

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO**

Marlon Francys Vidmar

**Efeitos da suplementação com ácido
graxo ômega-3 sobre o estresse
oxidativo e o processo inflamatório em
indivíduos submetidos à intervenção
fisioterápica pós-reconstrução do
ligamento cruzado anterior: ensaio
clínico randomizado.**

Porto Alegre
2014

Marlon Francys Vidmar

Efeitos da suplementação com ácido graxo ômega-3 sobre o estresse oxidativo e o processo inflamatório em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do ligamento cruzado anterior: ensaio clínico randomizado.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Marcelo Faria Silva

Co-orientador: Dr. Luis Henrique Telles da Rosa

**Porto Alegre
2014**

Catálogo na Publicação

Vidmar, Marlon Francys

Efeitos da suplementação com ômega-3 sobre o estresse oxidativo e o processo inflamatório em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do ligamento cruzado anterior: ensaio clínico randomizado / Marlon Francys Vidmar. -- 2014.

60 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2014.

Orientador(a): Prof. Dr. Marcelo Faria Silva ;
coorientador(a): Prof. Dr. Luis Henrique Telles da Rosa.

1. Joelho. 2. Ligamento Cruzado Anterior. 3. Estresse Oxidativo. 4. Suplementos Dietéticos. 5. Ácidos Graxos Ômega-3. I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à Deus, minha família, namorada, orientadores e amigos pelo apoio, força, incentivo, companherismo e amizade. Sem vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus pais e familiares, que sempre estiveram ao meu lado e me incentivaram a querer ser sempre melhor enquanto estudante, profissional e acima de tudo, enquanto ser humano.

À minha namorada, Vandressa, por ser tão importante na minha vida, devido a sua amizade, paciência, compreensão, dedicação e amor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Faria Silva, e ao meu co-orientador Prof. Dr. Luís Henrique Telles da Rosa, pela confiança depositada em mim quando me aceitaram no Mestrado, por me mostrarem o caminho da ciência e pelas oportunidades oferecidas na busca de novos conhecimentos. Fazendo me enxergar, que existe mais que pesquisadores e resultados por trás de uma dissertação, mas vidas humanas.

Aos amigos, Prof. Me. Gilnei Lopes Pimentel e Carlos Rafael de Almeida, por terem me incentivado na busca do meu sonho, pelos ensinamentos, pela competência e disposição em compartilhar experiências.

Ao amigo, Prof. Dr. Luciano de Oliveira Siqueira, pela infinita disponibilidade, por todos os ensinamentos e pela inpecável condução deste projeto.

Ao amigo, Prof. Me. César Antônio de Quadros Martins, pela confiança na execução do projeto e pela oportunidade de trabalhar ao seu lado.

À amiga, Me. Verônica Bidinotto Britto, pelos ensinamentos, orientações, incentivos e por acreditar no futuro deste projeto.

À amiga, Prof. Dra. Aline de Souza Pagnussat, pela confiança depositada em mim quando me aceitou como seu Bolsista Reuni e pela oportunidade de trabalho e convivência, a qual me proporcionou grande crescimento profissional e pessoal.

À família Kiefer, por ter me acolhido e apoiado durante as minhas estadias em Porto Alegre.

Às bolsistas do Laboratório de Bioquímica do curso de Farmácia (UPF) pela ajuda nas análises dos materiais.

À todos os voluntários que participaram da pesquisa, pela sua disponibilidade.

À Universidade de Passo Fundo, por disponibilizar a infraestrutura do Laboratório de Bioquímica e da Clínica de Fisioterapia.

À CAPES, pelo apoio financeiro durante parte deste período.

A todos, reitero o meu apreço e a minha eterna gratidão.

RESUMO

Introdução: As lesões do ligamento cruzado anterior (LCA) são responsáveis por instabilidade articular do joelho, alteração em sua funcionalidade e limitação nas atividades de vida diárias, bem como, na qualidade de vida do indivíduo. No quadro de lesão do LCA, ocorre a ativação de um processo inflamatório e formação de radicais livres de oxigênio que, quando em excesso, podem desencadear dano oxidativo a articulação do joelho e às demais estruturas próximas à articulação.

Objetivos: Avaliar os efeitos da suplementação oral com ômega-3 sobre marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos à reconstrução do LCA.

Metodologia: Este estudo é ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e uni cego, com amostra de 25 indivíduos submetidos à reconstrução do LCA, separados aleatoriamente em: Grupo ômega-3 (GO), suplementado diariamente com 2g de ômega-3 durante 15 dias, pós-reconstrução do LCA; e Grupo controle (GC), não suplementado. Foi realizada coleta de sangue e de líquido sinovial imediatamente antes do procedimento cirúrgico e 15 dias pós-reconstrução do LCA. As análises bioquímicas avaliaram os níveis de produtos de lipoperoxidação (MDA); atividade da catalase; grupos sulfidrílicos totais e polifenóis e proteína C-Reativa (PCR). Os dados foram expressos em mediana (p25;p75), média (desvio padrão) e frequência absoluta e relativa. Na análise inferencial intragrupos foi utilizado o teste U de Wilcoxon e na inter-grupos o teste U de Mann-Whitney, por meio do programa SPSS for Windows (versão 18.0). As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. **Resultados:** Observou-se diminuição significativa nos níveis de MDA no GO em comparação ao grupo GC ($p < 0,05$), e da mesma forma, que a atividade da enzima antioxidante catalase foi significativamente menor no GO quando comparado ao GC ($p < 0,001$). Também foram observados níveis significativamente elevados de grupos -SH totais no plasma dos indivíduos suplementados quando comparados aos do GC ($p < 0,001$). Além disso, foram observados níveis significativamente maiores de polifenóis ($p < 0,05$) tanto no plasma quanto no líquido sinovial dos indivíduos que receberam ômega-3 no período pós-cirúrgico comparado ao pré-cirúrgico. Entretanto, não foi observado um efeito protetor da administração do ômega-3 sobre a função antiinflamatória ao analisarmos os níveis plasmáticos e sinoviais da PCR. **Conclusão:** Baseado nos resultados deste estudo, verificamos um efeito favorável da suplementação dietética com ômega-3 na modulação dos marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos à reconstrução do LCA. Prevenindo assim, os danos causados pelos radicais livres nas demais estruturas próximas à articulação.

Palavras-chave: Joelho; Ligamento Cruzado Anterior; Estresse Oxidativo; Ensaio Clínico; Suplementos dietéticos; Ácidos Graxos Ômega-3.

ABSTRACT

Background: The lesions of the anterior cruciate ligament (ACL) are responsible for the knee joint instability, changes in its functionality and limitation in activities of daily life, as well as in the quality of life of the individual. The ACL injury, activate of an inflammatory process and formation of free radicals of oxygen, which when in excess can cause oxidative damage to the knee joint and the other structures near to the joint. **Objectives:** To evaluate the effects of oral supplementation with Omega-3 on markers of oxidative stress in individuals submitted to ACL reconstruction. **Methods:** This study is a randomized clinical trial, controlled and uni blinded trial, with 25 subjects submitted to ACL reconstruction, randomly assigned in: Omega-3 Group (OG), supplemented daily with 2 g of Omega-3 during 15 days after ACL surgery; and Control Group (CG), not supplemented. Blood and synovial fluid collection was performed immediately before the surgical procedure and 15 days after ACL reconstruction. Biochemical analyses assessed the levels of lipoperoxidation products (MDA); catalase activity; total sulfhydryl groups and polyphenols and C-reactive protein (CRP). Data were expressed as median (p25;p75), mean (standard deviation) and absolute and relative frequency. On intra-group inferential analysis was used the U test of Wilcoxon on the inter group the U of Mann-Whitney test, using the SPSS program for Windows (version 18.0). The differences were considered significant when $p \leq 0.05$. **Results:** We verified a significant decrease in the levels of MDA in the OG compared to the CG ($p < 0.05$) and, similarly, that the activity of antioxidant enzyme catalase was significantly lower in the OG when compared to the CG group ($p < 0.001$). Were also evidence significantly higher levels of total plasma -SH groups of supplemented individuals when compared to the CG ($p < 0.001$). In addition, were observed significantly higher levels of polyphenols ($p < 0.05$) in both plasma and synovial fluid of individuals who received Omega-3 in the post-surgical period compared to pre-surgery. However, analyzing plasma and synovial fluid levels of CRP were identified that there were not protective effects of Omega-3 administration on anti-inflammatory function. **Conclusion:** The findings suggest that there is a protective effect of dietary supplementation with Omega-3 in the modulation of oxidative stress markers in individuals submitted to ACL reconstruction. The protective effects can prevent the damage caused by free radicals in other structures near the joint.

Key words: Knee; Anterior Cruciate Ligament; Oxidative Stress; Clinical trial; Dietary Supplements; Fatty Acids, Omega-3.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de recrutamento e alocação dos participantes	42
Figura 2 – Níveis plasmáticos e sinoviais de peroxidação lipídica	43
Figura 3 – Níveis plasmáticos e sinoviais de polifenóis.....	43
Figura 4 – Atividade eritrocitária da enzima antioxidante catalase	44
Figura 5 – Níveis plasmáticos de grupos- SH.....	44
Figura 6 – Níveis plasmáticos e sinoviais da PCR	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra separada por grupos	42
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	catalase
DNA	ácido desoxirribonucleico
DTNB	ácido 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzóico
ERO	espécies reativas de oxigênio
GO	Grupo Ômega-3
GC	Grupo Controle
LCA	ligamento cruzado anterior
LD	lado dominante
LND	lado não dominante
MDA	malondialdeído
PCR	Proteína C-Reativa
PUCRS	Pontífica Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SH	sulfidrílicos
TBARS	Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico
TBA	Ácido tiobarbitúrico
UDESC	Universidade do Estado de Santa Catarina
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UNS	Universidad Nacional del Sur
UPF	Universidade de Passo Fundo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO	13
2.1 JOELHO.....	13
2.2 LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR	13
2.3 TRATAMENTO PÓS-RUPTURA DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR	14
2.4 ESTRESSE OXIDATIVO	16
2.5 BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E PROTEÍNA C REATIVA.....	17
2.6 SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM ÔMEGA-3	18
3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO	20
4 ARTIGO	25
5 CONCLUSÃO GERAL	46
ANEXOS	47
ANEXO A – Normas de formatação do periódico <i>Acta Médica Portuguesa</i>	47
ANEXO B – Parecer do CEP	60

1 INTRODUÇÃO

As lesões do ligamento cruzado anterior (LCA) são responsáveis por grande instabilidade articular no joelho gerando restrição a sua funcionalidade e conseqüentemente limitação das atividades de vida diárias com diminuição da qualidade de vida do indivíduo (PERRIN & SHULTZ, 2005). Além disso, há o risco de um prognóstico desfavorável, onde a lesão do LCA terá como desfecho a degeneração da cartilagem articular (CASTRO & ACRAS, 2011).

Desta forma, a lesão do LCA é uma ocorrência grave, que acarreta sérias complicações físicas, psicológicas e econômicas para o indivíduo. No período pós-lesão, bem como na reconstrução do LCA há um processo inflamatório, secreção de proteases e metaloproteinases que têm como objetivo reparar o tecido e a área lesionada. Entretanto, dependendo da gravidade da lesão e das complicações pós-reconstrução, a extensão da resposta de reparo pode ser exagerada, resultando em dano às demais estruturas articulares (TOUMI & BEST, 2003).

