aftosa recorrente: uma revisão integrativa da literatura, *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, 20(3), pp. 384-392.
- Hadian, Z. *et al.* (2021). Effect of Omega-3 on Recurrent Aphthous Stomatitis and Improvement Quality of Life, *International Journal of Dentistry*, 2021, 6617575, pp.1-9.
- Halboub, E. *et al.* (2021). Zinc supplementation for prevention and management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 68, 126811, pp.1-6.
- Hudson, J. (2014). Recurrent Aphthous Stomatitis: Diagnosis and Management in Primary Care, *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, 1(4), pp. 197–200.
- Ishihara, T., Yoshida, M. e Arita, M. (2019). Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis, *International Immunology*, 31(9), pp. 559–567.

- Kaur, Dr. M. *et al.* (2016). A Review of Omega 3 and It's Role in Oral Diseases, *International Journal of Advanced Research*, 4(9), pp. 921–925.
- Kruse, A. B. *et al.* (2020). What is the impact of the adjunctive use of omega-3 fatty acids in the treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis, *Lipids in Health and Disease*, 19(1), pp.1-16.
- Li, X. *et al.* (2019). Therapeutic potential of ω -3 polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases, *Frontiers in Immunology*, 10, 2241, pp.1-14.
- Moawad, R. S. *et al.* (2018). Low Level LASER Therapy and Omega-3 in The Management of Recurrent Aphthous Stomatitis, *Egyptian Dental Journal*, 64(4), pp.3391-3405.
- Nosratzahi, T. e Akar, A. (2016). Efficacy of Omega-3 in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study, *The Chinese journal of dental research: the official journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*, 19(3), pp. 159–164.
- Page, M. J. *et al.* (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews, *The BMJ*, 372, pp. n71.
- Queiroz, S. I. M. L. *et al.* (2018). Recurrent aphthous ulceration: An epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis, *Anais Brasileiros de Dermatologia. Sociedade Brasileira de Dermatologia*, 93(3), pp. 341–346.
- Rivera, C. (2019). Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomedical Reports*, 11(2), pp. 47–50.
- Rivera, César *et al.* (2021). Risk Factors for Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review Factores de Riesgo para la Estomatitis Aftosa Recurrente: Revisión Sistemática, *International Journal of Morphology*, 39(4), pp. 1102–1108.
- Saikaly, S. K., Saikaly, T. S. e Saikaly, L. E. (2018). Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments, *Journal of Dermatological Treatment*, 29(6), pp. 542–552.
- Sánchez, J., Conejero, C. e Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis, *Actas Dermo-sifiliográficas*, 111(6), pp. 471-480.
- Shahidi, F. e Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits, *Annual Review of Food Science and Technology*, 9, pp.345-381.
- Sigaux, J. *et al.* (2022). Impact of type and dose of oral polyunsaturated fatty acid supplementation on disease activity in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis, *Arthritis Research and Therapy*, 24(1), 100, pp.1-13.
- Ślebioda, Z., Szponar, E. e Kowalska, A. (2014). Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: Literature review, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62(3), pp. 205–215.
- Sterne, J. A. C. *et al.* (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials, *The BMJ*, 366,14898, pp.1-8.

U. S. Food and Drug Administration. (2019). Qualified Health Claims: Letter of Enforcement Discretion. [Em Linha]. Disponível em <<https://www.fda.gov/media/128043/download>>. [consultado em 20/6/2022]

Watanabe, Y. e Tatsuno, I. (2020). Prevention of cardiovascular events with omega-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism involved, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 27(3), pp. 183–198.

