

Universidade Federal De Mato Grosso Do Sul
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição
Curso De Nutrição

Maynara Aranda Martins

ÓLEO DE KRILL E NUTRIÇÃO: UMA REVISÃO

CAMPO GRANDE/2023

Maynara Aranda Martins

ÓLEO DE KRILL E NUTRIÇÃO: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Nutrição da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Rita de Cássia Avellaneda Guimarães

CAMPO GRANDE/2023

Óleo de krill e nutrição: uma revisão

Krill oil and nutrition: a review

Resumo

Objetivo: trazer evidência ao crustáceo krill através da realização de revisão bibliográfica acerca das características de seu óleo e seus potenciais benefícios. **Método:** Se trata de um artigo de revisão de literatura, com coleta de dados de documentos realizada por meio de busca exploratória. Foram utilizadas as plataformas de artigos: *Pubmed, Google Scholar, Scielo* e periódicos capes. Os trabalhos selecionados foram escritos na língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2007 e 2022. Após critérios de exclusão e inclusão, resultou-se em 19 artigos aplicados na análise. **Resultados:** O óleo de krill (OK), devido a sua potente composição, possui efeitos com evidências científicas, tanto em animais quanto em humanos, na regulação de inflamações, nas reduções de níveis de PCR (proteína C Reativa), de colesterol total, triglicerídeos séricos, colesterol LDL e glicose, além do aumento de colesterol HDL, auxílio na melhora de sintomas artríticos e na esteatose hepática. **Conclusão:** Esses resultados sugerem que o OK é eficaz e possui ações anti-inflamatória, antioxidante, cardioprotetora, anti-hiperlipidêmico, anti-hiperglicêmico, reduzindo o risco de doença cardiovascular. O OK possui ácidos graxos 8-HEPEs e maior concentração de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, contribuindo positivamente no controle de dislipidemias, metabolismo lipídico, inflamações (reduzindo a morte celular) e esteatose hepática. As crescentes publicações de artigos envolvendo o OK, trazem ampliação para a área de suplementação de ômega-3, destacando opções alternativas, além da mais conhecida (óleo de peixe), trazendo benefícios ainda maiores e mais abrangentes à saúde.

Palavras-chave: Óleo de Krill. Ácidos Graxos. Ômega-3. Nutrição. Benefícios à saúde.

Abstract

Objective: to bring evidence to the krill crustacean by conducting a literature review on the characteristics of its oil and its potential benefits. **Method:** This is a literature review article, with data collection from documents carried out through exploratory search. Article platforms were used: *Pubmed, Google Scholar, Scielo* and capes journals. The selected works were written in Portuguese and English, published between 2007 and 2022. After inclusion and exclusion criteria, 19 articles were applied in the analysis. **Results:** Krill oil (OK), due to its potent composition, has effects with scientific evidence, both in animals and in humans, in the regulation of inflammation, in the reduction of levels of CRP (C-Reactive Protein), of total cholesterol, serum triglycerides, LDL cholesterol and glucose, in addition to the increase in HDL cholesterol, aid in the improvement of arthritic symptoms and hepatic steatosis. **Conclusion:** These results suggest that OK is effective and has anti-inflammatory, antioxidant, cardioprotective, anti-hyperlipidemic, anti-hyperglycemic actions, reducing the risk of cardiovascular disease. OK has 8-HEPEs fatty acids and a higher concentration of omega-3 polyunsaturated fatty acids, contributing positively to the control of dyslipidemia, lipid metabolism, inflammation (reducing cell death) and hepatic steatosis. The increasing publications of articles involving OK, bring expansion to the area of omega-3 supplementation, highlighting alternative options, in addition to the best known (fish oil), bringing even greater and more comprehensive benefits to health.

Keywords: Krill oil. Fatty acids. Omega 3. Nutrition. Health benefits.

1 INTRODUÇÃO

O Oceano Pacífico é o maior do planeta com volume de 714,41 km³ e uma profundidade média de 8.184 metros, possuindo localização mais próxima do continente americano. No que tange a temperatura anual média dos oceanos, ela sofre alteração para os oceanos Índico, Atlântico e Pacífico, em que as temperaturas das águas superficiais alteram cerca de 20 °C a 22 °C, tendo uma queda para aproximadamente 5 °C em uma profundidade de 1.000 m¹.

Tendo em vista a riqueza da fauna marinha dos oceanos, pode-se ressaltar o krill (*Euphausiacea* na nomenclatura científica), termo que se atribui a um pequeno agrupamento de crustáceos compreendendo mais de 80 espécies viventes nos oceanos de todo o mundo, pertencente ao mesmo filo (Arthropoda) do crustáceo camarão. O Krill do Pacífico (*Euphausia pacifica*) além de ser a espécie mais comum no Oceano Pacífico Norte (encontrado também no Mar do Japão e no Mar de Bering) é um dos poucos crustáceos da família *Euphausiacea* colhida de forma comercial, e é composto principalmente por lipídios, mais especificamente, por ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), fosfolipídios e pelo antioxidante astaxantina².

O krill é um animal de extrema importância na cadeia alimentar dos oceanos, devido a sua composição, a nível de macronutrientes, ser de proteína (11,9-15,4%), lipídios (0,5-3,6%), carboidratos (2%) e água (77,9-83,1%). Ele desempenha função de alimento para os demais animais do ambiente marinho, como peixes, baleias, lulas, pinguins e outras aves voadoras, por exemplo. Presume-se que no período de 12 meses, aproximadamente 250 milhões de toneladas de krill são ingeridos por esses animais marinhos, e a existência da maioria deles é de alguma forma dependente diretamente ou indiretamente do krill^{3, 4,5}.

Relacionada à alimentação do Krill, ela pode ser caracterizada como espontaneamente diversificada, desde os menores seres marinhos como os fitoplânctons, diatomáceas e flagelados, até mesmo de neve marinha e de canibalismo em situações severas de inverno com temperaturas muito baixas. Porém, ele se transforma em herbívoro durante o período de verão, tornando-se mais onívoro no período de outono permanecendo até a primavera. Essa versatilidade alimentar pode ser explicada através das mudanças climáticas, pois os níveis tróficos inferiores ao Krill mudam conforme há alterações relacionadas ao clima nos oceanos, isso demonstra a capacidade adaptativa de sobrevivência do Krill^{4,6}.

No que diz respeito ao perfil lipídico do krill, pode-se destacar os triglicerídeos, que estão presentes tanto no óleo de krill (OK) quanto no óleo de peixe (OP), e possuem em sua estrutura os ácidos graxos (AG). Tais elementos são conceituados como um agrupamento de átomos de carbono

ligados uns aos outros através de ligações simples ou duplas juntamente com um grupo carboxil e uma cadeia de hidrocarbonetos (denominada de grupo metil), sendo categorizados em saturados, os quais são definidos por possuírem apenas ligações simples entre seus carbonos, e em insaturados, possuindo pelo menos uma ligação dupla entre os carbonos^{2,7}.

Na classificação dos ácidos graxos insaturados, existe ainda um tipo de AG poli-insaturado, existente no OP e OK, que possui mais de uma ligação dupla em sua constituição, sendo definido como essencial ao funcionamento do corpo humano (ou seja, não produzidos em nosso organismo e necessários para desempenhar uma série de funções). Sendo um deles denominado de ácido alfa-linolênico (ALA), o qual faz parte da classe ômega-3, em que possui origem vegetal predominantemente, e uma de suas fontes principais são animais marinhos (principalmente os fitoplânctons, os quais são a base alimentar do krill). Os ômegas 3 e 6 são identificados pela presença de ligações duplas em suas cadeias carbônicas, em que a posição da primeira ligação dupla a partir do carbono metílico (carbono que se liga ao grupo metil, ou seja, 1 carbono e 3 hidrogênios) define a numeração dos ômegas dos AG^{2,7,8}.

Na classificação de ômega-3, o ALA, possui uma estrutura com 18 carbonos juntamente com três ligações duplas entre seus carbonos (18:3), sendo responsável por sintetizar 2 ácidos graxos, o eicosapentaenoico (EPA 20:5) que possui 20 átomos de carbono e 5 ligações duplas e o docosahexaenoico (DHA 22:6) possuindo 22 átomos de carbono e 6 ligações duplas. Essa síntese ocorre através de reações de dessaturações (aumentando as ligações duplas, ou seja, tornando-os mais insaturados) e alongações (alongamento de cadeia carbônica). O ALA sofre uma dessaturação e se transforma em ácido octadecatetraenoico (18:4), em seguida, passar por uma alongação, formando o ácido eicosatetraenoico (20:4), depois, por mais uma dessaturação, criando o EPA (20:5), após isso, sofre outra alongação, gerando o ácido docosapentaenoico (22:5), e por fim, uma dessaturação, sintetizando o DHA (22:6)^{7,9,10}.