Nessa circunstância, pode ser desencadeado ainda, dano oxidativo adicional, causando lesão a lipídios, proteínas e ácido desoxirribonucleico (DNA) dos tecidos envolvidos na área lesionada (BARBOSA *et al.*, 2010; BERNARD & KRAUSE, 2007; SHAMI & MOREIRA, 2004). Particularmente a cartilagem articular é um grande alvo, devido a grande produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) com conseqüente, dano oxidativo e degeneração tecidual pós-reconstrução, podendo evoluir para o quadro de osteoartrose.

Nas últimas décadas houve avanços nas pesquisas experimentais e clínicas relativas à suplementação com antioxidantes, a fim de reduzir os sinais clínicos e quadro degenerativo da osteoartrose (KURZ; JOST; SCHUNKE, 2002). Um dos antioxidantes que vem recebendo destaque nesse campo é o ácido graxo ômega-3 (VANDEWEERD *et al.*, 2012; KNOTT *et al.*, 2011; WANN *et al.*, 2010).

Entretanto, até o momento, não identificamos estudos clínicos randomizados que investiguem o efeito da suplementação oral com ácido graxo ômega-3 sobre marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo de indivíduos submetidos à reconstrução do LCA. Esses marcadores apresentam-se notavelmente elevados no início e progressão do processo de degeneração da cartilagem articular, que representa o principal fator de mau prognóstico da evolução de cirurgia de reconstrução do LCA.

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 JOELHO

O joelho é a articulação mais solicitada do corpo humano, sendo composta pelos ossos fêmur, tíbia, fíbula e patela, acoplados pelos ligamentos, cápsula articular, meniscos e músculos que realizam a sua estabilização. (JUNIOR *et al.*, 2008).

A estabilidade da articulação do joelho depende da interação entre a sua geometria, a restrição dos tecidos moles e as cargas aplicadas pela massa corporal e ação muscular. Enquanto a arquitetura óssea e os meniscos geram pouca estabilidade ao joelho, os ligamentos, cápsula e tecidos moles contribuem significativamente para sua estabilidade. As forças compressivas, resultantes da massa corporal e da atividade muscular, propiciam forças adicionais que previnem uma sobrecarga dos ligamentos quando o joelho é submetido a cargas excessivas em atividades mais agressivas. (GLENN *et al.*, 2001).

Além disso, qualquer dano aos componentes que integram essa complexa estrutura pode levar ao desequilíbrio de sua biomecânica e funcionalidade, com possível deterioração das demais estruturas articulares. (JUNIOR *et al.*, 2008).

2.2 LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR

Dentre os componentes que promovem a estabilização do joelho, o LCA tem origem na parte anterior da eminência intercondílica da tíbia e dirige-se para trás e superiormente inserindo-se no côndilo externo do fêmur, dentro da fossa intercondílica. O LCA é a principal estrutura de controle do deslocamento anterior do joelho sem carga, permitindo a estabilidade no plano sagital. Ainda, o LCA impede o fêmur de deslocar-se posteriormente sobre a tíbia, ou o deslocamento anterior da tíbia sobre o fêmur. Assim, o LCA possui funções de estabilização importantes sobre a articulação do joelho, entretanto, é também a estrutura mais vulnerável nas lesões, estando envolvido em 50% das lesões ligamentares dessa articulação (CAMANHO; CAMANHO; VIEGAS, 2003).

Os mecanismos geradores de lesões do LCA, em geral não envolvem uma queda ou contato direto, e geralmente ocorrem devido à rotação interna do fêmur

sobre a tíbia associado ou não a um valgismo, e hiperextensão do joelho (MALONE *et al.*, 2002).

A prevalência de lesões do LCA na população é elevada, principalmente no meio esportivo, cuja incidência é 1/3.000 habitantes, sendo que o futebol é a atividade esportiva mais determinante no Brasil (HEBERT & XAVIER, 2009). Outros esportes de risco incluem o basquetebol, o futebol americano, o esqui, voleibol e handebol, devido ao frequente movimento de pivô com a perna fixa. Entretanto, as lesões do LCA ocorrem tanto em atletas quanto não-atletas, em atividades esportivas e não-esportivas.

O diagnóstico clínico é resultado da sintomatologia do paciente, associada aos testes específicos para diagnóstico e exames por imagem. Ao exame clínico, os pacientes costumam descrever que, no momento da lesão, sentiram como se a articulação estivesse “saindo do lugar” (SILISKI, 2002). Em 80% das lesões do LCA o estalido é comum, bem como o derrame característico de uma hemartrose (BARROS & LECH, 2002), gerado pela lesão do ligamento e da sinóvia que o recobrem (AMATUZZI, 2004). Além do edema articular ocorre o desarranjo dos tecidos periarticulares, inibição da musculatura pelo quadro algico e hipotrofia muscular, levando a um enfraquecimento da musculatura da coxa (COURY *et al.*, 2006). Conseqüentemente, após a ruptura do LCA a articulação do joelho torna-se instável, há uma imediata e persistente fraqueza muscular, particularmente do músculo quadríceps, incapacitando o indivíduo de controlar forças inerentes às atividades diárias, e que pode persistir após a cirurgia reparadora (PERRIN & SHULTZ, 2005).

2.3 TRATAMENTO PÓS-RUPTURA DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR

O tratamento para as lesões do LCA divide-se em conservador, por meio de intervenções fisioterápicas, e tratamento cirúrgico. A escolha do tratamento dá-se de acordo com a idade do paciente, atividades de vida diárias e lesões associadas. Entretanto, o tratamento cirúrgico com reconstrução do ligamento é o método de eleição na maioria dos casos de rompimento do LCA, o que em parte deve-se aos resultados insatisfatórios em longo prazo obtidos com o tratamento conservador (SCAVENIUS *et al.*, 1999).

O procedimento cirúrgico para reconstrução do LCA foi descrita pela primeira vez por Hey-Groves em 1917 (GUIMARÃES, 2005). Atualmente, são utilizados dois tipos de enxertos: os tendões flexores (músculos semitendíneo e gracilis) e o terço central do tendão patelar (BROWN & STEINER, 2002). A técnica de reconstrução do LCA com os tendões flexores tem sido utilizada com maior frequência nos últimos anos, pois facilita o ganho do arco de movimento, com menos dor, além de possibilitar o retorno às atividades diárias precocemente, quando comparada com a técnica do tendão patelar (WAGNER *et al.*, 2005).

Particularmente, a cirurgia de reconstrução do LCA apresenta 90% de sucesso na restauração da estabilidade articular do joelho e na satisfação do paciente no retorno às suas atividades de vida diárias (YU & GARRET, 2006). Apesar do bom prognóstico associado ao procedimento, o tempo de recuperação pós-cirúrgico é grande e pode vir acompanhado de complicações na integridade e funcionalidade das estruturas que envolvem a articulação do joelho, como as lesões meniscais que possuem uma tendência de ocorrer após 6 meses da reconstrução, e as lesões condrais, após um ano da sua rotura (SHELBOURNE; VANADURONGWAN; GRAY, 2007; SOARES, 2007; ROCHA *et al.*, 2007; O'CONNOR; LAUGHLIN; WOODS, 2005).

O diagnóstico e tratamento precoce são de extrema importância devido ao agravamento da instabilidade anterior do joelho, o que pode favorecer a progressão e evolução para lesões meniscais e à degeneração da cartilagem articular. De fato, a lesão do LCA pode estar associada a outras lesões da articulação como as meniscais e/ou condrais (GABRIEL; PETIT; CARRIL, 2001; JONES & APPELYARD, 2003), porém as lesões meniscais são encontradas em 20 a 40% dos casos de lesão aguda do LCA (GUIMARÃES, 2005). Castro & Acras (2011) afirmam que um prognóstico desfavorável na evolução da lesão do LCA é o desenvolvimento de artrose. Entretanto, a instabilidade mecânica não é o único fator responsável. Distúrbios bioquímicos também contribuem para o desenvolvimento da artrose pós-lesão (TIDERIUS *et al.*, 2005).

No momento da lesão ocorre a ativação de uma resposta inflamatória ao dano tecidual, com invasão e ativação de neutrófilos, secreção de proteases, bem como geração de ERO. Esse mecanismo de defesa, quando bem balanceado, conduz ao reparo do tecido, entretanto, quando excessivo, pode desencadear dano a outras estruturas locais (TOUMI & BEST, 2003).

2.4 ESTRESSE OXIDATIVO

A geração de ERO é um processo fisiológico envolvido na defesa do organismo, reparo e remodelamento tecidual, sendo contrabalançada pela ação do sistema de defesa antioxidante. Em condições fisiológicas, o balanço entre agentes pró-oxidantes e defesas antioxidantes se mantém equilibrado. Entretanto, quando ocorre um aumento na produção de ERO, diminuição das defesas antioxidantes ou ambas, o equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes é rompido em favor dos agentes oxidantes. Nessa situação diz-se que a célula ou o organismo encontra-se sob “estresse oxidativo” com danos potenciais a proteínas, lipídios e ao DNA (BARBOSA *et al.*, 2010; BERNARD & KRAUSE, 2007; SHAMI & MOREIRA, 2004), contudo a magnitude do dano é proporcional à geração de espécies reativas (HALLIWELL & WHITEMAN, 2004).

Portanto, o estresse oxidativo pode ser responsável por alterações no metabolismo celular que, quando excessivas e desbalanceadas, conduzirão ao agravamento da lesão e ao maior dano das estruturas. Nas primeiras 24 horas que se seguem à lesão do LCA ocorre um aumento de agentes oxidantes no local da lesão, devido ao infiltrado de neutrófilos (TOUMI & BEST, 2003). Entretanto, estudos demonstram que citocinas pró-inflamatórias e marcadores de estresse oxidativo estão aumentados na circulação sanguínea e no líquido sinovial mesmo após a reconstrução do LCA (SARICAOGLU *et al.*, 2005; ZYSK *et al.*, 2004).

Um alvo celular em potencial para as ERO são os lipídios de membrana, que quando “atacados” gera a denominada peroxidação lipídica, a qual causa alteração na fluidez e permeabilidade das membranas, e conseqüentemente leva à perda da integridade estrutural e funcional intracelulares, que em última instância pode conduzir à morte celular (DRÖGE, 2002). A peroxidação lipídica leva a formação de hidroperóxidos e aldeídos, produtos altamente reativos com componentes celulares e da matriz extracelular, constituindo-se em fonte adicional de estresse oxidativo (POLI & PAROLA, 1997; ESTERBAUER; SCHAUR; ZOLLNER, 1991).

Em relação à lesão do LCA e sua progressão, tem sido demonstrado que os condrócitos são capazes de produzir ERO e contribuir para a degradação da matriz cartilaginosa (TIKU; LIESH; ROBERTSON, 1990; TIKU; YAN; CHEN, 1998). Além disso, também foi demonstrado que o malondialdeído (MDA), um aldeído tóxico e produto final da peroxidação lipídica, atua causando oxidação da cartilagem articular

(TIKU *et al.*, 2003). Particularmente, o MDA e o hidroxinonenal, importantes produtos aldeídicos da peroxidação lipídica, têm sido apontados como de grande envolvimento nos efeitos citopatológicos da peroxidação lipídica (POLI & PAROLA, 1997; ESTERBAUER; SCHAUR; ZOLLNER, 1991).

Para além dos eventos articulares, outro aspecto relevante refere-se à disfunção muscular mediada pelos eventos bioquímicos. Nesse sentido, as citocinas inflamatórias (como por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 1 β , 6 e 10) induzem fraqueza muscular em musculatura esquelética isolada (HARDIN *et al.*, 2008), e encontram-se aumentadas na articulação antes da cirurgia do LCA (IRIE; UCHIYAMA; IWASO, 2003; ELSAID *et al.*, 2008), e mantêm-se aumentadas na articulação e circulação sanguínea vários dias após a cirurgia de reconstrução (ZYSK *et al.*, 2004).