VII – ANEXOS

ANEXO I

Tabela 1. Estratégia de pesquisa bibliográfica efetuada

| Base de dados | Termos de pesquisa | Articulação dos termos de pesquisa | nº artigos encontrados |
|-------------------------|--|--|------------------------|
| Pubmed | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3</i> | 4 |
| | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3; treatment</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3 and treatment</i> | 3 |
| Cochrane Library | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3</i> | 6 |
| | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3; treatment</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3 and treatment</i> | 4 |
| Livivo | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3</i> | 4 |
| | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3; treatment</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3 and treatment</i> | 2 |
| Lilacs | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3</i> | 0 |
| Google Académico | <i>Recurrent aphthous stomatitis; omega 3; treatment</i> | <i>Recurrent aphthous stomatitis AND omega 3 and treatment</i> | 190 |

ANEXO II

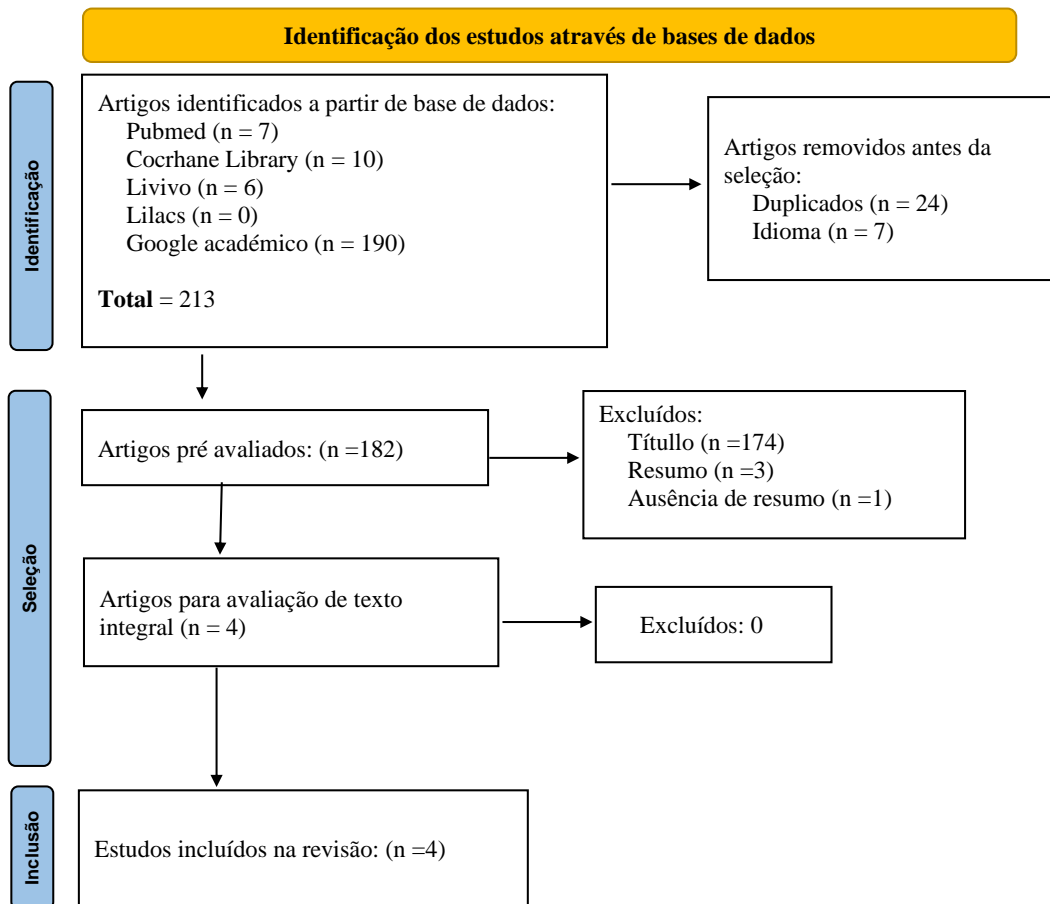


Figura 1. Diagrama de fluxo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

ANEXO III

TABELA 2. Resumo dos estudos incluídos segundo os critérios PICO

| Autor e Ano | Participantes | Intervenção | Comparação | Resultados avaliados e período de acompanhamento |
|--------------------------------------|--|---|--|--|
| El Khouli e El-Gendy 2014 | Pacientes maiores de 13 anos com EAR há pelo menos 1 ano que tiveram pelo menos uma recidiva por mês, apresentarem 1 a 3 úlceras com duração inferior a 48h e diâmetro menor que 5mm, com sensação de dor normal sem parestesia ou anestesia | Suplementação sistêmica com ácidos gordos ômega-3 | Suplementação com placebo | Avaliaram o número mensal de úlceras, a intensidade de dor usando uma escala visual analógica, tempo médio de duração das úlceras. Período de acompanhamento: 6 meses |
| Nosratzahi e Akar 2016 | Pacientes maiores de 13 anos que experienciaram EAR pelo menos uma vez por mês por 1 ano, apresentarem 1 a 3 úlceras com duração inferior a 48h e diâmetro menor que 5mm, | Suplementação sistêmica com ácidos gordos ômega-3 | Suplementação com placebo | Avaliaram o tamanho médio das úlceras com uma craveira, a intensidade de dor usando uma escala visual analógica, o número médio mensal de úlceras, valores médios de recorrência das úlceras. Período de acompanhamento: 6 meses |