Porém, para se obter EPA e DHA apenas pelo processo natural do corpo através da ingestão de ALA, os benefícios desses ácidos graxos não acontecem de maneira eficiente, pois os produtos obtidos dessa reação de síntese, são produzidos em pequenas quantidades no organismo humano. Entretanto, EPA e DHA estão disponíveis com valor superior nos animais marinhos e especialmente em localizações de temperaturas mais frias, como é o caso do crustáceo Krill, sendo interessante a suplementação de seu óleo para que já seja ingerido os AG prontos para serem absorvidos na quantidade ideal^{7,9,10}.

O óleo de Krill (OK) é abundante em ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 na forma fosfolipídica, incluindo os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA), sendo

reconhecido pela *American Food and Drug Administration* (FDA) como fonte alimentar não convencional segura para ômega-3 PUFA. Possui, de forma secundária, quantidades consideráveis de componentes bioativos (moléculas orgânicas que apresentam benefícios ao corpo humano), como a astaxantina (antioxidante carotenoide), esteróis, vitamina A, tocoferóis, flavonoides, minerais e colina na forma de fosfatidocolina. O que o torna um diferencial no âmbito comercial, pois os óleos comestíveis mais comuns possuem, em sua maior parte, os triglicerídeos (que variam em mais de 95% do total de compostos)^{5, 11}.

Relativo aos efeitos do OK, pode-se citar o efeito sobre o coração, cérebro e cognição, retina, saúde da mulher e gestação, inflamação e células cancerígenas. Ele possui ação cardioprotetora, neuroprotetora e anti-inflamatória, conseqüentemente reduz o risco cardiovascular e a inflamação crônica, atua na redução de proteína C-reativa (proteína que é utilizada como marcador para inflamação sistêmica), além de reduzir o colesterol e a glicose no sangue^{5,11,12}. Com isso, o presente artigo tem como objetivo trazer evidência e notoriedade acerca da existência do crustáceo krill e seus benefícios que, infelizmente, ainda são pouco conhecidos e utilizados por grande parte da população brasileira.



Figura 1: Krill Antártico (Fonte: Google Imagens)



Figura 2: *Euphausiacea superba* (Fonte: Google Imagens)

2 MÉTODO

No que tange a metodologia, é um artigo de revisão de literatura, com coleta de dados de documentos realizada por meio de busca exploratória, cujas buscas foram baseadas nas plataformas de artigos: Pubmed, Google Scholar, Scielo e periódicos Capes. Foram selecionados trabalhos escritos na língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2007 e 2022, ou seja, em um período de 15 anos, tendo como descritores os termos: krill, óleo de krill, *krill oil*, *krill oil and fish oil* e óleo de krill *and* nutrição, krill e ácidos graxos, *krill oil and composition* e *krill oil and triglyceride reduction*.

Ao final da pesquisa, totalizaram-se, em média, 1.500 artigos, considerando-se os critérios de exclusão: artigos repetidos, fora do tema e do contexto de saúde (como *krill herd*, *krill herd algorithm*, dinâmica populacional, ecossistema, comportamentos reprodutivos, migratórios e genética do krill, características relacionadas ao meio ambiente e oceanos, entre outros), sem relevância ao tema (efeitos ao comportamento, cognição, notas escolares de adolescentes, envelhecimento, locomoção e sistema neuronal por exemplo), fora do período de publicação entre os anos de 2007 e 2022. Os critérios de inclusão foram: artigos de relevância ao tema, estudos apenas em humanos, camundongos e ratos, estudos relacionados à composição do óleo de krill, óleo de peixe, inflamação, triglicérides e colesterol. Após ser aplicada a triagem com a métrica de exclusão e inclusão, restaram-se 19 artigos aplicados na análise.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O OK vem ganhando grande destaque pelo fato de conter excelente quantidade de ácidos graxos poli-insaturados essenciais de EPA e DHA na forma fosfolipídica, em torno de 31,13% e 14,87% respectivamente, os quais também estão presentes no OP, porém na forma de triglicérides em menores quantidades, 3,17% e 1,5% respectivamente, que ao contrário dos ácidos graxos saturados, diminuem o risco de doenças cardiovasculares^{12,13}.

Alguns estudos caracterizam o OK como potencial fonte de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 com maior número de benefícios que os PUFAs provenientes do OP, visto que o OK possui ácidos graxos (AG) ômega-3 na forma fosfolipídica, antioxidante astaxantina, esteróis, tocoferóis, flavonoides, vitamina A, minerais (cálcio, fósforo, magnésio e flúor) e colina na forma de fosfatidilcolina que não estão presentes no OP, caracterizando-o em um substituto seguro, reconhecido pela FDA^{2, 5,11,12,13,14}.

No estudo de Sultana *et al* (2021)¹⁵, a estabilidade do OK foi analisada por ter a característica de ser bastante instável em decorrência à oxidação dos ácidos graxos poli-insaturados, assim como todos os óleos que apresentam elevadas quantidades de ácidos graxos poli-insaturados. Uma das estratégias existentes para diminuir essa instabilidade é emulsificar e encapsular o OK, porque o processo de encapsulamento faz com que seja evitada a oxidação dos PUFAs e prolongue a vida útil do mesmo. Nesse estudo, o OK, o qual passou pelo procedimento de emulsificação, foi encapsulado com a adição de maltodextrina e Quillaja saponina (suplemento natural de extratos vegetais com potencialidade para ser incluída na alimentação de peixes) como um agente emulsionante. Quando se realiza a encapsulação, ocorrem retenções de componentes, e no caso do OK, foi retido o ácido

eicosapentaenoico e, também, ácido docosahexaenoico nos pós secos após a secagem por pulverização, em que as retenções nos produtos secos de EPA resultou em 99% e o DHA resultou em 100%¹⁵.

Uma forma de obter esses ácidos graxos (EPA e DHA), é através da dieta por meio do ácido Alfa-linolênico, o qual é um importante componente da membrana celular que se transforma em EPA com eficiência de 8% e, posteriormente, gera o DHA com eficácia de 0,5% em média, demonstrando que os humanos possuem capacidade limitada de formação de EPA e DHA de forma natural, então, outra forma de obtê-los é através da suplementação, seja com óleo de peixe ou óleo de Krill^{13,16}.

3.1 Óleo de peixe *versus* óleo de Krill

Devido ao grande número informações sobre os diversos benefícios à saúde humana, ocasionou uma elevação na busca por produtos que possuam ácidos graxos poli-insaturados do tipo ômega-3. Hodiernamente, a principal fonte de PUFAs ômega-3 é o OP, todavia, ele acaba sendo um recurso restrito a algumas parcelas da população mundial, seja por insciência ou por falta de recursos, com isso, fontes substitutas de PUFAs n-3 são de extrema importância. Relativo ao conjunto de PUFAs ômega-3 e biomassa, o OK se classifica como um dos recursos mais apropriados e pertinentes de AG ômega-3, pois o óleo desse crustáceo possui substâncias que não se encontram no óleo de peixes marinhos^{2,17}.

Pode-se citar, por exemplo, o ômega-3 na forma fosfolipídica (ou seja, a molécula de ômega-3 é composta por fosfolipídios (sua estrutura possui glicerol, ácidos graxos, uma molécula nitrogenada e ácido fosfórico) e não por triglicerídeos (formados por longas cadeias de carbono com três grupos ésteres) como é na composição do óleo de peixe) e o antioxidante chamado astaxantina, em decorrência dessa forma fosfolipídica do mesmo, é absorvido de forma acelerada quando comparada a forma de triglicerídeos, pois a membrana das células humanas é composta por uma bicamada fosfolipídica, ou seja, por serem componentes da membrana celular, os fosfolipídios possuem maior facilidade e capacidade de absorção, tornando-os mais biodisponíveis^{2,17}.

O OK age também no índice de ômega-3, o qual é descrito como a porcentagem do teor total de ácidos graxos, ou seja, a soma de EPA e DHA encontradas nas membranas das hemácias (células sanguíneas) dos indivíduos, o OK faz com que haja a elevação do índice ômega-3 de até 2 vezes mais em comparação com o OP. Ramprasath *et al* (2013)¹⁷ fizeram um estudo comparando os efeitos da suplementação com óleo de peixe e óleo de krill juntamente com um grupo placebo com óleo de

milho, em que foram ingeridas 6 cápsulas ao dia de 500 mg cada dos respectivos óleos em questão, fornecendo, então, 600 mg de ômega-3 por dia para os participantes. Sendo que as cápsulas de OK eram as únicas que forneciam 1800 mcg de astaxantina além dos demais ácidos graxos já citados¹⁷. A tabela 1 mostra a composição de ácidos graxos do OK em alguns estudos citados abaixo.