Entretanto, o dano oxidativo pode ser neutralizado pelo sistema de defesa antioxidante endógeno, que pode ser auxiliado pela ação de suplementos antioxidantes exógenos (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006). Estudos clínicos recentes demonstram que a suplementação com vitamina C e E previamente à cirurgia de reconstrução do LCA é capaz de modular o processo inflamatório (BARKER *et al.*, 2009). Além disso, a suplementação dietética com essas vitaminas também pode ser utilizada na prevenção da osteoartrose, agindo sobre os fatores envolvidos no processo que leva à degeneração (KURZ; JOST; SCHUNKE, 2002).

2.5 BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E PROTEÍNA C REATIVA

Quando a produção de radicais livres e/ou espécies reativas supera a capacidade de ação dos antioxidantes, se favorece a oxidação de biomoléculas, gerando metabólitos específicos, os marcadores do estresse oxidativo, que podem ser identificados e quantificados. Tais marcadores são derivados, sobretudo, da oxidação de lipídeos, proteínas e ácido desoxirribonucleico, sendo os primeiros de maior expressão (HALLIWELL & WHITEMAN, 2004; VINCENT; INNES; VINCENT, 2007; MAYNE, 2003). Assim, os marcadores do estresse oxidativo constituem ferramentas úteis na avaliação dos possíveis efeitos e implicações da dieta sobre o referido processo (BARBOSA *et al.*, 2010).

Dentre os biomarcadores do sistema de defesa antioxidante, a dosagem da atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase, tem sido bastante empregada

para avaliar o estresse oxidativo. Esta enzima faz parte de um sistema de defesa, que age por meio de mecanismos de prevenção, impedindo e/ou controlando a formação de radicais livres e espécies não-radicaais, envolvidos na ocorrência de danos oxidativos (SCHNEIDER & OLIVEIRA, 2004).

Para a análise dos marcadores de defesa antioxidante não enzimático, tem-se utilizado a avaliação dos níveis de polifenóis totais. Estes compostos fenólicos constituem um grupo heterogêneo, formado por várias classes de substâncias com propriedade antioxidante (FRANKEL *et al.*, 1995).

Atualmente o malondaldeído é considerado um biomarcador de peroxidação lipídica, sendo aferido por meio da dosagem de substâncias que reagem ao ácido tiobarbitúrico (TBARs) (SOUZA; OLIVEIRA; PEREIRA, 2005). Este metabólito secundário da oxidação de lipídeos é derivado da β -ruptura de endociclicização de ácidos graxos poli-insaturados com mais de duas duplas ligações (PETERSEN & DOORN, 2004).

Já, os grupamentos sulfidríla são compostos que possuem grande importância no sistema antioxidante por oferecerem suas ligações (-SH) a Glutathione (GSH), auxiliando, portanto, na atenuação das respostas de estresse oxidativo (FAURE & LAFOND, 1995). A glutathione reduzida é o principal tiol não-protéico celular livre, e também o principal antioxidante endógeno do organismo.

A proteína C reativa (PCR) é uma das proteínas de fase aguda, cuja concentração sérica se altera durante quadros inflamatórios (PIERRAKOS & VINCENT, 2010). Sua secreção é predominantemente hepática e começa 4 a 6 horas após o estímulo; duplica a cada 8 horas e atinge o pico entre 36 e 50 horas. A PCR tem meia vida plasmática de 19 horas e mesmo após estímulo único, como trauma ou cirurgia, pode levar vários dias até retornar a níveis basais (MITAKA, 2005). Em função de sua meia-vida longa, a PCR pode também permanecer elevada durante processos inflamatórios crônicos (PIERRAKOS & VINCENT, 2010).

2.6 SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA COM ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3

A suplementação com ácido graxo ômega-3 tem recebido destaque por estimular as defesas antioxidantes e antiinflamatórias do organismo. O ômega-3 é um ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa, que possui eficiente ação antiinflamatória devido a sua função como precursor dos eicosanóides, os quais por

sua vez agem como mediadores e reguladores da inflamação (RUXTON *et al.*, 2004; SIERRA *et al.*, 2008; FERRUCCI *et al.*, 2006). Além disso, a suplementação com ômega-3, ao inibir os metabólitos do ácido araquidônico e prostaglandina E₂, possibilita a diminuição das ERO. Esse ácido graxo é encontrado na dieta rica em peixe e em óleo de peixe, entretanto uma concentração mínima e adequada deve ser ingerida para proporcionar seus benefícios (ANDRADE; RIBEIRO; CARMO, 2006).

Ensaio clínicos e experimentais têm demonstrado os efeitos positivos da suplementação dietética com ácido graxo ômega-3 sobre a osteoartrose e outras condições patológicas. Esse é o caso de estudos clínicos que abordam os efeitos desse ácido graxo sobre a redução da taxa cardíaca basal, e a variabilidade da frequência cardíaca (CHRISTENSEN *et al.*, 1999; CHRISTENSEN & SCHMIDT, 2007; CHRISTENSEN, 2011). Relativamente à osteoartrose, um ensaio clínico randomizado recente demonstrou que a suplementação dietética com ômega-3 é capaz de reduzir significativamente o desconforto no joelho devido à osteoartrose (GRUENWALD *et al.*, 2009).

Para além desses estudos, outros realizados em modelos experimentais descrevem os efeitos benéficos da suplementação com ômega-3 sobre o alívio dos sinais clínicos e redução da osteoartrose (VANDEWEERD *et al.*, 2012; KNOTT *et al.*, 2011). Por sua vez, estudos *in vitro* descrevem os efeitos benéficos do tratamento com ômega-3 na prevenção da degradação da cartilagem (WANN *et al.*, 2010).

Portanto, além de controlar as respostas antiinflamatórias, o ômega-3 controla a ação dos radicais livres, influenciando na manutenção da homeostase celular (GARCIA *et al.*, 2010). Devido aos efeitos do ácido graxo ômega-3, a sua suplementação tem sido indicado para a manutenção do equilíbrio entre mediadores pró e antiinflamatórios, na neutralização do estresse oxidativo, bem como na inibição de proteases responsáveis pela degradação de proteínas da cartilagem articular em indivíduos portadores de osteoartrose (ZAINAL *et al.*, 2009).

Assim, este estudo busca elucidar qual o efeito da suplementação de curta duração com o antioxidante ômega-3 sobre o estresse oxidativo e o processo inflamatório em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do LCA. Esse é um tema carente de investigações, que por meio do artigo a seguir, busca-se esclarecer os efeitos bioquímicos fisiológicos desta suplementação.

3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO

ANDRADE, P. M. M.; RIBEIRO, B. G.; CARMO, M. G. T. Omega 3 fatty acids-supplementation to competition athletes: impact on the biochemical indicators related to the lipid metabolism. **Rev Bras Med Esporte**, v. 12, n. 6, Nov/Dez. 2006.

AMATUZZI, M. **Joelho – Articulação central dos membros inferiores**. São Paulo: Roca, 2004.

BARKER, T. et al. Modulation of inflammation by vitamin E and C supplementation prior to anterior cruciate ligament surgery. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 46, p. 599–606. 2009.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nutr**, v. 23, n. 4, p. 629-643, Jul/Ago. 2010.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quim Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123. 2006.

BARROS, T. E. P. F.; LECH, O. **Exame Físico em Ortopedia**. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

BERNARD, K.; KRAUSE, K. H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. **Physiol Rev**, v. 87, n. 1, p. 245-313. 2007.

BROWN, C. H.; STEINER, M. S. Lesões do ligamento cruzado anterior. In: SILISKI, J. M. **Joelho - lesões traumáticas**. Revinter, p.193–284, 2002.

CAMANHO, G. L.; CAMANHO, L. F.; VIEGAS, A. C. Reconstrução do ligamento cruzado anterior com tendões dos músculos flexores do joelho fixos com Endobutton. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 38, n. 6, p. 329-336, jun. 2003.

CASTRO, R. L. B.; ACRAS, S. D. Avaliação dos resultados da reconstrução do ligamento cruzado anterior com tendões flexores e parafuso transversal de guia rígido. **Rev Bras Ortop**, v. 46, n. 2, p. 143-7. 2011.

COURY, H. J. C. G. et al. Change in knee kinematics during gait after eccentric isocinetic training for quadriceps in subjects submitted to anterior cruciate ligament reconstruction. **Gait and Posture**, v. 24, p. 370-374. 2006.

CHRISTENSEN, J. H. Omega-3 fatty acids and heart rate variability. **Front Physiol**, v. 2, n. 84. 2011.

CHRISTENSEN, J. H. et al. Heart rate variability and fatty acid content in blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. **Am J Clin Nutr**, v. 70, p. 331–337. 1999.

CHRISTENSEN, J. H.; SCHMIDT, E. B. Autonomic nervous system, heart rate variability and n-3 fatty acids. **J Cardiovasc Med**, v. 8, n. 1, p. 19–22. 2007.

DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47–95. 2002.

ELSAID, K. A. et al. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury. **Arthritis Rheum**, v. 58, p. 15-1707. 2008.

ESTERBAUER, H.; SCHAUR, R. J.; ZOLLNER, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. **Free Radic Biol Med**, v. 11, p. 81–128. 1991.

FAURE, P.; LAFOND, J. L. **Measurement of plasma sulphhydryl and carbonyl groups as a possible indicator of protein oxidation**. In: FAVIER, A. E. et al. (Eds.). *Analysis of Free Radicals in Biological Systems*. Basel: Birkhäuser Verlag, p. 237-248, 1995.

FERRUCCI, L. et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 2, p. 46-439, Feb. 2006.

FRANKEL, E. N. et al. Principal phenolic phytochemical in selected California Wines and their antioxidante activity in inhibiting oxidation of human low – density lipoproteins. **J. Agric. Food Chem.**, v. 43, n. 2, p. 890-894, 1995.

GABRIEL, M. R. S.; PETIT, J. D; CARRIL, M. L. S. **Fisioterapia em Traumatologia Ortopedia e Reumatologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.

GARCIA, B. C. et al. Ômega-3 no músculo sóleo de ratos submetidos à natação: análise histológica e morfométrica. **Rev Bras Med Esporte**, v. 16, n. 5, Set/Out. 2010.

GLENN, N. W. et al. Dynamic Knee Stability: Current Theory and Implications for Clinicians and Scientists. **J Orthop Sports Phys Ther**, v. 31, n. 10, p. 546-566. 2001.

GRUENWALD, J. et al. Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. **Adv Ther**, v. 26, n. 9, p. 71-858, Sep. 2009.

GUIMARÃES, M. Reconstrução do ligamento cruzado anterior utilizando enxerto de tendão do quadríceps: avaliação clínica e resistência. **Rev Bras Ortop**, v. 40, n. 4, p. 183-192. 2005.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br J Pharmacol**, v. 142, n. 2, p. 231-255. 2004.

HARDIN, B. J. et al. TNF-alpha acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v. 104, p. 9-694. 2008.

HEBERT, S.; XAVIER, R. **Ortopedia e traumatologia: Princípios e prática**. 3 ed., Porto Alegre: Artmed, 2009.

IRIE, K.; UCHIYAMA, E.; IWASO, H. Intraarticular inflammatory cytokines in acute anterior cruciate ligament injured knee. **Knee**, v. 10, p. 6-93. 2003.