| Moawad et al. 2018 | Pacientes com idade entre os 15 e os 40 anos, que não fizeram terapia LASER anteriormente e que e que apresentavam dor por EAR com a duração no máximo de 2 dias e as úlceras tinham 4mm ou mais e que não tinham recebido nenhum tratamento nas 4 semanas previas ao início do estudo | Suplementação sistêmica com ácidos gordos ômega-3 | Terapia LASER de baixa intensidade | Avaliaram o tamanho das úlceras, a intensidade de dor usando uma escala visual analógica, a duração média das úlceras, o número de novos surtos de úlceras. Período de acompanhamento: 6 meses |
| | | Suplementação sistêmica com ácidos gordos ômega-3 | Terapia LASER de baixa intensidade e suplementação com ômega-3 | |
| Hadian et al. 2021 | Pacientes maiores de 18 anos com EAR com pelo menos uma úlcera por mês, apresentarem 1 a 3 úlceras minor com duração inferior a 48h e sem apresentarem anestesia ou parestesia e ingerirem peixe uma ou duas vezes por semana | Suplementação sistêmica com ácidos gordos ômega-3 | terapia LASER de baixa intensidade e suplementação com ômega-3 | Avaliaram o número médio de úlceras, a duração média das úlceras, tamanho das úlceras, período sem úlceras, a intensidade de dor usando uma escala visual analógica e determinaram a severidade das úlceras usando um questionário de pontuação da severidade das úlceras. Período de acompanhamento: 6 meses |
| | | Suplementação sistêmica com ácidos gordos ômega-3 | suplementação com placebo | |

ANEXO IV

Tabela 3. Avaliação metodológica dos ensaios clínicos randomizados - determinação do risco de viés com RoB 2

| ID estudo | Intervenção | Comparação | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Geral |
|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| El Khouli e El-Gendy, 2014 | ômega-3 | placebo | + | + | + | + | + | + |
| Nosratzahi e Akar, 2016 | ômega-3 | Placebo | + | + | + | + | + | + |
| Hadian <i>et al.</i> , 2021 | ômega-3 | Placebo | + | + | + | + | + | + |
| Moawad <i>et al.</i> , 2018 | ômega-3 | Terapia LASER de baixa intensidade | + | + | + | + | ! | ! |

Legenda:



Baixo risco



Risco questionável



Alto risco

- D1 Processo de randomização
- D2 Desvios das intervenções previstas
- D3 Dados de resultados em falta
- D4 Medição dos resultados
- D5 Selecção do resultado comunicado