Tabela 1 – Composição lipídica do óleo de Krill

Ácido graxo (% de ácidos graxos)	Krill (Tou <i>et al.</i>, 2007)	Óleo de Krill (Ramprasath <i>et al.</i>, 2013)	Óleo de Krill (Berge <i>et al.</i>, 2014)	Óleo de Krill (composição típica) (Xie <i>et al.</i>, 2019)
Ácido Eicosapentaenoico (EPA) (C20:5n3)	17,40	16,44	13,10	14,3– 28,00
Ácido Docosahexaenoico (DHA) (C22:6n3)	12,40	9,48	6,50	7,1– 15,70
Ácido Alfa-Linolênico (ALA) (C18:3n3)	1,10	0,93	SD	0,1– 4,70
Ácido Palmítico (C16:0)	18,80	22,11	13,40	17,0– 24,60
Ácido Mirístico (C14:0)	4,90	11,82	SD	5,0– 13,00
Ácido Palmitoleico (C16:1)	4,90	6,09	SD	SD
Ácido Oleico (C18:1n9)	16,40	13,28	5,90	6,1– 14,50
Ácido Vacênico (C18:1n7)	SD	7,56	SD	4,7– 8,10
Ácido Linoleico (C18:2n6)	3,30	2,06	1,20	0,0– 3,00

Ácido Moróctico (C18:4n3)	SD	2,70	2,20	1,0– 8,10
Ácido Araquidônico (C20:4n6)	0,50	0,40	SD	SD
Ácido Erúctico (C22:1n9)	SD	0,56	SD	0,0– 1,50
Ácido Docosapentaenoico (C22:5n3)	SD	0,38	SD	0,0– 0,07
Total ômega-3 PUFA	30,9	30,18	24,50	22,5– 56,57
Total ômega-6 PUFA	3,8	2,86	1,80	0,0– 3,00
Total ômega-9	16,4	15,07	5,90	6,0– 16,00
Total de Ácidos Graxos Poli-insaturados	34,7	33,47	26,30	22,5– 59,57
Ácidos Graxos Monoinsaturados totais	24,2	28,46	SD	SD
Ácidos Graxos Saturados totais	26,1	38,07	21,90	22,0– 37,60

Legenda da tabela 1: SD= sem dados.

Como resultados da pesquisa de Ramprasath *et al* (2013)¹⁷, obteve-se que a ingestão das cápsulas de OK aumentou, de modo significativo, as concentrações de EPA no plasma e nas hemácias dos indivíduos, juntamente com os níveis totais de ômega-3 (PUFA), concomitantemente, diminuiu a relação ômega-6 e ômega-3 em comparação com o OP e o óleo de milho. No entanto, assim como o OP, o OK elevou de forma leve, mas que deve ser considerada, os níveis de colesterol total e de LDL (lipoproteína de baixa densidade), em que não foi observada alteração na relação de colesterol total e HDL. Concluindo-se que de maneira geral, a suplementação de OK foi bem tolerada, podendo ser mais eficaz em aumentar o ácido graxo poli-insaturado ômega-3 e o índice ômega-3 do que o OP, sem indicativos de efeitos adversos^{2,17}.

Segundo Yamada *et al* (2017)², o OK pode ser caracterizado como um potencial substituto do OP, sendo um suplemento seguro de ômega-3, pois além de conter, de maneira geral, a mesma composição lipídica que o OP, o OK possui substâncias que não são encontradas no OP, como a astaxantina e a forma fosfolipídica do ômega-3. Ou seja, em comparação com o OP e no que diz respeito a benefícios à saúde, o OK se encontra disponível como óleo alimentar valioso e um equivalente suplemento para os seres humanos do ponto de vista nutricional, funcional e de prevenção de patologias, como é o caso da doença cardiovascular². Na tabela 2 abaixo, pode ser observado com mais detalhamento o teor de ácidos graxos livres nas espécies de Krill: *E. pacifica* e *E. superba* em micrograma por grama ($\mu\text{g/g}$), que demonstra sua potencial composição lipídica.

Tabela 2 – Composição lipídica do Krill por espécie (adaptado de Yamada *et al.*, 2017)

Espécies	Data de coleta	Ácido Palmítico	Ácido Palmitoleico	Ácido Oleico	Ácido Alfa-linolenico	Ácido Araquidônico	EPA	DHA
<i>E. pacifica</i>	20/03/2016	18,2	2,4	9,9	1,8	2,4	20,9	22,2
	26/02/2017	21,1	1,6	10,7	1,7	2,1	21,2	25,3
	28/03/2017	21,2	3,0	7,1	1,6	2,1	27,4	18,3
	10/04/2017	22,8	5,9	7,0	n.d	3,7	31,7	11,0
	24/04/2017	23,2	8,6	7,2	n.d	3,3	29,2	9,4
<i>E. superba</i>	n.d	26,6	7,3	14,3	n.d	n.d	15,0	7,3

Legenda da tabela 2: n.d= não definido.

Em um estudo de Schuchardt *et al* (2011)¹⁸ do tipo cruzado e duplo-cego, foi realizada a comparação de absorção em duas formulações de EPA e DHA derivadas de OP, sendo elas EPA e DHA nas formas de triacilglicerídeos reesterificados (rTAG, os quais são ácidos graxos reesterificados, ou seja, a cadeia carboxílica é composta pelas moléculas de água e de éster, tornando-os novamente na forma triacilglicerídeos) e de ésteres etílicos (EE, que são ácidos graxos com uma molécula de etanol adicionada), além da formulação derivada do OK (principalmente na forma de fosfolipídios). Como amostra da pesquisa foram escolhidos 12 homens jovens saudáveis (com uma média de 31 anos de idade) em que houve a suplementação de 1680 mg de EPA juntamente com o DHA administrados como rTAG, EE ou OK, os níveis plasmáticos de ácidos graxos foram analisados antes do início da primeira dose e 2, 4, 6, 8, 24, 48 e 72 horas após a ingestão das formulações. Após a análise de ácidos graxos dos suplementos mostrou-se que a amostra de OK continha 22% da quantidade total de EPA como EPA livre e 21% da quantidade total de DHA como DHA livre, enquanto as duas amostras de OP não continham nenhum AG livre¹⁸.

Em um estudo de Kohler *et al* (2015)⁶, foi realizada uma pesquisa em 15 indivíduos saudáveis, utilizando um método randomizado de dose única, simples-cego e cruzado para comparar a biodisponibilidade de EPA e DHA em óleo de krill, farinha de krill (FK) e óleo de peixe. O objetivo principal do estudo foi comparar a biodisponibilidade de 1700mg de EPA e DHA de dois produtos de krill (OK e FK) com OP sob a curva de resposta de 72 horas em fosfolipídios plasmáticos (pois refletem a ingestão dietética recente) em participantes saudáveis. Os resultados demonstraram que o óleo de krill apresentou uma biodisponibilidade maior de EPA e DHA (média de 89,08%) em comparação com a farinha de krill (média de 44,97%) e o óleo de peixe (média de 59,15%), de acordo com o desfecho primário da pesquisa realizado pelos autores⁶.

Logo, pode-se inferir que o OK é uma alternativa promissora ao OP, atuando como um suplemento seguro de ômega-3. Além de possuir uma composição lipídica vantajosa em comparação ao OP, o OK contém componentes exclusivos, como o antioxidante astaxantina, a forma fosfolipídica do ômega-3, EPA e DHA em suas formas livres e maior biodisponibilidade de AG. Portanto, em termos de benefícios para a saúde, o OK se destaca como um óleo alimentar valioso e um suplemento nutricional, funcional e preventivo de doenças, como a doença cardiovascular, quando comparado ao OP^{2,6,17,18}.

3.2 Ácido hidroxi-eicosapentaenoico (HEPE) e óleo de Krill

De acordo com Yamada *et al* (2017)², foi descoberta a presença dos ácidos graxos 5-, 8-, 9-, 12- e 18 hidroxi-eicosapentaenoico (HEPEs) no OK, e após avaliação descobriu-se que o krill fresco ou congelado, conservado a temperaturas menores que -30 °C, possuía apenas o ácido 8-HEPE, em

que o 5-,9-,12- e 18-HEPE eram subprodutos obtidos pelo processo de secagem. Em contraste, o 8-HEPE não foi detectado no óleo de peixe^{2,15,19}. Na tabela 3 abaixo pode ser observado com mais detalhamento o teor do ácido graxo 8-HEPE em base úmida nas espécies de Krill: *E. pacifica* e *E. superba* em micrograma por grama ($\mu\text{g/g}$), demonstrando seu potencial relacionado ao ácido hidroxieicosapentaenoico.

Tabela 3 – Teor de ácido graxo 8-HEPE (adaptado de Yamada *et al.*, 2017)

Espécies	Data de coleta	Conteúdo de 8-HEPE
<i>E. pacifica</i>	26/02/2017	14,6
	28/03/2017	11,8
	10/04/2017	18,5
	24/04/2017	29,2
<i>E. superba</i>	n.d.	0,86

Legenda da tabela 3: n.d.= não definido.

No artigo de Yamada *et al* (2017)² foi reportado que os ácidos graxos poli-insaturados C16, mais precisamente o C16:2 (chamado ácido 9,12-hexadecadienoico), C16:3 (como ácido 6, 9, 12-hexadecatrienoico) e C16:4 (como ácido 6,9,12,15- hexadecatetraenoico) estão contidos no OK. Os ácidos graxos poli-insaturados 8-HEPE e C16 são considerados da família dos lipídios raros em que dificilmente são observados e apresentados em outros animais vivos no ambiente marinho^{2,15}.