KNOTT, L. et al. Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 19, n. 9, p. 7-1150, Sep. 2011.

KURZ, B.; JOST, B.; SCHUNKE, M. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 10, p. 119-126. 2002.

JONES, H.; APPLEYARD, R. Meniscal and condral loss in the anterior cruciate ligament injured knee. **Sports Med**, v. 33, p. 89-1075. 2003.

JUNIOR, M. T. et al. Simulação numérica tridimenssional da mecânica do joelho humano. **Acta Ortop Bras**, v. 17, n. 2, p. 18-23. 2008.

MALONE, T. et al. **Fisioterapia em ortopedia e medicina no esporte**. São Paulo: Santos, 2002.

MAYNE, S. T. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. **J Nutr**, v. 133, n. 3, p. 933-40. 2003.

MITAKA, C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. **Clin Chim Acta** v. 351, p. 17-29. 2005.

O'CONNOR, D. P.; LAUGHLIN, M. S.; WOODS, G. W. Factors related to additional knee injuries after anterior cruciate ligament injury. **Arthroscopy**, v. 21, p. 8-431. 2005.

PERRIN, D. H.; SHULTZ, S. J. Physical rehabilitation and the challenge of anterior cruciate ligament injury in the physically active female. **QUEST**, v. 57, p. 61-154. 2005.

PETERSEN, D. R.; DOORN, J. A. Reactions of 4-hydroxynonenal with proteins and cellular targets. **Free Radical Biol. Med.**, v. 37, n. 7, p. 937-45. 2004.

PIERRAKOS, C.; VINCENT, J. L. Sepsis biomarkers: a review. **Critical Care**, v. 14, n. 1, p. 15. 2010.

POLI, G.; PAROLA, M. Oxidative damage and fibrogenesis. **Free Radic Biol Med**, v. 22, p. 287–305. 1997.

ROCHA, I. D. et al. Avaliação da evolução de lesões associadas à lesão do ligamento cruzado anterior. **Acta Ortop Bras**, v. 15, n. 2, p. 105-108. 2007.

RUXTON, C. H. S. et al. The health benefits of omega-3 polyunsaturated 10. fatty acids: a review of the evidence. **Hum Nutr Dietet**, v. 17, p. 59-449. 2004.

SARICAOGLU, F. et al. Effect of low-dose N-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 49, p. 847–851. 2005.

SCAVENIUS, M. et al. Isolated total ruptures of the anterior cruciate ligament--a clinical study with long-term follow-up of 7 years. **Scand J Med Sci Sports**, v. 9, n. 2, p. 9-114. 1999.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Rev Bras Med Esporte**, v. 10, n. 10, p. 308-13. 2004.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Rev Nutr**, v.17, n. 2, p. 36-227. 2004.

SHELBOURNE, K. D.; VANADURONGWAN, B.; GRAY, T. Primary anterior cruciate ligament reconstruction using contralateral patellar tendon autograft. **Clin Sports Med**, n. 26, p. 549–565. 2007.

SIERRA, S. et al. Dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid equally incorporate as decosahexaenoic acid but differ in inflammatory effects. **Nutrition**, v. 24, p. 54-245. 2008.

SILISKI, J. M. **Joelho – lesões traumáticas**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

SOARES, J. **O treino do futebolista. Lesoes - Nutrição**. Porto: Porto Editora, 2007.

SOUZA Jr, T. P.; OLIVEIRA, P. R.; PEREIRA, B. Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malondialdeído plasmático. **Rev Bras Med Esporte**, v. 11, n. 1, p. 91-6. 2005.

TIDERIUS, C. J. et al. Cartilage glycosaminoglycan loss in the acute phase after anterior cruciate ligament injury. **Arthritis Rheum**, v. 52, p. 120-127. 2005.

TIKU, M. L. et al. Malondialdehyde oxidation of cartilage collagen by chondrocytes. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 11, p. 66-159. 2003.

TIKU, M. L.; LIESH, J. B.; ROBERTSON, F. M. Production of hydrogen peroxide by rabbit articular chondrocytes. **J Immunol**, v. 145, p. 6- 690. 1990.

TIKU, M. L.; YAN, R.; CHEN, K. Y. Hydroxyl free radical formation by chondrocytes and cartilage as detected by electron paramagnetic resonance spectroscopy using spin-trapping agents. **Free Radic Res**, v. 29, p. 87-177. 1998.

TOUMI, H.; BEST, T. M. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? **British Journal Sport Medicine**, v. 37, p. 284-286. 2003.

VANDEWEERD, J. M. et al. Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. **J Vet Intern Med**, v. 9, p. 1-9, Mar. 2012.

VINCENT, H. K.; INNES, K. E.; VINCENT, K. R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. **Diabetes Obes Metab**, v. 9, n. 6, p. 813-39. 2007.

WAGNER, M. et al. Hamstring Tendon Versus Patellar Tendon Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Biodegradable Interference Fit Fixation. **Am J Sports Med**, v. 33, n. 9, p. 1327-1336. 2005.

WANN, A. K. et al. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduce interleukin-1 β -mediated cartilage degradation. **Arthritis Res Ther**, v. 12, n. 6, p. 207. 2010.

YU, J.; GARRET, W. E. Femoral tunnel placement in anterior cruciate ligament reconstruction. **Oper Tech Sports Med**, v. 14, n. 1, p. 9-45. 2006.

ZAINAL, Z. et al. Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key proteins in a model system for studying osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 17, p. 896-905. 2009.

ZYSK, S. P. et al. Tunnel enlargement and changes in synovial fluid cytokine profile following anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon and hamstring tendon autografts. **Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc**, v. 12, p. 98-103. 2004.

4 ARTIGO

Efeitos da suplementação com ômega-3 sobre o estresse oxidativo e o processo inflamatório em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do ligamento cruzado anterior: ensaio clínico randomizado

Effects of omega-3 supplementation on oxidative stress and inflammatory process in individuals undergoing physical therapy intervention after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized clinical trial

(Submetido ao periódico Acta Médica Portuguesa; Qualis: B1; Fator de impacto: 0,151)

Marlon Francys Vidmar¹, Luciano Oliveira Siqueira², Verônica Bidinotto Brito³, César Antônio de Quadros Martins⁴, Gilnei Lopes Pimentel⁵, Carlos Rafael de Almeida⁶, Luis Henrique Telles da Rosa⁷, Marcelo Faria Silva⁸

¹Fisioterapeuta, Mestrando em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brasil.

²Farmacêutico, Mestre em Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Doutor em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Docente da Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Brasil.

³Fisioterapeuta, Mestre em Bioquímica (UFSM), Doutoranda em Ciências da Saúde pela UFCSPA, Porto Alegre, Brasil.

⁴Médico Ortopedista, Mestre em Ciências do Movimento Humano pela Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Instrutor de Residência Médica em Ortopedia e Trauma do Hospital Ortopédico de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil.

⁵Fisioterapeuta, Mestre em Ciências do Movimento Humano (UDESC), Docente da UPF, Passo Fundo, Brasil.

⁶Fisioterapeuta, Mestre em Envelhecimento Humano (UPF), Docente da UPF, Passo Fundo, Brasil.

⁷Fisioterapeuta, Mestre em Saúde Pública pela Universidad Nacional der Sur (UNS), Doutor em Gerontologia pela Pontífice Universidade Católica (PUC-RS), Docente da UFCSPA, Porto Alegre, Brasil.

⁸Fisioterapeuta, Mestre e Doutor em Ciências do Movimento Humano (UFRGS), Docente da UFCSPA, Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência: Marlon Francys Vidmar, Rua José Bianchini, 77, São Pedro, 99930-000, Estação, RS. E-mail: marlonfrancys@msn.com

Título abreviado: Suplementação com ômega-3 pós-reconstrução do LCA.

Efeitos da suplementação com ômega-3 sobre o estresse oxidativo e o processo inflamatório em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do ligamento cruzado anterior: ensaio clínico randomizado

RESUMO

Introdução: As lesões do ligamento cruzado anterior (LCA) proporcionam a ativação de um processo inflamatório com formação de radicais livres de oxigênio, que quando em excesso podem desencadear dano oxidativo a articulação do joelho e demais estruturas próximas à articulação. **Objetivos:** Avaliar os efeitos da suplementação oral com ômega-3 sobre marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos à reconstrução do LCA. **Metodologia:** Este estudo é ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e uni cego, com amostra de 25 indivíduos submetidos à reconstrução do LCA, separados aleatoriamente em: Grupo ômega-3 (GO), suplementado diariamente com 2g de ômega-3 durante 15 dias, pós-reconstrução do LCA; e Grupo controle (GC), não suplementado. Foi realizada coleta de sangue e de líquido sinovial imediatamente antes do procedimento cirúrgico e 15 dias pós-reconstrução do LCA. As análises bioquímicas avaliaram os níveis de produtos de lipoperoxidação (MDA); atividade da catalase; grupos sulfidrílicos totais e polifenóis e proteína C-Reativa (PCR). **Resultados:** Observou-se diminuição significativa nos níveis de MDA no GO em comparação ao grupo GC ($p < 0,05$), e da mesma forma, que a atividade da enzima antioxidante catalase foi significativamente menor no GO quando comparado ao GC ($p < 0,001$). Também foram observados níveis significativamente elevados de grupos -SH totais no plasma dos indivíduos suplementados quando comparados aos do GC ($p < 0,001$). Além disso, foram observados níveis significativamente maiores de polifenóis ($p < 0,05$) tanto no plasma quanto no líquido sinovial dos indivíduos que receberam ômega-3 no período pós-cirúrgico comparado ao pré-cirúrgico. Entretanto, não foi observado um efeito protetor da administração do ômega-3 sobre a função antiinflamatória ao analisarmos os níveis plasmáticos e sinoviais da PCR. **Conclusão:** Este estudo permitiu verificar um efeito protetor da suplementação dietética com ômega-3 na modulação dos marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos à reconstrução do LCA.

Palavras-chave: Joelho; Ligamento Cruzado Anterior; Estresse Oxidativo; Ensaio Clínico; Suplementos dietéticos; Ácidos Graxos Ômega-3.

ABSTRACT

Background: The anterior cruciate ligament (ACL) injuries provide the activation of an inflammatory process with formation of free radicals of oxygen, which when in excess can cause oxidative damage to the knee joint and other structures surrounding the joint. **Objectives:** To evaluate the effects of oral supplementation with Omega-3 on markers of oxidative stress in individuals submitted to ACL reconstruction. **Methods:** This study is a randomized clinical trial, controlled and unblinded trial, with 25 subjects submitted to ACL reconstruction, randomly assigned in: Omega-3 Group (OG), supplemented daily with 2 g of Omega-3 during 15 days after ACL surgery; and Control Group (CG), not supplemented. Blood and synovial fluid collection was performed immediately before the surgical procedure and 15 days after ACL reconstruction. Biochemical analyses assessed the levels of lipoperoxidation products (MDA); catalase activity; total sulfhydryl groups and polyphenols and C-reactive protein (CRP). **Results:** We verified a significant decrease in the levels of MDA in the OG compared to the CG ($p < 0.05$) and, similarly, that the activity of antioxidant enzyme catalase was significantly lower in the OG when compared to the CG group ($p < 0.001$). Were also evidence significantly higher levels of total plasma -SH groups of supplemented individuals when compared to the CG ($p < 0.001$). In addition, were observed significantly higher levels of polyphenols ($p < 0.05$) in both plasma and synovial fluid of individuals who received Omega-3 in the post-surgical period compared to pre-surgery. However, analyzing plasma and synovial fluid levels of CRP were identified that there were not protective effects of Omega-3 administration on anti-inflammatory function. **Conclusion:** The findings suggest that there is a protective effect of dietary supplementation with Omega-3 in the modulation of oxidative stress markers in individuals submitted to ACL reconstruction.