ANEXO V

TABELA 4. Características gerais dos estudos incluídos

| Autor e Ano (País) | Desenho de estudo | Participantes (número total, distribuição por gênero, idade) | | Intervenção: suplementação com ômega-3 (Formulação, frequência e duração da suplementação) | Comparação | Resultados |
|---|--|--|--|---|---|---|
| | | Controlo | Suplementação de ômega-3 | | | |
| El Khouli e El-Gendy 2014 (Egipto) | Ensaio clínico controlado por placebo, randomizado e duplamente cego | N: 25 F:15 M:10 Média de Idade: 32,52 ± 13,84 anos | N: 25 F:13 M:12 Média de Idade: 33,68 ± 14,56 anos | Cápsulas gelatinosas de 1000mg de ômega-3 (200mg DHA, 300mg EPA) 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | Placebo - cápsula gelatinosa 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | O grupo que recebeu a suplementação de ômega-3 apresentou aos 3, 4, 5 e 6 meses de intervenção uma redução estatisticamente significativa do número médio de úlceras por mês, uma diminuição da dor e uma redução do tempo de duração das úlceras. Não foram reportados efeitos adversos. |
| Nosratzehi e Akar 2016 (Irão) | Ensaio clínico controlado por placebo, randomizado e duplamente cego | N: 25 F: 13 M: 12 Média de Idade: 31,6 anos (14-49) | N: 25 F: 15 M:10 Média de Idade: 37,13 anos (16-54) | Cápsulas de 1000mg de ômega-3, 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | Placebo - cápsula 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | Aos 6 meses de intervenção o tamanho das úlceras no grupo que recebeu suplementação de ômega-3 era significativamente menor que no grupo que recebeu o placebo. A intensidade de dor no grupo com suplementação de ômega-3 foi significativamente menor que no grupo que recebeu placebo. O grupo que recebeu suplementação com ômega-3 apresentou uma redução significativa do número de úlceras ao 4º, 5º e 6º mês de intervenção quando comparado com o grupo do placebo. Houve uma diminuição significativa da recorrência de úlceras no grupo que recebeu ômega-3, mas apenas no 5º e 6º mês de suplementação. |
| Hadian et al. 2021 (Irão) | Ensaio clínico controlado por placebo, randomizado e duplamente cego | N: 20 F: 10 M: 10 Média de Idade: 37,7 ± 9,88 anos | N: 20 F: 9 M: 11 Média de Idade: 37,79 ± 9,52 anos | Cápsulas de 1000mg de ômega-3 (120g DHA e 180g de EPA) 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | Placebo - cápsula contendo farinha 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | Na primeira avaliação (3 meses) o grupo que recebeu ômega-3 apresentou uma diminuição no número médio de úlceras, uma diminuição no tempo de duração das úlceras e na severidade das úlceras relativamente ao grupo que recebeu o placebo. No entanto não houve diferenças entre os grupos na intensidade da dor, tamanho das úlceras e no tempo sem úlceras. Na segunda avaliação (aos 6 meses) houve diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos em todas as características: diminuição no número médio de úlceras, diminuição no tempo de duração das úlceras, diminuição da severidade das úlceras, diminuição da intensidade da dor, diminuição do tamanho das úlceras e maior tempo sem úlceras no grupo que recebeu ômega-3. |

Legenda: N: número; F: feminino; M: masculino; NE: não especificado

TABELA 4. Características gerais dos estudos incluídos na revisão (continuação)