Além de todos os outros benefícios citados do OK, por possuir o 8-HEPE, ele apresenta ainda mais ações benéficas à saúde, como a redução de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) no plasma sanguíneo de camundongos com gene inativado do receptor do LDL-c, como ocorre em pessoas que possuem alteração genética nesse gene receptor que desenvolvem a hipercolesterolemia familiar¹⁹.

No estudo de Saito *et al* (2020)²⁰, o 8-HEPE reduziu significativamente os níveis de triglicerídeos hepáticos nos mesmos camundongos machos com oito semanas de idade suplementados com materiais concentrados em 8-HEPE (ou seja, o krill passou por um processo químico de homogeneização e purificação do 8-HEPE, para retirar os demais constituintes do krill,

deixando apenas o ácido graxo 8-hidroxiieicosapentaenoico de forma concentrada) de Krill do Pacífico (100mg/kg) em uma dieta ocidental que não incluiu EPA e DHA por dezoito semanas²⁰.

Foram estudados por Saito *et al* (2020)²⁰, os efeitos do 8-HEPE nas expressões gênicas de ABCA1 (proteína transmembrana que atua no efluxo de fosfolipídios e colesterol) e CD36 (gene de proteínas transportadoras) de macrófagos murinos (camundongos). Variados fatores estão associados ao aumento do HDL, mas pode-se evidenciar o gene ABCA1, o qual efetua o transporte de fosfolipídios e de colesterol livre de macrófagos para a apolipoproteína A-1 (ApoA-1) livre de lipídios (proteína que possui papel fundamental no metabolismo de lipídios), o que gera a formação de partículas HDL. Visto que, o ômega-3 PUFA é parte do efluxo de colesterol específico de macrófagos, tanto em camundongos quanto em humanos, o EPA prejudica o efluxo de colesterol mediado pelo ABCA1/ApoA-1 em macrófagos murinos e humanos. Além disso, o EPA também gerou a redução da expressão do gene ABCA1 em camundongos, porém, reduziu os triglicerídeos plasmáticos através da diminuição da expressão de enzimas sintetizadoras de triglicerídeos e colesterol, melhorando o quadro de dislipidemia em camundongos. Ou seja, o 8-HEPE e o EPA trazem benefícios à saúde animal e humana, mas agem por meio de mecanismos metabólicos diferentes²⁰.

Além desses efeitos, o 8-HEPE apresentou melhora da esteatose hepática (gordura no fígado) em camundongos, conforme Saito *et al* (2020)²⁰. A origem do acúmulo dos triglicerídeos hepáticos pode ser do plasma sanguíneo ou de sua síntese a partir da glicose no fígado, a taxa de absorção desses ácidos graxos depende da capacidade de células de transporte e células hepáticas para os transportar e absorver. O gene CD36 é responsável pelo transporte de ácidos graxos e pode ser expresso em variados tecidos e células (como os macrófagos), mas relacionado a ação nos hepatócitos, sua expressão é baixa. Entretanto, a suplementação com o 8-HEPE em murinos, aumentou a expressão do gene CD36 em macrófagos e ativou o PPAR α hepático (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma) que elimina os ácidos graxos (AG) do fígado através do aumento da expressão de variados genes que atuam no metabolismo hepático de triglicerídeos e AG, contribuindo, assim, com a melhora da redução de esteatose hepática em camundongos^{20,21}.

Então, pode-se observar que o 8-HEPE presente apenas no OK, apresenta ação benéfica no tratamento da esteatose hepática e dislipidemias, na redução dos níveis de triglicerídeos hepáticos, colesterol total, LDL-c e melhora no nível de HDL-c cooperando com o metabolismo lipídico de camundongos^{15,19,20,21}.

3.3 Óleo de krill e regulação de inflamações

A inflamação é um processo de defesa normal do hospedeiro que o protege contra infecções e corpos estranhos, esse mecanismo pode-se iniciar com a morte do patógeno (agente causador de doença), desenvolvendo a reparação tecidual e a restauração da homeostase nos locais danificados ou infectados. Quando ocorre uma resposta inflamatória, geralmente, é bem regulada para que não cause danos excessivos ao hospedeiro, existem casos em que há perda no processo regulatório e/ou tolerância e a inflamação passa a ser patológica/crônica e doenças podem se desenvolver²².

A autorregulação inflamatória envolve uma gama de ativação de células e mecanismos de *feedback* (resposta do organismo diante de alguma alteração do funcionamento ideal), como liberação de receptores dos mediadores inflamatórios, secreção de citocinas anti-inflamatórias, ativação de células reguladoras e inibição da cascata de sinalização pró-inflamatória. Os eicosanóides são os principais mediadores e reguladores da inflamação e são desenvolvidos a partir de ácidos graxos poli-insaturados de 20 carbonos (PUFA). O ácido araquidônico (ômega-6 PUFA com 20 carbonos) é formado a partir dos fosfolipídios da membrana celular através da enzima fosfolipase, o qual é responsável por criar 2 vias do metabolismo, tanto pró-inflamatório quanto anti-inflamatório, e é geralmente o principal substrato para a síntese de eicosanóides, devido às células inflamatórias conterem maior proporção de ácido araquidônico (AA) do que outros PUFA de 20 carbonos^{16,22}.

A pesquisa de Deutsch (2013)²³, também investigou os efeitos do Óleo de Krill de Netuno (OKN) em pacientes com inflamação crônica e sintomas artríticos. Foi realizado um estudo em que 90 pacientes selecionados continham o diagnóstico de doença cardiovascular, e/ou osteoartrite e/ou artrite reumatoide juntamente com níveis aumentados de PCR (maiores 1,0 mg/dl). Foram divididos igualmente em 2 grupos, o grupo A recebeu 300 mg por dia de OKN e o grupo B recebeu um placebo durante 30 dias na forma de cápsulas de glicerina, os resultados da PCR e do escore de osteoartrite foram medidos em 3 etapas: dias 7, 14 e 30. Como resultado, depois de 7 dias de tratamento, o OKN diminuiu os níveis de PCR em 19,3% comparado com o crescimento de 15,7% observado no grupo placebo, nos dias 14 e 30 do processo de tratamento, observou-se a redução ainda mais significativa das percentagens de PCR em 29,7% (dia 14) e 30,9% (dia 30)²³.

Em relação ao grupo placebo, os níveis de PCR cresceram para 32,1% após 14 dias de estudo e, em seguida, diminuíram para 25,1% no dia 30, no qual a discrepância entre os grupos foi estatisticamente expressiva e significativa. A suplementação com o OKN, apresentou, também, resultados em relação a dor, rigidez e comprometimento funcional devido a presença de osteoartrite nos participantes, em que houve a redução desses 3 parâmetros de forma mais

significativa do que o grupo placebo em todas as visitas de acompanhamento realizadas, em que não foi relatado nenhum efeito adverso durante os 30 dias de estudo²³.

Costanza *et al* (2016)²⁴ realizaram um estudo de experimentação com o OK em células *in vitro* para induzir uma inflamação intestinal e analisar os efeitos em potencial do OK para diminuir o processo inflamatório induzido pelo cytomix de fator necrótico tumoral (TNF) e interferon gama (IFN), potencializar as reconstruções epiteliais e gerar proteção contra as respectivas bactérias luminais adesiva-invasiva, por meio da indução de restituição da propriedade funcional e morfológica do epitélio, o que fez com que melhorasse a sobrevivência de células e reduzisse a capacidade de invasão e adesão de bactérias *Escherichia coli* aderente-invasiva (AIEC)²⁴.

As células utilizadas foram a CACO2 e HT29 (obtidas através de linhagem celular de câncer colorretal humano) e RAW 264.7 (resultante de células de camundongo com leucemia, mais especificamente macrófagos monócitos). As CACO2 e HT29 foram mantidas em confluência em um mesmo ambiente a 37 °C e a RAW 264.7 também em confluência a 37 °C, porém com suplementações diferentes, em que a localização e observação do efeito foram feitos por imunofluorescência, e assim, avaliar o efeito de OK no intestino humano no que diz respeito a permeabilidade das células intestinais²⁴.

Nesse estudo, células CACO2 e HT29 foram infectadas com protótipo de cepas de AIEC (cepas de *Escherichia coli* aderente-invasiva chamadas de LF82), para observar os efeitos do OK, ele foi adicionado nos testes de adesão e invasão nas culturas de células comparadas com culturas que não utilizaram o OK como tratamento. E como resultados, o OK teve ação significativa na diminuição tanto da adesão quanto na invasão de LF82, o que se sugere um forte papel do OK no controle da estimulação imune bacteriana. Além disso, as estirpes de AIEC possuem capacidade de sobrevivência dentro de macrófagos de forma extensiva, desse modo, foram estudadas a absorção e sobrevivência de bactérias em linhagens celulares de macrófagos RAW 264.7, e o tratamento com OK reduziu significativamente, após 18 horas, a porcentagem de proliferação de bactérias²⁴.