Keywords: Knee; Anterior Cruciate Ligament; Oxidative Stress; Clinical trial; Dietary Supplements; Fatty Acids, Omega-3.

INTRODUÇÃO

Dentre os componentes que promovem a estabilização do joelho, o ligamento cruzado anterior (LCA) é a principal estrutura de controle do deslocamento anterior do joelho sem carga, permitindo a estabilidade no plano sagital. Entretanto, é também a estrutura mais vulnerável nas lesões, estando envolvido em 50% das lesões ligamentares dessa articulação¹. A prevalência de lesões deste ligamento na população é elevada, principalmente no meio esportivo, cuja incidência é 1/3.000 habitantes, do qual o futebol é a atividade esportiva mais determinante no Brasil².

Nas primeiras 24 horas que se seguem à lesão do LCA ocorre aumento local de agentes oxidantes, devido a invasão e ativação de um infiltrado de neutrófilos, secreção de proteases, bem como geração de espécies reativas de oxigênio (ERO)³. Além disso, estudos demonstram que citocinas pró-inflamatórias e marcadores de estresse oxidativo estão aumentados na circulação sanguínea e no líquido sinovial mesmo após a reconstrução do LCA^{4,5}. O estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a produção de agentes oxidantes, como, por exemplo as ERO e as espécies reativas de nitrogênio, e o sistema de defesa antioxidante do organismo⁶. Sendo responsável por alterações no metabolismo celular que, quando excessivas e não neutralizadas, conduzirão ao agravamento da lesão e ao maior dano das estruturas próximas à lesão³.

Entretanto, o dano oxidativo pode ser minimizado pela ação do sistema de defesa antioxidante endógeno, que pode ser auxiliado pela ação de suplementos antioxidantes exógenos⁷. Nesse sentido, a suplementação com ácido graxo ômega-3 tem recebido destaque por estimular as defesas antioxidantes do organismo. Estudos recentes em modelos experimentais descrevem os efeitos benéficos da suplementação com ácido graxo ômega-3 sobre o alívio dos sinais clínicos e redução da osteoartrose^{8,9}. Estudo *in vitro* também demonstrou efeito positivo do ácido graxo ômega-3 sobre produção de interleucina-6 e fibroblastos no processo de recuperação do ligamento colateral medial¹⁰. Além desses, outros estudos têm demonstrado efeitos benéficos e potencial efeito terapêutico da suplementação com ácido graxo ômega-3 sobre inúmeros processos-doença, como hiperlipidemia, doença hepática alcoólica e trauma cerebral, dentre outros^{11,12,13}.

Contudo, apesar do crescente interesse pelos benefícios da suplementação com ômega-3 e seu potencial efeito terapêutico, até o momento não há estudos descrevendo os efeitos da suplementação oral com ácido graxo ômega-3 sobre marcadores de estresse oxidativo e processo inflamatório em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do LCA. Diante deste contexto, este ensaio clínico randomizado tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação oral com ácido graxo ômega-3 sobre marcadores de estresse oxidativo e processo inflamatório em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do LCA.

MATERIAL e MÉTODOS

Delineamento do estudo

O presente estudo caracteriza-se como ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e uni cego. No estudo foi avaliada a eficácia da suplementação oral com ácido graxo ômega-3 sobre marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos à reconstrução do LCA, recrutados por conveniência através dos registros de atendimento do Grupo de Joelho do Hospital Ortopédico de Passo Fundo. O estudo está de acordo com normas éticas e foi avaliado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, parecer sob o n° 075/05.

Crítérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram: adultos jovens do sexo masculino; com idade acima de 18 anos e abaixo de 40 anos; presença de ruptura total ou parcial do LCA unilateral associada ou não à lesão meniscal e/ou condral nos últimos seis meses.

Já os critérios de exclusão foram: reincidente em lesões ligamentares do joelho acometido; história prévia de lesões músculo-esqueléticas de membros inferiores; doença cardiovascular sistêmica ou periférica; trombose venosa profunda; tromboembolia pulmonar; distúrbios de coagulação; doença arteriocoronária; doença vascular periférica; acidente vascular cerebral; diabetes *mellitus*; câncer; disfunção hepática ou renal; uso de medicação antiinflamatória ou antioxidante; suplementação com Vitamina C ou E; dieta rica em salmão, atum, bacalhau, arenque, cavalinha, sardinha, truta e óleos de peixe; etilista; tabagista.

População e amostra

A população foi composta por indivíduos que foram submetidos à reconstrução do LCA do joelho no período de julho a novembro de 2012 pelo Grupo de Joelho do Hospital Ortopédico de Passo Fundo. Os indivíduos foram contatados para agendar um encontro no Hospital Ortopédico de Passo Fundo, para esclarecimento acerca da pesquisa e anuência em participar da mesma. A todos foi explicado e oferecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida verificaram-se os critérios de elegibilidade.

Após, os indivíduos elegíveis que aceitaram participar livremente do estudo foram listados e alocados aleatoriamente em dois grupos por meio de um sorteio (moeda), Grupo Ômega-3 (GO) (13 indivíduos), e Grupo Controle (GC) (12 indivíduos), totalizando uma amostra de 25 indivíduos. Os investigadores foram cegados durante a alocação dos grupos, tendo em vista que a alocação foi realizada por um indivíduo que não estava envolvido no estudo.

Quanto ao cálculo amostral, por não haver estudos nesse tema, o número foi inicialmente estimado de acordo com o estudo de Baker *et al.*¹⁴ que, através de um ensaio clínico randomizado duplo cego, investigou o efeito da pré-suplementação oral com antioxidantes (vitamina C e E) em indivíduos submetidos a reconstrução de LCA sobre desfechos como resposta inflamatória e disfunção muscular. Entretanto, como o estudo de Baker *et al.*¹⁴ não avaliava os mesmos marcadores, após os resultados preliminares obtidos neste estudo, e baseando-se na avaliação dos níveis de polifenóis, a qual demonstrou a maior variação inter-intragrupo foi realizado o cálculo amostral. Por meio do programa livre WinPepi (Copyright JH Abramson, 2012), estimou-se um valor amostral, com um intervalo de confiança de 95% e Desvio Padrão de $\pm 1,48$ entre o GO e GC, chegou-se a um total de 20 indivíduos, 10 no GO e 10 no GC.

Procedimentos

Procedimento cirúrgico

Para o procedimento cirúrgico, utilizou-se a técnica de reconstrução anatômica do LCA por banda simples com enxerto autólogo dos tendões flexores (músculos semitendíneo e gracilis) quádruplos ipsilateral a lesão. Todas as cirurgias foram realizadas pelos mesmos cirurgiões de joelho, com conhecimento técnico e experiência prática para a realização dos procedimentos.

Suplementação com ômega 3 e grupo controle

O GO foi submetido à suplementação com 2g de ácido graxo ômega-3 (Dauf[®] 1000 mg, com registro no Ministério da Saúde - 6.2106. 0024.001-3) diárias, durante 15 dias. Estes ingeriram 1 cápsula de ômega-3 a cada 12 horas, à partir do dia da reconstrução do LCA. Já o GC não fez uso de suplementação com ácido graxo ômega-3, realizando igualmente a reconstrução de LCA.

Protocolo de intervenção fisioterápica

Os indivíduos dos dois grupos receberam o mesmo protocolo de intervenção fisioterápica nos primeiros 15 dias consecutivos após a cirurgia de reconstrução do LCA, com sessões diárias de 60 minutos. Esse procedimento é realizado normalmente após cirurgias de reconstrução do LCA, onde obtivemos 100% de frequência. O protocolo de intervenção baseou-se em:

- Ganho de amplitude de movimento do joelho: exercícios passivos, ativo-assistidos e ativos de flexão e extensão de joelho; 3 séries de 10 repetições cada; com intervalos de 20 segundos;

- Melhora da flexibilidade muscular: alongamento estático para a musculatura flexora e extensora do joelho; além da musculatura adutora, abduzora, extensora e flexora do quadril; dorsiflexora e plantiflexora do tornozelo; 2 séries de 30 segundos cada; com intervalos de 30 segundos;

- Aumento da força muscular do quadríceps: exercícios de *straight leg raise*, indivíduo posicionado em decúbito dorsal, realiza flexão do quadril (até 45°) com o joelho estendido e o membro contralateral flexionado em apoio ao solo. O exercício foi iniciado sem carga, e, evoluído com peso de 0,5 à 3kg conforme a tolerância de cada indivíduo; 2 séries de 10 repetições cada; com intervalos de 60 segundos;

- Reeducação neuromuscular e proprioceptiva: exercícios em cadeia cinética fechada bipodal evoluindo para unipodal, iniciando no solo e evoluindo para um circuito de dispositivos instáveis (balance, discobol e prancha de freemann); 2 séries de 30 segundos cada; com intervalos de 30 segundos;

- Treino de marcha: exercícios de deslocamento lateral, anterior e posterior entre as barras paralelas; 2 séries de 10 repetições cada; com intervalos de 60 segundos;

Ao término das sessões fez-se uso da crioterapia, por 20 minutos, para alívio da dor e redução do edema. O indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal, com o gelo moído em sacos plásticos colocados sobre a região anterior e posterior do joelho acometido. Além disso, foi aplicada compressão sobre a região por meio de bandagem elástica e elevado o membro inferior com uma cunha (15° de flexão do quadril). Não houve intercorrências nesse período.

Os indivíduos foram orientados a manter a sua alimentação habitual durante o período de intervenção, evitando ingerir alimentos com potencial antioxidante

adicional. Bem como, a não realizar exercícios físicos domiciliares e uso de qualquer medicamento anti-inflamatório e/ou analgésico.

Coleta das amostras

O líquido sinovial (5 mL) foi coletado através de uma punção no joelho, com agulha introduzida na região supra patelar externa sob anestesia. Já a coleta de sangue foi realizada na fossa antecubital, em tubos de coleta a vácuo heparinizados (5 mL). O material foi mantido em gelo, centrifugado por 10 minutos a 5000 rpm, e o plasma e eritrócitos (lavados três vezes com igual volume de solução fisiológica) foram armazenados a temperatura de -80°C para análises posteriores.

As coletas do líquido sinovial e sangue foram realizados em duas situações:

- 1ª – imediatamente antes da cirurgia de reconstrução do LCA;
- 2ª – 15 dias após a reconstrução, durante o retorno para reavaliação.

A prescrição do ácido graxo ômega-3, bem como a coleta do sangue e líquido sinovial foram realizadas pelo mesmo Médico Ortopedista.

Avaliações bioquímicas

Peroxidação lipídica

A determinação da peroxidação lipídica no plasma foi avaliada por meio do ensaio que quantifica espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), como produto final da lipoperoxidação. Em resumo, 300 µL de plasma foram adicionados em 600 µL de ácido tricloroacético 15 % e centrifugados a 10.000 rpm por 10 minutos. A 500 µL do sobrenadante foi adicionado 500 µL de ácido tiobarbitúrico (TBA) a 0,67 %. As amostras foram aquecidas a 100°C durante 20 minutos e as espécies reativas ao TBA foram quantificadas a 535 nm. O 1,1,3,3, tetrametoxipropano foi utilizado para a curva padrão¹⁵. Os resultados foram expressos em nmol/mg de proteína. O mesmo procedimento foi realizado para análise no líquido sinovial.