| Autor e Ano (País) | Tipo de estudo | Participantes (número total, distribuição por gênero, idade) | | Intervenção – suplementação com ômega-3 (Formulação, frequência e duração da suplementação) | Comparação | Resultados |
|--|--|--|---|--|---|---|
| | | Controlo | Suplementação de ômega-3 | | | |
| Moawad <i>et al.</i> 2018 (Egipto) | Ensaio clínico randomizado, não cego | N: 15 F: NE M: NE Intervalo de Idade: 15-40 anos | N:15 F: NE M: NE Intervalo de Idade: 15-40 anos | Cápsula gelatinosa de 1000mg de ômega-3 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | Terapia LASER de baixa intensidade | O grupo que recebeu a terapia LASER apresentou diferenças estatisticamente significativas na redução no tamanho das úlceras e na diminuição da intensidade da dor quando comparado com o grupo que recebeu ômega-3. O grupo que recebeu a suplementação de ômega-3 apresentou aos 3 ,4, 5 e 6 meses de avaliação uma diferença estatisticamente significativa na redução da duração das úlceras e na diminuição do número de novos surtos de úlceras em comparação com o grupo que apenas recebeu a terapia LASER. |
| | | N: 15 F: NE M: NE Intervalo de Idade: 15-40 anos | N:15 F: NE M: NE Intervalo de Idade: 15-40 anos | Cápsula gelatinosa de 1000mg de ômega-3 (1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses) e Terapia LASER de baixa intensidade | Terapia LASER de baixa intensidade | O grupo que recebeu a terapia LASER e suplementação de ômega-3 não apresentou diferenças estatisticamente significativas na redução no tamanho das úlceras e na diminuição da intensidade da dor quando comparado com o grupo que recebeu apenas a terapia LASER. O grupo que recebeu simultaneamente suplementação de ômega-3 e terapia LASER apresentou aos 3 ,4, 5 e 6 meses de avaliação uma diferença estatisticamente significativa na redução da duração das úlceras e na diminuição do número de novos surtos de úlceras em comparação com o grupo que recebeu apenas a terapia LASER. |
| | | N:15 F: NE M: NE Intervalo de Idade: 15-40 anos | N:15 F: NE M: NE Intervalo de Idade: 15-40 anos | Cápsula gelatinosa de 1000mg de ômega-3 1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses | Cápsula gelatinosa de 1000mg de ômega-3 (1 cápsula, 3 vezes ao dia por 6 meses) e Terapia LASER de baixa intensidade | O grupo que recebeu simultaneamente terapia laser e suplementação de ômega-3 apresentou diferenças estatisticamente significativas na redução no tamanho das úlceras e na diminuição da intensidade da dor quando comparado com o grupo que recebeu apenas a suplementação de ômega-3. No que respeita a diminuição da duração das úlceras e número de novos surtos não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. |
| Legenda: N: número; F: feminino; M: masculino; NE: não especificado | | | | | | |