Foi estudado o nível de expressão de ZO-1 (proteína citoplasmática que liga os espaços entre as células à filamentos de actina e assim, regula a permeabilidade paracelular) e E-caderina (desempenha um papel importante na adesão entre células epiteliais juntamente com a manutenção da estrutura do tecido) numa monocamada confluenta de HT29 e CACO2 que foram expostas a um cytomix de fator necrótico tumoral de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α de 10 ng/ml) e o interferon (IFN 250 ng/ml) para instalar uma inflamação ou coexpostas ao cytomix e OK. Como resultado, obtiveram-se uma pertinente diminuição da expressão das proteínas ZO-1 e E-caderina, aliado a uma perda persistente da adesão entre as células biológicas do corpo humano à

células que se tornaram inflamadas e com o tratamento de OK se recuperaram significativamente, com associados efeitos na redução relevante de fibras de estresse nos filamentos de f-actina (os quais são feixes que sofrem contração e são modificados por diversos estímulos estressores como a inflamação) e uma significativa recuperação simultânea ao conjunto de junções celulares²⁴.

Os autores realizaram, também, uma experimentação com células raspadas (células HT29 confluentes, as quais foram inseridas sob uma placa, e a raspagem foi realizada com a ponta de uma pipeta estéril e avaliada após 24 horas) foram expostas a 3 tipos de ambientes: somente ao cytomix para manifestar inflamação, somente ao OK e expostas simultaneamente ao OK e ao cytomix, evidenciando que o OK auxilia de forma importante na reparação tecidual após o lesionamento produzido pelo processo de raspagem, elevando a migração celular e, concomitante, a contenção das larguras dos vãos. Ou seja, além desses resultados encontrados acima, foi visto que o efeito do OK é preservado quando o dano é ampliado pela inflamação, pois, as células que passaram pela coexposição ao OK foram capazes de se recuperar em uma velocidade aumentada se comparada às não expostas²⁴.

O EPA e o DHA agem inibindo o metabolismo do AA, ou seja, exercem ação anti-inflamatória ao inibir a formação de eicosanóides derivados do ácido araquidônico através da incorporação de EPA e DHA em fosfolípidios de células inflamatórias. Eles agem, também, formando mediadores lipídicos, chamados resolvinas da série E e D (derivados de EPA e DHA respectivamente), os quais estão associados a ações anti-inflamatórias potentes em macrófagos, neutrófilos, células T e células dendríticas (células de defesa do sistema imune) e até mesmo na micróglia (célula de defesa do sistema nervoso), ou seja, desenvolvem influência positiva na resolução de inflamações^{16,22}.

3.4 Óleo de krill e redução dos triglicerídeos séricos

As dislipidemias caracterizam-se por causarem um distúrbio no metabolismo de lipoproteínas e por se relacionarem com o aumento do risco de doença cardiovascular. Essas alterações podem incluir elevação do nível de triglicerídeos (TG) no sangue, colesterol total, LDL, pode ter em conjunto a baixa concentração do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade). E uma opção para controlar os altos níveis de triglicerídeos e reduzir de modo considerável o risco de doença cardiovascular, é a suplementação através da dieta com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de cadeia longa (PUFAS) que são reconhecidos por reduzir os níveis de TG e controlar dislipidemias²⁵.

O artigo de Berge *et al* (2014)²⁵, realizou um estudo randomizado, controlado por 5 grupos entre placebo e multicêntrico nos Estados Unidos, em que a randomização foi estratificada por sexo, os indivíduos incluídos tinham que ter, necessariamente, baixa ingestão de peixes gordurosos e

animais marinhos (frequência não superior a duas vezes por mês) e, por fim, níveis séricos de triglicerídeos limítrofes altos ou altos em jejum. Como objetivo do estudo, tem-se a avaliação dos efeitos a níveis séricos de TG em jejum com suplementação diária de OK com duração de 12 semanas, em que era realizado quatro dosagens diárias diferentes de OK (0,5, 1,0, 2,0 e 4,0 g) e o grupo placebo foi suplementado com azeite²⁵.

Após 6 semanas de suplementação, os participantes dos grupos de OK de 1, 2 e 4 g/dia evidenciaram uma redução de 18,6 a 19,9 mg/dL nos níveis séricos de TG em jejum, já os integrantes do grupo de 0,5 g/dia apresentaram uma diminuição de 13,1 mg/dL, quando comparado o início do estudo (linha base). Dessa forma, após 12 semanas, os indivíduos que receberam OK resultaram em uma diminuição de 9,1 a 16,1mg/dL nos valores séricos de TG em jejum, o grupo de 0,5g/dia apresentou redução de 23mg/dL, enquanto o placebo demonstrou elevação de 6,4mg/dL²⁵.

Em um estudo de Ishida, Yamada e Hirose (2021)¹⁹, foi mostrado a relação do OK, mais especificamente do ácido 8-HEPE, com a dislipidemia em camundongos, e obteve-se como resultado a diminuição significativa dos níveis plasmáticos de triglicerídeos em camundongos alimentados com dieta rica em gordura (HFD) com suplementação de 10mg/kg de 8-HEPE em comparação com camundongos alimentados com HFD com EPA ou somente com HFD. O 8-HEPE advindo do Krill, teve como efeitos, também, em doses maiores de 83mg/kg, o controle do aumento de colesterol LDL plasmático induzido pela dieta ocidental em camundongos knockout (animais geneticamente modificados) e nesses mesmos animais, houve o aumento nos níveis de colesterol HDL plasmático. Ou seja, esses resultados sugerem que uma dose baixa (em torno de 10 mg/kg) é suficiente para causar a redução de triglicerídeos plasmáticos, e uma dose elevada (média de 83 mg/kg) pode diminuir o LDL plasmático¹⁹.

Mozaffarian *et al* (2022)²⁶ realizaram um estudo randomizado com 520 pacientes com idade média de 54,9 anos, sendo 339 homens e 181 mulheres, índice de massa corporal médio em 31,5 kg/m² dos participantes, e com nível de triglicerídeos em 701 mg/dL como média basal (possuindo níveis de triglicerídeos de 500 a 1500 mg/dL, com ou sem tratamento estável para diminuir os níveis de colesterol para serem incluídos no estudo). Os pacientes foram randomizados na proporção de 2,5:1 (em relação ao grupo tratado com OK e o placebo, respectivamente), o grupo do tratamento foi suplementado com ômega-3 fosfolípido / ácido graxo livre derivado naturalmente do OK em uma dose de 4g por dia (contendo 1,24g de EPA e DHA como ácido graxo livre ou fosfolípido e 2,4g de fosfolípidios totais), o grupo placebo recebeu amido de milho. Os participantes foram avaliados em 4, 11, 12, 18 e 26 semanas para aconselhamento dietético, exame físico e coleta de sangue em jejum²⁶.

Em 12 semanas de estudo, os níveis de triglicerídeos foram reduzidos com uma média de 26% (com variância de 20,5%-31,5%) no grupo suplementado com ômega-3 derivado do OK e no grupo placebo, obteve-se uma redução média de 15,1% (com variância de 6,6%-23,5%). A diferença entre o tratamento com OK e o placebo persistiu em 26 semanas, com reduções nos níveis de triglicerídeos em 33,5% (de 27,2%-39,8%) e 20,8% (de 11,5%-30,1%) respectivamente. Em 26 semanas de estudo, 234 pacientes de um total de 372 do grupo de tratamento, atingiram níveis abaixo de 500mg/dL de triglicerídeos e no grupo placebo, 76 pacientes de um total de 148, conseguiram atingir esses níveis²⁶.

As diferenças estatísticas dos resultados apresentados nesse artigo podem ser explicadas devido as diferenças entre a população de estudo, as quais possuíam diferenças étnicas (49,2% eram hispânicos ou latinos), presença de diabetes (52,9%) e uso de estatinas, fibratos ou medicamentos de controle de triglicerídeos (47,7%). Isso pode ser um indicativo que o OK relacionado a redução de triglicerídeos possui algumas especificidades em humanos que necessitam ser estudadas mais a fundo para que o resultado esperado seja intensificado, mas não anula sua eficácia e segurança como um agente aliado no controle de dislipidemias e na redução da hipertrigliceridemia, seja de grau leve ou grave²⁶.