Enzima Catalase

A atividade da enzima catalase (CAT) foi determinada pela velocidade de consumo do peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 240 nm. Em resumo, em 100 µl de eritrócitos hemolisados (1:1) foi adicionado 1 mL de tampão fosfato de potássio, pH 7.4. Destes, 100 µl foram adicionados ao meio que continha tampão fosfato de

potássio 50 mM pH 7,4 e H₂O₂ 10 mM. A diferença na leitura das absorvâncias a 240 nm, em determinado intervalo de tempo (15 segundos), permite estabelecer a velocidade de redução do H₂O₂, que é proporcional à velocidade da reação enzimática catalisada pela CAT¹⁶. A atividade foi expressa como k/gHb/min.

Grupos sulfidrílicos totais

Para a quantificação dos grupos sulfidrílicos totais (-SH totais) do plasma, a amostra foi diluída na proporção de 1:500 em tampão fosfato de potássio 1M, pH 7,0. Em 2 mL da diluição foi adicionado 20 µL de ácido 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzóico (DTNB) 30 mM, conforme descrito por Ellman¹⁷. A absorvância de uma amostra referência, sem a adição de DTNB, foi descontada do valor obtido, a fim de subtrair a absorvância causada por substâncias interferentes, tais como o grupo heme no plasma. O desenvolvimento de cor se dá pela reação dos grupos tióis com DTNB, e conseqüentemente liberação de TNB, a qual pode ser medida espectrofotometricamente em 412 nm ($\epsilon = 13.600/M.cm$).

Polifenóis

A determinação de polifenóis no plasma foi realizada utilizando o reagente Folin-Ciocalteu segundo Waterman & Amole¹⁸. A solução de Folin 1N foi preparada utilizando o reagente Folin-Ciocalteu (Merck). Em tubo de ensaio foram adicionados 100 µL de plasma e 300 µL de ácido tricloroacético, após foram centrifugados a 10.000 rpm. Em 100 µL do sobrenadante foram adicionados 100 µL da solução Folin e 200 µL de solução saturada de carbonato de sódio, após, o volume foi completado com água deionizada até 1900 µL. A solução reagiu no escuro à temperatura ambiente por 30 minutos e posteriormente foi realizada a leitura em espectrofotômetro semiautomatizado (Biosystems BTS 350) a 750 nm utilizando uma curva padrão de ácido tânico 0,5 mg/mL. Os resultados foram expressos em nmol de polifenóis/mg de proteína. O mesmo procedimento foi realizado para análise no líquido sinovial.

Proteína C Reativa

A determinação da Proteína C Reativa (PCR) no plasma e no líquido sinovial foi obtida pelo método de imunoturbidimetria (Kit Biotécnica). As determinações bioquímicas seguiram as instruções de fabricante e as leituras espectrofotométricas

realizadas em espectrofotômetro semiautomático Biosystems BTS 350. Os resultados foram expressos em mg/L.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi aferida mediante o uso do teste Shapiro-Wilk. Os dados foram expressos em mediana (p25;p75), média (desvio padrão) ou frequência absoluta e relativa. Na análise inferencial intragrupos foi utilizado o teste *U* de Wilcoxon e na intergrupos o teste *U* de Mann-Whitney, por meio do programa SPSS *for Windows* (versão 18.0). As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$, com um poder estatístico de 80%.

RESULTADOS

No presente estudo 30 indivíduos foram avaliados quanto à elegibilidade, no entanto cinco foram excluídos por serem reincidentes em lesões ligamentares do joelho acometido. Dos 25 indivíduos elegíveis, 13 foram alocados e analisados no GO e 12 no GC. Um fluxograma das inclusões, exclusões e o número final dos participantes está ilustrado na Fig. 1.

“Inserir Figura n° 1 aqui”

Na Tabela 1 está expressa a caracterização (dados antropométricos e lado operado) dos grupos estudados.

“Inserir Tabela n° 1 aqui”

A avaliação dos níveis de peroxidação lipídica demonstrou redução significativa no líquido sinovial dos indivíduos de ambos os grupos (GO e GC) pós-cirurgia quando comparados ao período pré-cirúrgico ($p < 0,001$; Figura 2). Por outro lado, na avaliação pós-cirurgia, os indivíduos que receberam suplementação com ácido graxo ômega-3 apresentaram níveis significativamente menores de peroxidação lipídica quando comparados ao grupo controle ($p < 0,05$; Fig. 2).

“Inserir Figura n° 2 aqui”

Avaliando os níveis de polifenóis, observou-se aumento significativo nos níveis tanto no plasma (Fig. 3A) quanto no líquido sinovial (Fig. 3B) dos indivíduos que receberam ácido graxo ômega-3 no período pós-cirúrgico comparado ao pré-cirúrgico ($p < 0,05$). Por outro lado, indivíduos do grupo controle apresentaram tanto no período pré quanto pós-cirúrgico níveis significativamente maiores do que àqueles do grupo intervenção ($p < 0,001$), nas diferentes amostras biológicas.

“Inserir Figura nº 3 aqui”

Outro marcador antioxidante avaliado foi a atividade da enzima CAT, a qual demonstrou atividade eritrocitária significativamente diminuída no período pós-cirúrgico de indivíduos suplementados com ácido graxo ômega-3 quando comparados aos níveis pré-cirúrgicos ($p < 0,03$). Diferença significativa também foi observada no grupo tratado com ômega-3 quando comparado ao controle, no período pós-cirúrgico ($p < 0,001$), como ilustra a Fig. 4.

“Inserir Figura nº 4 aqui”

Além dos marcadores descritos acima, a quantificação dos grupos -SH demonstrou que, em indivíduos não suplementados, no período pós-cirúrgico houve uma diminuição significativa nos níveis de -SH plasmáticos comparados ao período pré-cirurgia ($p < 0,001$). Por outro lado, houve um aumento significativo nos níveis do grupo intervenção no período pós-cirúrgico comparados ao período pré-cirurgia ($p < 0,05$). Além disso, a suplementação com ácido graxo ômega-3 foi capaz de aumentar significativamente os níveis de grupos -SH plasmáticos dos indivíduos suplementados quando comparados aos não suplementados no período pós-cirurgia ($p < 0,001$), como mostra a Fig. 5.

“Inserir Figura nº 5 aqui”

Na avaliação do marcador inflamatório PCR plasmático, os indivíduos suplementados com ômega-3 demonstraram aumento significativo no período pós-cirúrgico comparado ao pré-cirúrgico (Figura 6A, $p < 0,001$). Por sua vez, no líquido sinovial o aumento significativo no período pós-cirúrgico comparado ao pré-cirúrgico

foi observado em ambos os grupos (Figura 6B, $p < 0,001$). Além disso, uma diferença basal no período pré-cirúrgico foi observada entre indivíduos suplementados quando comparados aos controles ($p < 0,001$) nas diferentes amostras biológicas, como mostra a Fig. 6 (A e B).

“Inserir Figura nº 6 aqui”

DISCUSSÃO

No presente estudo foi demonstrado que a ingestão diária de 2g de ácido graxo ômega-3 durante 15 dias, apresenta efeito benéfico sobre a modulação de marcadores de estresse oxidativo de indivíduos submetidos à reconstrução do LCA. Tendo em vista, que se observou redução do estado oxidante celular, representado pelo biomarcador da peroxidação lipídica, e um aumento no estado antioxidante não enzimático (grupos –SH e polifenóis), com redução da necessidade de ação da enzima antioxidante catalase.

Observamos diminuição dos níveis de peroxidação lipídica no período pós-cirúrgico de ambos os grupos comparados ao período pré-cirúrgico. Esse dado era esperado tendo em vista a diminuição do quadro inflamatório responsável pela produção de radicais livres e dano oxidativo tecidual. Entretanto, no período pós-cirúrgico a administração de ômega-3 foi capaz de reduzir significativamente os níveis de MDA dos indivíduos suplementados quando comparados aos controles, demonstrando o efeito protetor do ácido graxo poliinsaturado na redução do estresse oxidativo tecidual. Nesse sentido, este trabalho corrobora com dados da literatura que demonstram efeito protetor da administração do ácido graxo ômega-3 ou dieta rica no ácido graxo sobre a redução dos níveis de lipoperoxidação^{11,19}.

Em relação à atividade enzima antioxidante da CAT, os resultados demonstraram redução significativa na atividade da enzima no pós-operatório do grupo suplementado quando comparada ao grupo controle. A produção excessiva de ERO pode causar dano celular, incluindo a lipoperoxidação, a oxidação de proteínas e DNA²⁰. Dessa forma, a suplementação com ômega-3, ao inibir os metabólitos do ácido araquidônico e prostaglandina E₂, pode levar à a redução das ERO, e possivelmente de H₂O₂ formado em decorrência da sequência de eventos oxidativos. Esse efeito do ômega-3 sobre o estado oxidativo celular justificaria a

menor atividade da enzima catalase nos indivíduos suplementados quando comparados aos controles no período pós-operatório. Entretanto, avaliando o efeito da suplementação sobre uma população de indivíduos saudáveis, Ottestad *et al.*²¹ verificaram que a ingestão de óleo de peixe por 3 e 7 semanas não proporciona alterações significativas na atividade plasmática de enzimas antioxidantes como a catalase, glutathione redutase e glutathione peroxidase.

A suplementação alimentar de ácidos graxos poliinsaturados, como o ômega-3, tem a capacidade de proteger os tecidos de lesões desencadeadas por radicais livres em diversas doenças em que o mecanismo de defesa oxidante/antioxidante está alterado²². Em outras palavras a suplementação dietética com ômega-3 conduz a um aumento na capacidade antioxidante total no plasma²³. Esse efeito foi observado em nosso estudo, pois encontramos níveis elevados de grupos -SH totais no plasma dos indivíduos suplementados quando comparados ao grupo sem suplementação pós-cirurgia. Além disso, a suplementação com ômega-3 representou um aumento significativo dos polifenóis, o que ocorreu tanto no plasma quanto no líquido sinovial no período pós-cirúrgico quando comparado ao pré-cirúrgico. Compostos bioativos tais como os polifenóis, encontrados em diversas fontes alimentares, dentre elas o ácido graxo ômega-3, são capazes de prevenir ou atenuar o dano causado pelo estresse oxidativo. Os polifenóis são os antioxidantes mais abundantes da dieta, e tem demonstrado melhorar o estado de diferentes biomarcadores do estresse oxidativo, neutralizando radicais livres e protegendo as células do dano oxidativo. Nesse estudo, maiores níveis de polifenóis observados no líquido sinovial do pacientes no pós-cirúrgico, podem estar relacionados com menores níveis do biomarcador de estresse oxidativo MDA.

Apesar do ácido graxo ômega-3 demonstrar efeitos antioxidantes, ao analisarmos a concentração dos níveis plasmáticos e sinoviais da PCR, não verificamos um efeito positivo na sua função antiinflamatória. Tendo em vista que o ômega-3 está diretamente ligado à inflamação por ser precursor de uma família de compostos conhecidos como eicosanóides, os quais são responsáveis por mediar e regular o processo inflamatório²⁴. No entanto, outros estudos não encontraram alterações significativas em marcadores inflamatórios quando comparado o nível sérico basal da PCR^{21,25,26}. Já Bowden *et al.*²⁷ verificaram uma diminuição significativa nos valores da PCR plasmática em pacientes com doença renal que fizeram uso de cápsulas de óleo de peixe. Nesse estudo observamos que no plasma

e no líquido sinovial de indivíduos suplementados houve um aumento dos níveis da PCR no período pós-cirúrgico quando comparado ao pré-cirúrgico. Este achado também foi encontrado no grupo controle, demonstrando assim que o procedimento cirúrgico pelo qual os indivíduos são submetidos pode elevar os níveis da PCR, no entanto, abaixo do previsto para indicar um processo inflamatório ($> 5\text{mg/L}$)²⁸.