ANEXO VI

Tabela5: Resumo dos efeitos da suplementação sistêmica de ômega-3 na EAR

| | El Khouli e El-Gendy (2014) | Nosratzchi e Akar (2016) | Moawad <i>et al.</i> (2018) | Hadian <i>et al.</i> (2021) |
|--|---|---|---|---|
| Número úlceras mensais | <p>Diminuição no número médio de úlceras por mês ao 3º, 4º, 5º e 6º mês de suplementação</p> <p>(3 meses: Placebo: 7,28 ± 5,60 VS ômega-3: 4,32 ± 3,61 com P <0,05*; 4 meses: Placebo: 6,48 ± 4,66 VS ômega-3: 3,16 ± 2,21 com P<0,01*; 5 meses: placebo: 6,64 ± 4,84 VS ômega-3: 2,04 ± 1,94 com P<0,001*; 6 meses: placebo: 6,28 ± 4,99 VS ômega-3: 0,76 ± 1,05 com P <0,001*)</p> | <p>Decréscimo significativo do número de úlceras ao 4º, 5º e 6º mês de suplementação</p> <p>(4 meses: Placebo: 1,40 ± 1,19 VS ômega-3: 0,84 ± 0,62 com P 0,045*; 5 meses: Placebo: 1,36 ± 0,96 VS ômega-3: 0,64 ± 0,49 com P: 0,001*; 6 meses: placebo: 1,32 ± 0,75 VS ômega-3: 0,41 ± 0,20 com P: 0,000*)</p> | NA | <p>Diminuição no número médio de úlceras aos 3 e aos 6 meses</p> <p>(inicial: placebo: 2,65 ± 0,81 VS ômega-3: 3,16 ± 0,88 com p: 0,06; 3 meses: placebo: 2,45 ± 0,75 VS ômega-3: 1,9 ± 0,64 com p: 0,018*; 6 meses: placebo: 2,45 ± 0,75 VS ômega-3: 1,35 ± 0,67 com p<0,0001*)</p> |
| Duração das úlceras | <p>Decréscimo da duração média das úlceras ao 3º, 4º, 5º e 6º mês de suplementação</p> <p>(3 meses: Placebo: 9,00 ± 4,61 VS ômega-3: 4,20 ± 2,48 com P<0,05*; 4 meses: Placebo: 8,68 ± 4,26 VS ômega-3: 3,12 ± 2,67 com P<0,05*; 5 meses: placebo: 8,56 ± 4,33 VS ômega-3: 2,40 ± 1,75 com P<0,01*; 6 meses: placebo: 8,60 ± 4,26 VS ômega-3: 1,76 ± 1,89 com P<0,001*)</p> | NA | <p>Redução da duração das úlceras aos 3, 4, 5 e 6 meses de suplementação</p> <p>(3 meses: LASER: 7,53 ± 1,36 VS ômega-3: 5,60 ± 1,72 com P0,001*; 4 meses: LASER: 7,40 ± 1,18 VS ômega-3: 4,33 ± 1,05 com P: 0,001*; 5 meses: LASER: 6,73 ± 0,88 VS ômega-3: 2,80 ± 1,61, com P:0,001*; 6 meses: Laser: 7,00 ± 1,00 VS ômega-3: 1,20 ± 1,66 com P0,001*)</p> | <p>Diminuição no tempo de duração das úlceras aos 3 e 6 meses de suplementação</p> <p>(inicial: placebo: 8,83 ± 1,47 VS ômega-3: 9,69 ± 0,389 com p 0,389; 3 meses: placebo: 8,83 ± 1,47 VS ômega-3: 4,94 ± 0,93 com p<0,0001*; 6 meses: placebo: 8,57 ± 1,51 VS ômega-3: 3,84 ± 2,03 com p<0,0001*)</p> |
| <p>Legenda: NA: não avaliado; IE: Índice de eficácia de melhoria da dor; *Com significado estatístico para um nível de significância de 5%; valores das variáveis expressos em média e desvio padrão; VS: versus</p> | | | | |

Tabela5: Resumo dos efeitos da suplementação sistêmica de ômega-3 na EAR (continuação)

| | El Khouli e El-Gendy (2014) | Nosratzehi e Akar (2016) | Moawad <i>et al.</i> (2018) | Hadian <i>et al.</i> (2021) |
|---|-----------------------------|---|--|--|
| Tamanho das úlceras | NA | Redução do tamanho das úlceras aos 6 meses de suplementação (placebo: 2,66 ± 2,30 VS ômega 3: 1,48 ± 0,86 com P<0,01*) | Sem alterações aos 5 dias de suplementação (Redução da área de superfície das úlceras em pixels: LASER: 4352 ± 1222 VS ômega-3: 2935 ± 965 com P: 0,021* - Maior redução com terapia LASER) | Sem alteração aos 3 meses, mas com decréscimo do tamanho aos 6 meses de suplementação (3 meses: placebo: 4,65 ± 0,48 VS ômega: 4,37 ± 0,48 com P: 0,082; 6 meses: placebo 4,6 ± 0,50 VS ômega: 3,5 ± 1,27 com P<0,001*) |
| Recorrência das úlceras/ número de novos surtos | NA | Diminuição significativa da recorrência de úlceras ao 5º e 6º mês de suplementação (5 meses: placebo; 1,20 ± 1,04 VS ômega-3: 0,60 ± 0,50 com P: 0,038*; 6meses: placebo: 1,44 ± 1,04 VS ômega-3: 0,41 ± 0,20 com P: 0,000*) | Diminuição do número de novos surtos de úlceras aos 3, 4, 5 e 6 meses de suplementação. (3 meses: LASER: 4,27 ± 0,96 VS ômega-3: 2,53 ± 0,64 com P0,001*; 4 meses: LASER: 4,33 ± 0,82 VS ômega-3: 1,67 ± 0,62 com P: 0,001*; 5 meses: LASER: 4,27 ± 0,88 VS ômega-3: 0,87 ± 0,52, com P:0,001*; 6meses: Laser: 4,53 ± 1,06 VS ômega-3: 0,40 ± 0,51 com P0,001*) | NA |
| Legenda: NA: não avaliado; IE: Índice de eficácia de melhoria da dor; *Com significado estatístico para um nível de significância de 5%; valores das variáveis expressos em média e desvio padrão; VS: versus | | | | |