3.5 Óleo de krill relacionado ao colesterol e esteatose hepática em ratos

No artigo de Li *et al* (2013)²⁷, foram estudados os efeitos da ingestão de óleo de Krill no colesterol plasmático e no nível de glicose em ratos alimentados com uma dieta rica em colesterol, em que 48 ratos *Wistar* machos com 4 semanas de idade foram divididos em 2 grupos, um denominado de controle normal (NC) contendo 6 ratos com dieta normal e o outro grupo alimentado com alto teor de colesterol (HCF) possuindo 42 ratos com dieta rica em colesterol. O grupo HCF passou por outra divisão criando 7 subgrupos com 6 ratos cada, sendo eles: grupo 1 de controle em branco (BC) com alimentação de solução salina normal como placebo; grupos 2 a 4 de baixa, média e alta dose de OK integral (com 50, 200 e 400 mg por quilo de peso respectivamente); grupos 5 a 7 de baixa, média e alta dose de OK do tipo fosfolípido (com 50, 200 e 400 mg por quilo de peso respectivamente). O OK integral do estudo é composto por 37,63% de TG, 48,37% de fosfolípido, 13,54% de ácido graxo livre e 0,66% de colesterol, relacionado a PUFA contém 28,36% (contemplando EPA e DHA), já o OK do tipo fosfolípido contém 0,59% de TG, 69,8% de fosfolípido, 28,53% de ácido graxo livre e 1,09 de colesterol, relacionado a PUFA contém 37,76%²⁷.

Os animais foram suplementados durante 4 semanas, e após esse período, foram coletadas amostras de sangue dos mesmos para avaliar níveis de colesterol total, colesterol LDL, colesterol

HDL e glicose. No grupo BC (placebo), o nível plasmático de colesterol apresentou-se quase inalterado, em contrapartida, todos os ratos dos grupos suplementados com OK reduziram significativamente. As taxas de redução de colesterol dos grupos foram de 5,21% para o grupo 1 BC, 29,58% para o grupo 2 (baixa dose de OK integral), 30,50% para grupo 3 (média dose de OK integral), 19,97% para o grupo 4 (alta dose de OK integral), 39,68% para o grupo 5 (baixa dose de OK tipo fosfolipídio), 41,02% para o grupo 6 (média dose de OK tipo fosfolipídio), 37,60% para o grupo 7 (alta dose de OK tipo fosfolipídio)²⁷.

Após as 4 semanas, foi observado também que os níveis plasmáticos de colesterol LDL reduziram significativamente em todos os ratos dos grupos alimentados com OK, à medida que o grupo 1 BC manteve-se praticamente inalterada, apresentando índices de redução de 4,37% para BC; 22,81% para o grupo 2; 49,01% para o grupo 3; 36,42% para o grupo 4; 56,32% para o grupo 5; 66,45% para o grupo 6 e 48,07% para o grupo 7. Pode-se observar que os grupos de doses médias de OK em ambas as suplementações (OK integral e OK tipo fosfolipídio), desenvolveram resultados moderadamente mais elevados que os demais grupos de suplementação com OK, que pode explicado por concentrações mais elevadas de ômega-3 PUFA e fosfolipídios. Ou seja, o consumo de OK em ratos *Wistar* indicou reduções de peso corpóreo, níveis de colesterol e colesterol LDL²⁷.

O OK, também, inibiu a síntese de colesterol e estimulou a excreção de colesterol em ratos hipercolesterolêmicos no estudo de Kim *et al* (2022)²⁸, em que Ratos *Sprague Dawley* machos com 6 semanas de idades foram divididos, de forma aleatória, em 4 grupos contendo 8 animais em cada divisão: grupo 1 controle normal com dieta normal, grupo 2 controle com dieta rica em colesterol, grupo 3 com dieta rica em colesterol com suplementação de 100mg por quilo de peso de OK e grupo 4 com dieta rica em colesterol e suplementação de 200mg por quilo de peso de OK, possuindo duração de 12 semanas²⁸.

O grupo controle de dieta com alto teor de colesterol, aumentou os níveis de triglicerídeos totais, colesterol total e LDL-c, diminuiu os níveis de HDL no soro e no fígado em comparação com os ratos do grupo controle normal de dieta normal. No entanto, os dois grupos (3 e 4) com suplementação de OK, reduziram os níveis de triglicerídeos totais, colesterol total e LDL-c em comparação com os animais do grupo controle de dieta com alto colesterol. Além desses efeitos sobre o colesterol, o OK reduziu a espessura da parede aterosclerótica, estimulou a captação de colesterol no fígado e a excreção de ácidos biliares, e ainda, protegeu contra danos hepáticos nos mesmos ratos hipercolesterolêmicos²⁸.

Relacionado a efeitos no fígado, o estudo de Ferramosca *et al* (2012)²⁹ foi realizado com 120 ratos machos *Sprague-Dawley*, que foram divididos em 3 grupos, com 40 ratos cada, sendo eles, o

grupo controle que recebia uma dieta padrão com 6% de gordura, grupo HF (*high fat*), recebeu uma dieta com 35% de gordura e o grupo HF + KO, que recebia a mesma dieta do grupo HF juntamente com a suplementação de 2,5% de Óleo de Krill. Como resultados da pesquisa, obteve-se a eficiente prevenção do acúmulo de triglicerídeos e colesterol no fígado desses animais, e paralelamente, foi observada, uma diminuição dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e glicose, além de evitar os aumentos da insulina plasmática e do peso corporal²⁹.

Então, foi demonstrado que a suplementação de uma pequena quantidade de OK já é, eficientemente, capaz de suprimir a esteatose hepática (gordura no fígado de forma patogênica) e melhorar o metabolismo lipídico e HDL-c, reduzindo os níveis séricos de colesterol total e LDL-c, assim como o dano oxidativo de lipídios e proteínas que normalmente são manifestados em animais alimentados com dietas de alto teor de gordura^{27,28,29}.

4 CONCLUSÃO

Todos esses resultados sugerem que o OK é altamente eficaz em trazer benefícios à saúde, possuindo ações anti-inflamatória, antioxidante, cardioprotetora, anti-hiperlipidêmico, anti-hiperglicêmico e de inibição da esteatose hepática. Além de restaurar a integridade do epitélio e da permeabilidade intestinal (melhorando a cicatrização do epitélio danificado e a sobrevivência de células epiteliais), regula inflamações (seja crônica ou aguda), aprimora o metabolismo lipídico, reduz dores nas articulações e índices de proteína C reativa, possui ácidos graxos 8-HEPEs, que atuam positivamente no controle do colesterol, e maior quantidade de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, além de reduzir a morte celular durante a inflamação. As publicações de artigos envolvendo o OK, trazem ampliação para a área de suplementação de óleos para obtenção de ômega-3, ácidos graxos, ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), ácido hidroieicosapentaenóico (HEPEs), e antioxidantes como astaxantina.

Destaca-se a existência de outra possibilidade de suplementação, como o óleo de Krill, além do óleo de peixe que é a opção mais conhecida, que pode trazer benefícios ainda maiores que a opção mais comum e utilizada no comércio hodierno. Atuando até mesmo na prevenção e tratamento de doenças, sejam elas cardiovasculares, dislipidêmicas, inflamatórias ou articulares, por conter substâncias bioativas, como o 8-HEPE e o antioxidante astaxantina, que não estão presentes no OP. As doses de 150 a 250mg por dia de EPA e DHA já são interessantes, enquanto para o OP, necessitaria do dobro ou triplo da dosagem para se observar os mesmos efeitos conforme os estudos analisados. Essas evidências enfatizam diversas funções do OK que não são de conhecimento geral da população, demonstrando a necessidade de uma carga maior de pesquisas

e estudos científicos que tragam mais evidências a respeito do OK, sua bioatividade, suas aplicações e seus respectivos efeitos que são obtidos de forma segura.