Evidências epidemiológicas sobre os benefícios do consumo do ácido graxo ômega-3 foram acumuladas ao longo das últimas décadas²⁹. Porém, do nosso conhecimento esse é o primeiro estudo que avaliou o impacto da suplementação dietética com ômega-3 sobre o estresse oxidativo plasmático e do líquido sinovial de indivíduos submetidos à reconstrução do LCA.

De maneira importante, essa capacidade do ácido graxo ômega-3 em modular os marcadores de estresse oxidativo pelo aumento na capacidade antioxidante total, previne danos às demais estruturas articulares, como o menisco e a cartilagem articular, proporcionando assim a manutenção da funcionalidade articular do joelho, com repercussões positivas sobre as atividades de vida diárias e qualidade de vida destes indivíduos.

O presente estudo apresenta limitações que podem gerar discussão. O período de suplementação está abaixo daquele descrito na literatura para a otimização dos efeitos benéficos da suplementação com ômega-3. Os indivíduos foram orientados a manter a sua alimentação habitual durante o período de intervenção, evitando ingerir suplementos antioxidantes adicionais. Entretanto, ainda assim, uma ingestão de alimentos com potencial antioxidante desproporcional entre os grupos pode ter ocorrido. Isso justificaria as diferenças pré-operatórias encontradas nos níveis de polifenóis das amostras coletadas. Porém, mesmo em um curto período de suplementação, com uma amostra pequena, e por tratar-se de um ensaio clínico, alguns resultados demonstram um poder de 80%, o que é satisfatório.

Outros estudos, em processos-doença distintos, encontraram efeitos similares sobre o nível de estresse oxidativo quando indivíduos foram suplementados com ômega-3, corroborando os resultados encontrados. Entretanto, ainda permanece a lacuna da investigação dos efeitos clínicos e sobre marcadores do processo inflamatório nessa mesma população. Desta forma, destacamos a importância de novas pesquisas que elucidem os efeitos da suplementação com ômega-3 sobre outros parâmetros, em longo prazo e no tratamento de diferentes lesões

musculoesqueléticas, que possam desencadear estresse oxidativo e causar lesão tecidual e comprometimento da qualidade de vida do paciente.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo demonstraram efeito benéfico da suplementação dietética com ácido graxo ômega-3 na modulação dos marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos à intervenção fisioterápica pós-reconstrução do LCA, fato que pode prevenir os danos causados pelos radicais livres nas estruturas periarticulares e o agravamento da lesão no joelho acometido.

CONFLITO DE INTERESSES

Sem conflito de interesses a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Camanho GL, Camanho LF, Viegas AC. Reconstrução do ligamento cruzado anterior com tendões dos músculos flexores do joelho fixos com Endobutton. *Rev Bras Ortop.* 2003;38(6):329-36.
2. Hebert S, Xavier R. *Ortopedia e traumatologia: Princípios e prática.* 3 ed., Porto Alegre: Artmed; 2003.
3. Toumi H, Best TM. The inflammatory reponse: friend or enemy for muscle injury? *Br J Sports Med.* 2003;37(4):284-6.
4. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE, Atay OA, Doral MN, Salman MA, et al. Effect of low-dose N-acetyl-cysteine infusion on tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(6):847–51.
5. Zysk SP, Fraunberger P, Veihermann A, Dorger M, Kalteis T, Maier M, et al. Tunnel enlargement and changes in synovial fluid cytokine profile following anterior

cruciate ligament reconstruction with petallar tendon and hamstring tendon autografts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2004;12(2):98-103.

6. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radical in Biology and Medicine.* 2^o ed. London: Claredon Press; 1989.

7. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova.* 2006; 29(1):113-23.

8. Vandeweerd JM, Coisnon C, Cleqq P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F, et al. Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J Vet Intern Med.* 2012;26(3):448-56.

9. Knott L, Avery NC, Hollander AP, Tarlton JF. Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(9):1150-57.

10. Hankenson KD, Watkins BA, Schoenlein IA, Allen KGD, Turek JJ. Omega-3 Fatty Acids Enhance Ligament Fibroblast Collagen Formation in Association with Changes in Interleukin-6 Production. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;223(1):88–95.

11. Liu M, Wallin R, Saldeen T. Effect of bread containing stable fish oil on plasma phospholipid fatty acids, triglycerides, HDL-cholesterol, and malondialdehyde in subjects with hyperlipidemia. *Nutrition Research.* 2001;21(11):1403-10.

12. Shapiro H, Tehilla M, Attal-Singer J, Bruck R, Luzzatti R, Singer P. The therapeutic potential of long-chain omega-3 fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2011;30(1):6-19.

13. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H. *Oxidative stress.* London: Academic Press; 1985.

14. Barker T, Leonard SW, Trawick RH, Martins TB, Kjeldsberg CR, Hill HR, et al. Modulation of inflammation by vitamin E and C supplementation prior to anterior cruciate ligament surgery. *Free Radic Biol Med* 2009;46(5):599–606.

15. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95(2):351-8.

16. Aebi H. Catalase in vitro. *Meth Enzymol.* 1984;105:121-6.

17. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82(1):70-7.

18. Waterman P, Amole S. *Analysis of phenolic plant metabolites.* London: Blackwell Scientific Publ;1994.

19. Kenar L, Karayilanoglu T, Aydin A, Serdar M, Kose S, Erbil MK. Protective effects of diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids and calcium against colorectal tumor formation. *Dig Dis Sci.* 2008;53(8):2177-82.

20. Hermes-Lima M. Oxygen in biology and biochemistry: Role of free radicals. In: Storey KB. *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*. Hoboken: John Wiley and Sons; 2004.
21. Ottestad I, Vogt G, Retterstol K, Myhrstad MC, Haugen JE, Nilsson A, et al. Oxidised fish oil does not influence established markers of oxidative stress in healthy human subjects: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012;108(2):315-26.
22. Iraz M, Erdogan H, Ozyurt B, Ozugurlu F, Ozgocmen S, Fadillioglu E. Brief communication: omega-3 essential fatty acid supplementation and erythrocyte oxidant/antioxidant status in rats. *Ann Clin Lab Sci*. 2005;35(2):169-73.
23. Erdogan H, Fadillioglu E, Ozgocmen S, Sogut S, Ozyurt B, Akyol O, et al. Effect of fish oil supplementation on plasma oxidant/antioxidante status in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;71(3):149–52.
24. Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(5):382-7.
25. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):19-30.
26. Pooya SH, Jalali MD, Jazayery AD, Saedisomeolia A, Eshraghian MR, Toorang F. The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(5):326-31.
27. Bowden RG, Wilson RL, Deike E, Gentile M. Fish oil supplementation lowers C-reactive protein levels independente of triglyceride reduction in patients with end-stage renal disease. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(4):508–12.
28. Farias TDJ, Canto LM, Medeiros MD, Sereia AFR, Back LKFC, Mello FM, et al. Ausência de associação entre os polimorfismos do gene interleucina-18 e artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(2):199-205.
29. Katan MB. Fish and heart disease. *N Engl J Med*. 1995;332(15):1024-5.

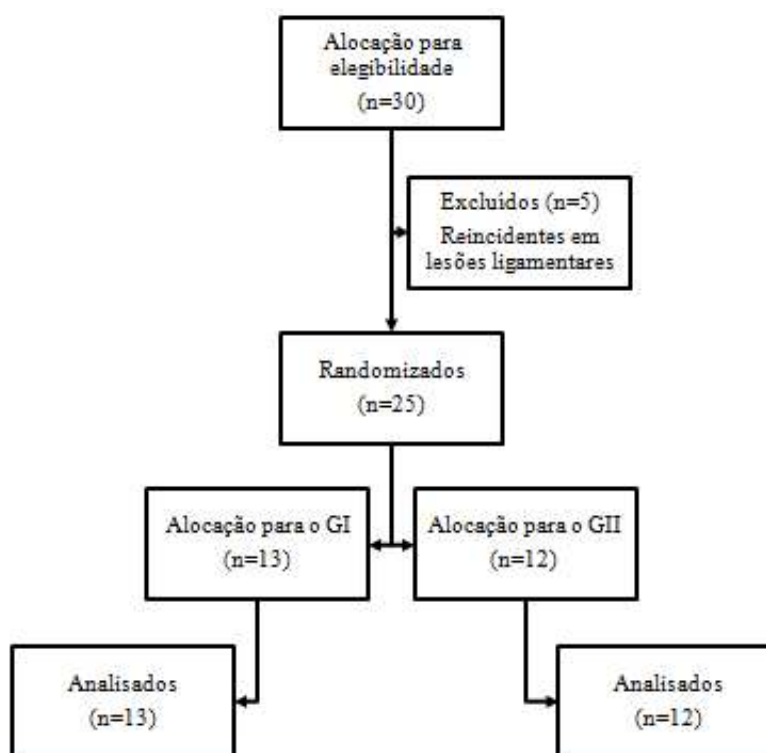
TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra separada por grupos.

Grupo	Dados Antropométricos ^a			Lado Operado ^b	
	Idade (anos)	Massa Corporal (Kg)	Estatura (cm)	LD	LND
GO	25,7±	75,7±	173,2±	8	5
	5,6	12,9	5,3	(61,5%)	(38,5%)
GC	28,1±	80,1±	175,8±	9	3
	6,1	16,2	5,9	(75,0%)	(25,0%)

LD=lado dominante, LND=lado não dominante, GO=grupo ômega-3, GC=grupo controle. ^aValores expressos em média±desvio padrão. ^bValores expressos em frequência absoluta e relativa.

FIGURAS

**Figura 1** - Fluxograma do processo de recrutamento e alocação dos participantes.

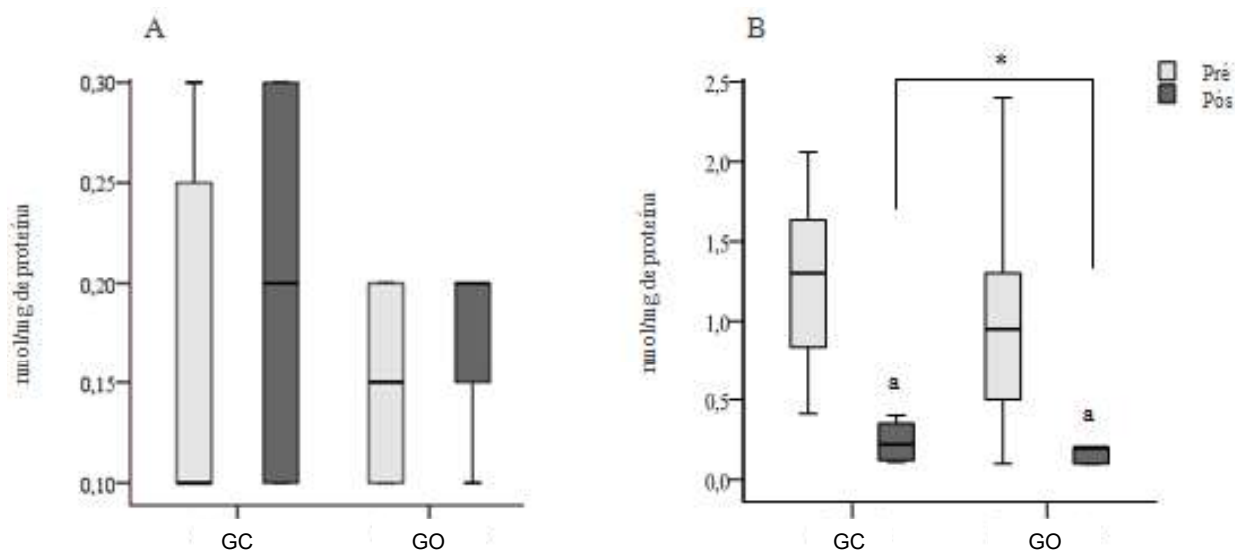


Figura 2 - Níveis plasmáticos e sinoviais de peroxidação lipídica.