Tabela 5: Resumo dos efeitos da suplementação sistêmica de ômega-3 na EAR (continuação)

| | El Khouli e El-Gendy (2014) | Nosratzahi e Akar (2016) | Moawad <i>et al.</i> (2018) | Hadian <i>et al.</i> (2021) |
|---|---|--|--|---|
| período sem úlceras | NA | NA | NA | Sem alteração aos 3 meses, mas aumento do período sem úlceras aos 6 meses (3 meses: placebo: $3,1 \pm 0,71$ VS ômega: $3,2 \pm 0,69$ com P: 0,657; 6 meses: placebo $3,1 \pm 0,71$ VS ômega: $3,7 \pm 1,94$ com P<0,005*) |
| Severidade das úlceras | NA | NA | NA | Redução da severidade das úlceras aos 3 meses e aos 6 meses (3 meses: placebo: $30,35 \pm 2,3$ VS ômega: $25,75 \pm 4,53$ com P: <0,0001*; 6 meses: placebo $30,3 \pm 2,29$ VS ômega: $14,95 \pm 6,25$ com P<0,0001*) |
| Intensidade/sensação dor | Redução da dor ao 3º, 4º, 5º e 6º mês de suplementação (3 meses: Placebo: $6,28 \pm 3,24$ VS ômega-3: $3,60 \pm 2,58$ com P <0,01*; 4 meses: Placebo: $6,40 \pm 3,40$ VS ômega-3: $3,04 \pm 2,31$ com P<0,001*; 5 meses: placebo: $6,48 \pm 3,57$ VS ômega-3: $2,80 \pm 2,16$ com P<0,001*; 6 meses: placebo: $6,60 \pm 4,31$ VS ômega-3: $1,48 \pm 2,31$ com P <0,001*) | Redução significativa da intensidade de dor aos 6 meses de suplementação (Placebo: $4,64 \pm 1,78$ VS ômega-3: $3,04 \pm 1,20$ com P:000*) | Sem redução estatisticamente significativa do Índice de eficácia de melhoria da dor (IE) aos 5 dias de suplementação. (IE: LASER: $87,01\% \pm 2,9$ VS ômega-3: $3,67\% \pm 3,99$ com P: 0,01* - Melhoria com Terapia LASER) | Sem alteração aos 3 meses, mas mostrou redução da dor aos 6 meses de suplementação (3 meses: placebo: $7,2 \pm 1,39$ VS ômega: $4,9 \pm 0,96$ com P: 0,075; 6 meses: placebo $7,2 \pm 1,36$ VS ômega: $3,65 \pm 1,78$ com P<0,0001*) |
| Legenda: NA: não avaliado; IE: Índice de eficácia de melhoria da dor; *Com significado estatístico para um nível de significância de 5%; valores das variáveis expressos em média e desvio padrão; VS: versus | | | | |