REFERÊNCIAS

1. Comissão Interministerial para os Recursos do Mar (CIRM). Oceano, clima, ambientes e conservação. [Internet]. Recife: 2021 [acesso em 2021 Nov 01]. Disponível em: <https://www.marinha.mil.br/secirm/pt-br>.
2. Yamada H, Yamazaki Y, Koike S, Hakozaki M, Nagahora N, Yuki S, *et al.* Lipids, fatty acids and hydroxyfatty acids of *Euphausia pacifica*. *Sci Rep*. [Internet]. 2017. [acesso em 2021 Nov 01]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09637-9.pdf>.
3. Cassotta S, Derksen C, Ekaykin A, Hollowed A, Kofinas G, Mackintosh A, *et al.* Polar Regions. Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas (IPCC). [Internet]. 2019. [acesso em 2021 Nov 02]. Disponível em: https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/sites/3/2019/11/07_SROCC_Ch03_FINAL.pdf.
4. Hellesey N, Johnson R, Ericson AJ, Nichols PD, Kawaguchi S, Nicol S, *et al.* Antarctic Krill Lipid and Fatty acid Content Variability is Associated to Satellite Derived Chlorophyll a and Sea Surface Temperatures. *Sci Rep*. [Internet]. 2020. [acesso em 2021 Nov 02]; 10 (1). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-62800-7>.
5. Xie D, Jin J, Sun J, Liang L, Wang X, Zhang W, Wang X, Jin Q. Comparison of solvents for extraction of krill oil from krill meal: Lipid yield, phospholipids content, fatty acids composition and minor components. *Food Chem*. [Internet]. 2017. [acesso em 2022 Fev 05]; 233 (1): 434-441. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814617307173>.
6. Kohler A, Sarkkinen E, Tapola N. *et al.* Biodisponibilidade de ácidos graxos do óleo de krill, farinha de krill e óleo de peixe em indivíduos saudáveis - um estudo randomizado, de dose única e cruzado. *Distúrbios de saúde de lipídios*. [Internet]. 2015. [acesso em 2022 Fev 05]; 19 (14). Disponível em: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-015-0015-4>.
7. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Ácidos graxos ômega 3: propriedades funcionais. *Revista do Farmacêutico*. [Internet]. São Paulo; 2015. [acesso em 2021 Nov 03]. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/revista/474-revista-121/6588revista-do-farmacutico-121-acidos-graxos-omega-3.html>.
8. Manhezi A, Bachion M, Pereira A. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas os essenciais no tratamento de feridas. *Rev Bras Enferm*. [Internet]. Goiás; 2008. [acesso em 2022 Fev 10]; 61 (5):620-628. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/NRPwMgBNMxW7WXWSwXyQBdg/?format=pdf&lang=pt>.
9. Nascimento P, Scalabrini H. Benefícios do ômega 3 na prevenção de doença cardiovascular: Revisão integrativa de literatura. *Int J Nutr*. [Internet]. Rio de Janeiro; 2020. [acesso em 2021 Nov 03]; 3 (3):95-101. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/347475447>.
10. Carvalho P, Campos P, Noffs M, Oliveira J, Shimizu M, Silva D. Aplicação de lipases microbianas na obtenção de concentrados de ácidos graxos poliinsaturados. *Quim. Nov*. [Internet]. 2003. [acesso em 2022 Fev 15]; 26 (1):75-80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/93K7xKnHrP5vrCsmJ5kNvFw/?format=pdf&lang=pt>.
11. Zhao J, Jiang K, Chen Y, Chen J, Zheng Y, Yu H, Zhu J. Preparation and Characterization of Microemulsions Based on Antarctic Krill Oil. *Mar Drugs*. [Internet]. 2020. [acesso em 2022

- Fev 17]; 18 (10): 492. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7601059/>.
12. Xie D, Gong M, Wei W, Jin J, Wang X, Wang X, Jin Q. Antarctic Krill (*Euphausia superba*) Oil: A Comprehensive Review of Chemical Composition, Extraction Technologies, Health Benefits, and Current Applications. *Compr Rev Food Sci Food Safe*. [Internet]. 2019. [acesso em 2022 Fev 17]; 18 (2): 514-534. Disponível em: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1541-4337.12427>.
 13. Tou JC, Jaczynski J, Chen YC. Krill for Human Consumption: Nutritional Value and Potential Health Benefits. *Nutr Rev*. [Internet]. 2007 [acesso em 2022 Ago 07]; 65 (2):63-77. Disponível em: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/65/2/63/1878678?login=false>.
 14. Merey LSF, Palhares DB, Porto KRA, Muller KTC. Ácidos graxos polinsaturados no sangue de gestantes suplementadas com ômega-3 e óleo de linhaça dourada. *Revista Internacional de Desenvolvimento Local*. [Internet]. Mato Grosso do Sul; 2018. [acesso em 2021 Nov 04]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/inter/a/PTZcNKf6bC47c45m3vZw3VM/?lang=pt&format=pdf>.
 15. Sultana A, Maki Y, Fermin A, Adachi S, Yoshii H. Stability of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid inspray-dried powder of emulsified krill oil. *Future Foods*. [Internet]. 2021. [acesso em 2021 Nov 03]; 3 (1). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666833520300137>.
 16. Tulowiecka N, Kotlega D, Prowans P, Szczuko M. The Role of Resolvins: EPA and DHA Derivatives Can Be Useful in the Prevention and Treatment of Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2020. [acesso em 2023 Jan 16]; 21 (20):7628. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076354/>.
 17. Ramprasath VR, Eyal I, Zchut S, Jones PJ. Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Lipids Health Dis*. [Internet]. 2013 [acesso em 2022 Fev 20]; 12 (1): 178. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4235028/>.
 18. Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, Schacky CV, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations - a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011. [acesso em 2022 Ago 07]; 10 (1):145. Disponível em: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-10-145>.
 19. Ishida N, Yamada H, Hirose M. *Euphausia pacifica* (North Pacific Krill): Revisão das características químicas e potenciais benefícios do 8-HEPE contra a síndrome metabólica, dislipidemia, DHGNA e aterosclerose. *Nutrients*. [Internet]. 2021. [acesso em 2023 Jan 19]; 13 (11): 3765. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836021/>.
 20. Saito M, Ishida N, Yamada H, Ibi M, Hirose M. 8-HEPE-Concentrated Materials from Pacific Krill Improve Plasma Cholesterol Levels and Hepatic Steatosis in High Cholesterol Diet-Fed Low-Density Lipoprotein (LDL) Receptor-Deficient Mice. *Biol Pharm Bull*. [Internet]. 2020. [acesso em 2023 Jan 21]; 43 (6):919-924. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/43/6/43_b20-00162/_html/-char/en.
 21. Tanaka N, Aoyama T, Kimura S, Gonzalez F. Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. *Pharmacol Ther*. [Internet]. 2017. [acesso em Jan 24]; 179 (1):142-157. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725817301304?via%3Dihub>.
 22. Calder P. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie*. [Internet]. 2009. [acesso em 2023 Jan 25]; 91 (6):791-795. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908409000224>.

23. Deutsch L. Avaliação do Efeito do Óleo de Krill de Netuno na Inflamação Crônica e Sintomas Artríticos. *J Am Coll Nutr*. [Internet]. 2013. [acesso em 2022 Ago 08]; 26 (1):39-48. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2007.10719584?role=tab&scroll=top&needAccess=true&journalCode=uacn20>.
24. Costanza M, Cesi V, Prete E, Negroni A, Palone F, Cuchiarc S, Oliva S, Leter B, Stronati L. Óleo de krill reduz a inflamação intestinal, melhorando a integridade do epitélio e reduzindo a patogenicidade da *Escherichia coli* aderente-invasiva. *Digestive and liver Disease*. [Internet]. 2016. [acesso em 2022 Ago 09]; 48 (1):34-42. Disponível em: http://staging.essentia.com.br/wp-content/uploads/2017/08/material_krill_43a54.pdf.
25. Berge K, Veloso KM, Harwood M, Hoem N, Burri L. Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline high or high triglyceride levels. *Nutr Res*. [Internet]. 2014. [acesso em 2022 Ago 10]; 34 (2):126-133. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531713002832?via%3Dihub>.
26. Mozaffarian D, Maki K, Bays H, Aguilera F, Gould G, Hegele R, Moriarty P, Robinson J, Shi P, Tur J, Lapointe J, Aziz S, Lemieux P. Effectiveness of a Novel ω -3 Krill Oil Agent in Patients With Severe Hypertriglyceridemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. [Internet]. 2022. [acesso em 2023 Jan 28]; 5 (1): e2141898. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34989797/>.
27. Li DM, Zhou DY, Zhu BW, Chi YL, Sun LM, Dong XP, Qin L, Qiao WZ, Murata Y. Effects of krill oil intake on plasma cholesterol and glucose levels in rats fed a high-cholesterol diet. *J Sci Food Agric*. [Internet]. 2013. [acesso em 2023 Jan 31]; 93 (11):2669-2675. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505070/>.
28. Kim OK, Yun J, Kim D, Park SJ, Lee C, Go E, Kim J, Park S, Lee J. Krill Oil Inhibits Cholesterol Synthesis and Stimulated Cholesterol Excretion in Hypercholesterolemic Rats. *Mar Drugs*. [Internet]. 2022. [acesso em 2023 Fev 02]; 20(10):609. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286433/>.
29. Ferramosca A, Conte A, Burri L, Berge K, Nuccio F, Giudetti A, Zara V. A krill oil supplemented diet suppresses hepatic steatosis in high-fat fed rats. *PLoS One*. [Internet]. 2012. [acesso em Fev 05]; 7 (6): e38797. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22685607/>.

Diretrizes para autores da Revista RASBRAN (Revista da Associação Brasileira de Nutrição):

Agradecemos pela escolha de publicar seu trabalho em nossa revista. A RASBRAN não cobra dos autores qualquer tipo de taxa ou contribuição financeira para a publicação de artigos, resenhas ou qualquer outro texto publicado.