Legenda: Níveis de MDA expressos como mediana (p25;p75). ^aDiferença significativa na comparação intra-grupos ($p \leq 0,05$). *Diferença significativa na comparação intergrupos pós-cirurgia ($p \leq 0,05$). A=Plasma; B=Líquido sinovial; Pré=pré-cirurgia; Pós=pós-cirurgia; GC=grupo controle; GO=grupo Ômega-3.

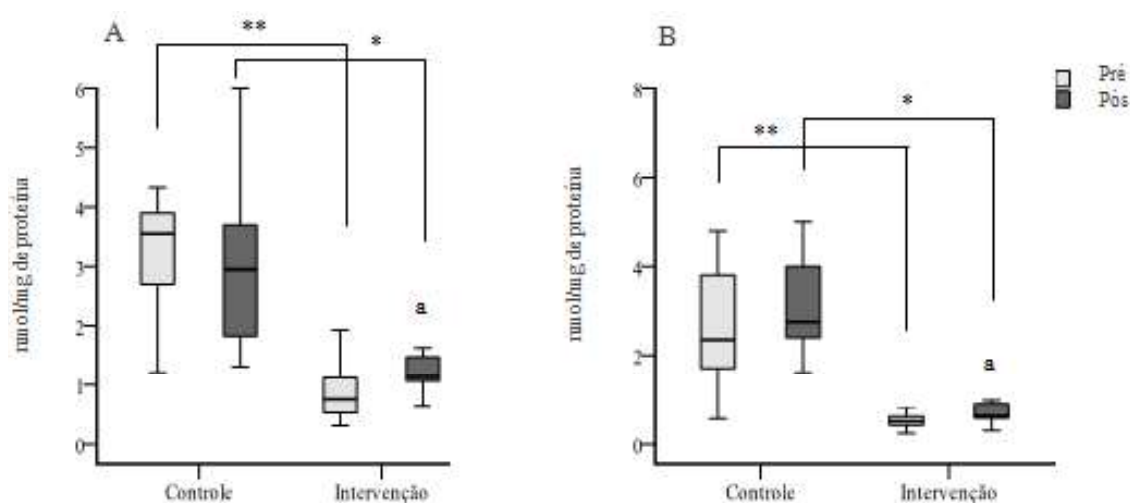


Figura 3 - Níveis plasmáticos e sinoviais de polifenóis.

Legenda: Níveis de polifenóis expressos como mediana (p25;p75). ^aDiferença significativa em comparação intra-grupo ($p \leq 0,05$). **Diferença significativa na comparação intergrupos pré-cirurgia ($p \leq 0,05$). *Diferença significativa na comparação intergrupos pós-cirurgia ($p \leq 0,05$). A=Plasma; B=Líquido sinovial; Pré=pré-cirurgia; Pós=pós-cirurgia; GC=grupo controle; GO=grupo Ômega-3.

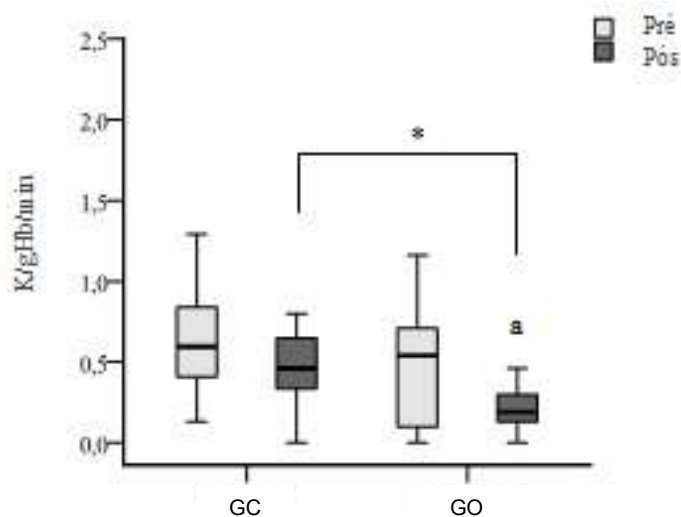


Figura 4 – Atividade eritrocitária da enzima antioxidante catalase.

Legenda: Atividade da Catalase expressa como mediana (p25;p75). ^aDiferença significativa na comparação intra-grupos ($p \leq 0,05$). *Diferença significativa na comparação intergrupos pós-cirurgia ($p \leq 0,05$). Pré=pré-cirurgia; Pós=pós-cirurgia; GC=grupo controle; GO=grupo Ômega-3.

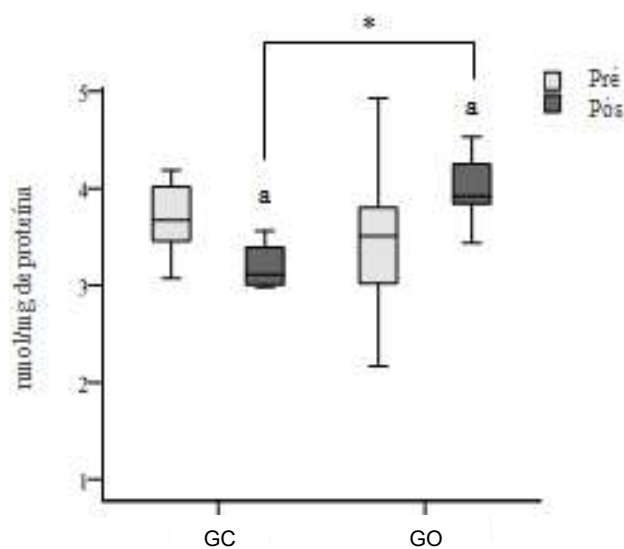


Figura 5 – Níveis plasmáticos de grupos- SH.

Legenda: Níveis de grupos-SH plasmáticos expressos como mediana (p25;p75). ^aDiferença significativa na comparação intra-grupos ($p \leq 0,05$). *Diferença significativa na comparação intergrupos pós-cirurgia ($p \leq 0,05$). Pré=pré-cirurgia; Pós=pós-cirurgia; GC=grupo controle; GO=grupo Ômega-3.

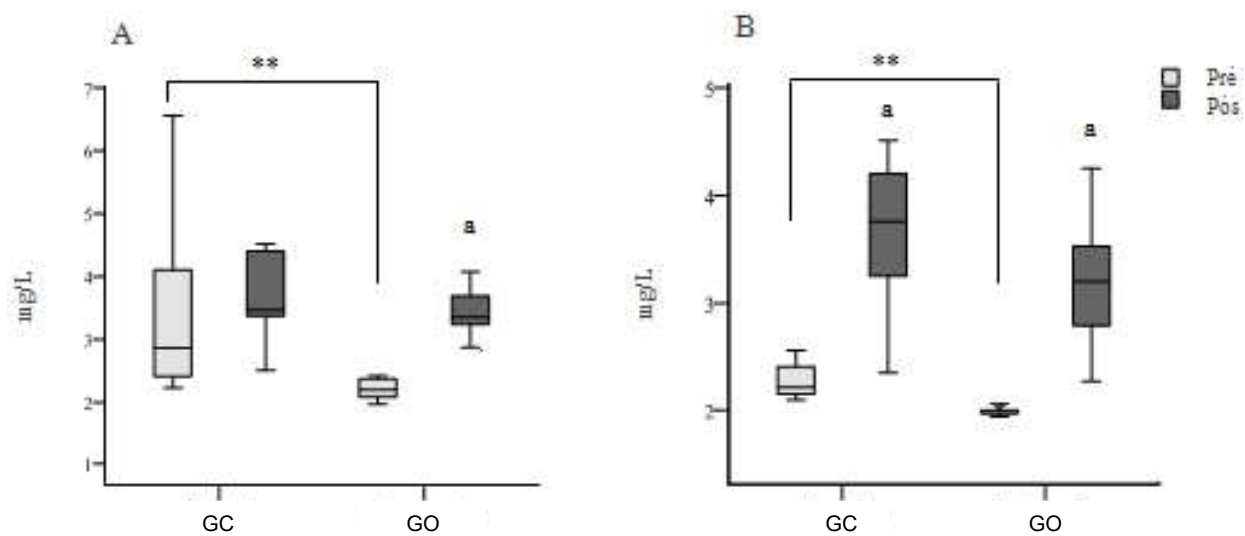


Figura 6 - Níveis plasmáticos e sinoviais da PCR.

Legenda: Níveis da PCR expressos como mediana (p25;p75). ^aDiferença significativa na comparação intra-grupos ($p \leq 0,05$). ^{**}Diferença significativa na comparação intergrupos pré-cirurgia ($p \leq 0,05$). A=Plasma; B=Líquido sinovial; Pré=pré-cirurgia; Pós=pós-cirurgia; GC=grupo controle; GO=grupo Ômega-3.

5 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados deste estudo demonstraram um efeito benéfico da suplementação dietética com ômega-3 na modulação dos marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos à reconstrução do LCA, fato que pode prevenir os danos causados pelos radicais livres nas estruturas periarticulares e o agravamento da lesão no joelho acometido.

ANEXOS

ANEXO A

Normas de formatação do periódico *Acta Médica Portuguesa*

Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial Acta Médica Portuguesa
Acta Med Port 2013, 26 de Fevereiro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

Promover a qualidade científica.
Promover o conhecimento e actualidade científica.
Independência e imparcialidade editorial.
Ética e respeito pela dignidade humana.
Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.
Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa".

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é aproximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via “Submissões Online” <http://www.atamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* ‘Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)’.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do “International Committee of Medical Journal Editors” (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se

encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe. Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO *FAST-TRACK*

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando

claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objetivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa
<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos. Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:**Editoriais:**

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRIS MA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo

de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter

mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: AI, BMP, EMF, EPS, JPG, PDF, PSD e TIFF, com 300 dpis de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1...aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶, ¶¶¶, ¶¶¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, AI, BMP, EMF, EPS, PDF e PSD com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

- **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP, PDF E PSD com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

- **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de

consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: Mc-Graw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. Biostatistics: a methodology for the health sciences [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection.

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRAÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

ANEXO B
Parecer do CEP



COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
UFCSPA

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o nº 075/05 em 23/07/04, analisou o Projeto:

Projeto: 12-993

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

MARCELO FARIA SILVA

LUIS HENRIQUE TELLES DA ROSA

MARLON FRANCYS VIDMAR

Título: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA-3 SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO DE INDIVÍDUOS SUBMETIDOS À RECONSTRUÇÃO DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Esse projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos conforme as Resoluções 196/09 e demais Resoluções complementares. Toda e qualquer alteração do projeto, assim como eventos adversos graves, deverão ser comunicados a este CEP. Os TCLE, quando necessários, somente poderão ser utilizados após prévia e explícita aprovação (carimbo) de sua redação por este CEP".

Porto Alegre, 18 de julho de 2012.

José Geraldo Vernet Taborda
Coordenador do CEP/UFCSPA