Para submissão é necessário atender os critérios abaixo:

1) Quanto ao envio do documento

a) A revista é aberta à submissão de pesquisadores e profissionais no Brasil e no exterior, cujos trabalhos podem ser submetidos no idioma português, inglês ou espanhol;

b) Os artigos devem ser originais, relatos de caso, revisões sistemáticas e integrativas não sendo aceita submissão simultânea a outras publicações;

c) Possíveis conflitos de interesse devem ser informados durante o preenchimento dos dados na submissão. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, o(s) autor (es) deve(m) imprimir e assinar os termos de cessão de direitos autorais e de responsabilidade e incluir como documento suplementar na submissão do artigo;

d) O(s) autor(es) é(são) responsável(eis) pelo conteúdo do texto e imagens e deve(m) informar a não publicação anteriormente em outra revista científica no país e no exterior. Ao inserir figuras, tabelas e quadros compilados da internet, estes deverão ser acompanhados de permissão escrita ou comprovação de que se trata de portal de livre acesso;

e) No momento da submissão pela plataforma preencha as informações do(s) autor(es) nome(s), biografia, vínculo institucional, e-mail e ORCID (<https://orcid.org/>), pois são estes dados que constarão no artigo quando publicado. Não serão incluídos outros autores após a submissão;

A identificação dos autores, bem como as propriedades do arquivo devem ser removidas do texto do artigo submetido.

f) O arquivo do documento deve ser encaminhado em formato “.doc” ou “.docx.” (Word for Windows). Não serão aceitos arquivo em PDF;

g) Ao encaminhar os originais, os autores cedem os direitos de primeira publicação para a Revista da Associação Brasileira de Nutrição e aceitam que seu trabalho seja publicado de acordo com nossa Declaração de Direito Autoral.

h) A RASBRAN não se responsabiliza ou endossa as opiniões emitidas pelos autores dos artigos, salientando que as opiniões são de sua exclusiva responsabilidade;

i) As submissões devem ser preparadas de acordo com o modelo para a formatação do documento. Os artigos que não usarem o modelo não serão encaminhados para avaliação.

2) Quanto a ética e legalidade

Artigos envolvendo ensaios clínicos e demais estudos com seres humanos devem ser enviados acompanhados do número do registro e da Comissão de Ética Institucional onde foi aprovado. Não serão aceitos estudos realizados ilegalmente.

Pesquisas com animais deverão seguir as diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONSEA. A legislação pode ser encontrada no website do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações <http://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/institucional/concea/>. A adesão a esses princípios deve constar no artigo, por meio do número de registro e identificação da comissão de ética institucional onde foi aprovado.

Autores estrangeiros de artigos envolvendo pesquisas em humanos ou animais devem consultar a legislação de seu país e citar no artigo a adequação às normas e princípios éticos aplicáveis, bem como a fonte desses. Recomenda-se adequação à Declaração de Helsinque (<http://www.wma.net/e/policy/>) e/ou às regras previstas pelo OLAW – EUA (Office of Laboratory Animal Welfare - <http://grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm>).

As revisões sistemáticas deverão utilizar e estar adequadas os critérios do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises).

O periódico RASBRAN segue o padrão estabelecido pelo ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). Para mais informações úteis à boa preparação de um artigo, leia o documento “Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals”, na íntegra no site <http://www.icmje.org>. As principais diretrizes do documento original estão contidas neste manual.

Para artigos sobre estudos clínicos, sugerimos seguir as diretrizes estabelecidas pelo CONSORT (www.consort-statement.org). O CONSORT estabelece uma lista de checagem de itens, que facilita aos autores verificar se seu estudo está sendo feito e relatado de forma clara, precisa, ética e cientificamente válida.

3) Quanto a estrutura e formatação do documento

Abaixo seguem as orientações quanto a formatação do documento submetido:

- a) tipo de papel: tamanho A4;
- b) margens: margens superior e inferior 1,5 cm, margens esquerda e direita de 2 cm;
- c) espaço entre linhas: 1,5, exceto resumo em espaço simples;
- d) fonte: calibri tamanho 12;
- e) As imagens deverão estar em extensão JPEG ou TIF, com resolução mínima de 150 dpi;

f) As figuras e quadros são identificadas na parte inferior com título designativo, número de ordem no texto, hífen e título (Exemplo: Quadro 1 – Tipos de deficiências nutricionais). Não são mencionadas as fontes de figuras e quadros quando elaboradas pelo próprio autor do artigo;

g) As tabelas são identificadas na parte superior com título designativo, número de ordem no texto, hífen e título (Exemplo: Tabela 1 – Índice de deficiências nutricionais). Não são mencionadas as fontes das tabelas quando elaboradas pelo próprio autor do artigo;

h) As citações e referências deverão atender ao estilo Vancouver.

Segue a estrutura de apresentação do artigo:

a) Título;

O título do artigo deve vir primeiramente em português e, em seguida, em inglês. Use caixa-alta (letra maiúscula) apenas para a primeira letra do título do artigo, exceto para palavras onde o uso de caixa-alta e caixa-baixa (letras maiúsculas e minúsculas) se faz gramaticalmente necessário (por exemplo, siglas, nome de pessoas, cidades etc.).

b) Nome(s) do(s) Autor(es);

O(s) nome(s) do(s) autor(es), bem como os seus dados, deve(m) ser cadastrado(s) durante o processo de submissão do artigo no portal da revista. Se o artigo possuir mais de um autor, clicar em INCLUIR AUTOR e preencher os campos. Não serão incluídos outros autores após a submissão.

O(s) nome(s) do(s) autor(es) deve(m) ser omitido(s) no corpo de texto. Para garantir que seu artigo seja revisado às cegas, não inclua em sua redação seu nome, instituição ou qualquer outra menção que possa identificá-lo como autor

c) Resumo (Português e Inglês);

O resumo deve ser estruturado (Objetivo, Método, Resultados e Conclusão), com no mínimo 150 e no máximo 250 palavras. Assim como o título do artigo, o resumo deve ser apresentado primeiramente em português e em seguida, em inglês.

d) Palavras-chave/Keywords;

As palavras-chave, que definem o tema do estudo, devem vir após o resumo, incluindo no mínimo 3 e no máximo 6 termos de indexação, sempre no idioma da publicação e em inglês separadas por

ponto entre si. Padronize seus descritores em Ciências da Saúde, preferencialmente, nos websites: <http://decs.bvs.br> ou www.nlm.nih.gov/mesh.

As palavras-chave e keywords deverão ser colocadas logo abaixo do resumo e abstract respectivamente.

e) Texto do artigo;

Os textos do artigo devem ser divididos em Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusão. O artigo não deverá ultrapassar 25 páginas. Deve ser iniciado na mesma página dos resumos e das palavras-chave (keywords).

f) Seções;

O artigo não deve ter mais de três níveis de subseções.

g) Figuras, quadros e tabelas;

As figuras, tabelas e quadros devem receber numeração sequencial, seguindo a ordem de citação. Recomenda-se que sejam colocados perto do parágrafo a que se referem.

h) Considerações sobre direitos autorais;

Para evitar violação das leis de direitos autorais, não utilize longas e muitas citações de uma mesma fonte, ou figuras publicadas previamente sem um documento de autorização de uso dos direitos autorais. Isto também se refere a imagens produzidas por você autor, mas que já tenham sido publicadas em outro veículo, caso o seu direito autoral tenha sido transferido à editora. Autores que não fornecerem a autorização de uso de direitos autorais terão seus artigos devolvidos. Trataremos rigorosamente violações de direitos autorais.

i) Agradecimento;

O agradecimento às contribuições ou apoios recebidos no desenvolvimento do artigo deve ser acrescentado ao final do texto principal, após a seção “Referências”, sob o título “Agradecimento” (no singular). Incluído na versão final após aprovação para publicação.

j) Referências;

As referências devem seguir o estilo Vancouver. Os periódicos devem ser abreviados segundo o “Catálogo NLM” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). As referências deverão ser numeradas consecutivamente segundo a ordem de citação no texto. A seguir seguem exemplos de como as referências de acordo com estilo Vancouver:

Artigos

Baladia E, Basulto J. Sistema de clasificación de los estudios en función de la evidencia científica. Dietética y nutrición aplicada basadas en la evidencia (DNABE): una herramienta para el dietista-nutricionista del futuro. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2008;12(1):11-9.

Machado WM, Capelar SM. Avaliação da eficácia e do grau de adesão ao uso prolongado de fibra dietética no tratamento da constipação intestinal funcional. *Rev. Nutr.* [Internet]. 2010 [acesso em 2020 Fev 14];23(2). Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-5273201000200006&lng=isso&nrm=isso&tlng=pt

Referenciando livros e teses

Gil A. *Tratado de Nutrición*. 2a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.

Silva CLM. Características do suporte nutricional como preditores de sobrevida em pacientes graves [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2008.

Referenciando websites

Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da Incidência de câncer em 2008 no Brasil e nas cinco regiões (Estimates of cancer incidence in Brazil and the five regions) [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c1996-2007 [acesso em 2017 Dec 10]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1793/.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Política Nacional de Humanização da Atenção e Gestão do SUS. Acolhimento e classificação de risco nos serviços de urgência [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [acesso em 2020 Jul 10]. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_classificacao_risco_servico_urgencia.pdf Deve-se utilizar o padrão convencionado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA. Para outros tipos de referências, consulte <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed> ou https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html (manual simplificado).

Artigos Originais: Política padrão de seção.