

## Óleo de primula como suplemento alimentar

### Evening primrose oil as a dietary supplement

DOI:10.34117/bjdv8n5-571

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

#### **Marcela Santos Ferreira**

Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal do Paraná

Endereço: Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, Curitiba - PR,

CEP: 80210-170

E-mail: marcelasf.2112@gmail.com

#### **Keli Daiane Camargo Rocha**

Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal do Paraná

Endereço: Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, Curitiba - PR,

CEP: 80210-170

E-mail: kelicamargorocha@gmail.com

#### **Carlos Eduardo Rocha Garcia**

Professor do Departamento de Farmácia e Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal do Paraná

Endereço: Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, Curitiba - PR,

CEP: 80210-170

E-mail: carlos.garcia@ufpr.br

#### **RESUMO**

O consumo de suplementos alimentares encontra-se em ascensão no Brasil e no mundo. Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPICL), dentre eles a classe ômega-6, são considerados suplementos alimentares segundo a legislação brasileira e apresentam singular importância para a manutenção fisiológica do organismo humano. O óleo de primula (OP) (*Oenothera biennis* L.) destaca-se como fonte comercial de AGPICL. O presente artigo tem como objetivo elucidar as características do OP e suas possíveis aplicações na promoção da saúde humana. A *Oenothera biennis* L., popularmente conhecida como primula da noite, apresenta flores amareladas, as quais se abrem ao anoitecer. AGPICLs de classe ômega-6 são encontrados no extrato oleoso provindo das sementes, destacando-se os ácidos linoleico (LA) e gama-linolênico (GLA). Este último trata-se de um ácido carboxílico com 18 carbonos e 3 duplas ligações, sendo a última delas situada no 6º carbono terminal. No organismo, o GLA passa por transformações enzimáticas e metabólicas, resultando em prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos anti-inflamatórios, os quais modulam as respostas inflamatórias e hormonais. As ações biológicas destes eicosanoides justificam os possíveis benefícios deste AGPICL frente a condições tópicas, artrite reumatoide e saúde da mulher.

**Palavras-chave:** anti-inflamatório, gama-linolênico (GLA), lipídios, ômega.

## ABSTRACT

The consumption of food supplements is on the rise in Brazil and in the world. Long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs), specifically  $\omega$ -6 class are considered dietary supplements by Brazilian legislation and are of singular importance for the physiological maintenance of the human body. Evening primrose seed oil (EPO) (*Oenothera biennis* L.) is a source of this. This article aims to elucidate the characteristics of EPO and its possible applications on human health promotion. *Oenothera biennis* L., popularly known as evening primrose, presents itself as yellowish flowers, which only open at dusk.  $\omega$ -6 are found in the oil extract from the seeds, especially linoleic acid (LA) and gamma-linolenic acid (GLA). The latter is a carboxylic acid with 18 carbons and 3 double bonds, the last of which is located on the 6th terminal carbon. In the body, GLA undergoes enzymatic and metabolic transformations, resulting in anti-inflammatory prostaglandins, leukotrienes and thromboxanes, which modulate inflammatory and hormonal responses. The biological actions of these eicosanoids justify the possible benefits of this PUFA against topical conditions, rheumatoid arthritis and women's health.

**Keywords:** anti-inflammatory, gamma-linolenic (GLA), lipids, omega.

## 1 INTRODUÇÃO

O consumo de suplementos alimentares e fitoterápicos encontra-se em ascensão global. Entre os anos de 2010 e 2016, o Brasil registrou aumento de 233% relacionado ao consumo destes compostos. A aquisição facilitada em lojas virtuais, comercialização isenta de prescrição e influência da mídia estão entre os principais fatores de impacto para o aumento deste consumo (KAMINSKI; KREGIELSKA-NAROWNA; BOGDANSKI, 2020; MOLIN et al., 2019).

A Associação Brasileira de Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (ABIAD) publicou, em 2020, uma pesquisa intitulada como “Hábitos de Consumo de Suplementos Alimentares no Brasil”. Segundo a pesquisa, estes hábitos de consumo aumentaram 10% quando comparado ao ano de 2015, ano de publicação da primeira pesquisa referente a este tópico. Além disso, observou-se a presença dos suplementos em 59% de lares brasileiros e 48% dos consumidores relataram aumento do consumo durante a pandemia de COVID-19 (Coronavirus Disease-19) (ABIAD, 2020).

A iniciativa própria de consumo e a indicação sem recomendação de profissionais especializados, como os farmacêuticos, tornou-se problema de saúde pública (MOLIN et al., 2019; NAKHAL et al., 2020). No Brasil, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) dispõe sobre o cuidado farmacêutico relacionado a suplementos alimentares por meio da Resolução nº 661 de 25 de outubro de 2018, a qual destaca a importância da orientação ao paciente quanto a utilização racional destes produtos (BRASIL, 2018a).

Ácidos graxos poli-insaturados (AGPICLs, ou LC-PUFAs como são conhecidos na língua inglesa) apresentam-se como um grupo de nutrientes essenciais para a modulação da resposta inflamatória (DAS, 2006; FERREIRA; ROCHA; GARCIA, 2021; LEE et al., 2016). Os principais representantes, ômega-3 e 6, são reconhecidos pela legislação brasileira como suplementos alimentares (BRASIL, 2018b).

Em 2015, a prímula (*Oenothera biennis* L.) foi a 12ª erva mais vendida nos Estados Unidos, sendo o óleo extraído de suas sementes utilizado para a melhora de sintomas da síndrome pré-menstrual, dermatite atópica e doenças inflamatórias, visto que apresenta quantidades significativas de AGPICLs (STONEMETZ, 2008; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018). A Instrução Normativa (IN) 28 publicada em 26 de julho de 2018 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autoriza o uso do óleo de prímula (OP) como suplemento alimentar, reforçando a necessidade de estudos e pesquisas científicas sobre este suplemento (BRASIL, 2018b).

Diante do exposto, o presente artigo de revisão tem como objetivo elucidar as características do OP e as possíveis aplicações na promoção da saúde humana.

## 2 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi realizada utilizando bases de dados como *Google Scholar*, *Medline*, *Scielo* e *Science Direct*. Os termos de busca utilizados foram: “gama-linolenic acid”, “*Oenothera* L.”, “Evening primrose”. Após análise dos estudos, os resultados observados foram compilados e discutidos neste artigo.

## 3 REVISÃO

### 3.1 ASPECTOS BOTÂNICOS DA PRÍMULA

O gênero *Oenothera* apresenta 145 espécies, a maioria nativa da América do Norte, colonizando atualmente diversas zonas climáticas e habitats (GREINER; KÖHL, 2014). A prímula era considerada uma flor silvestre até 1970, quando começaram pesquisas na Alemanha, Inglaterra e Holanda, acelerando sua domesticação (THAKUR et al., 2015). A partir de 1990, a prímula foi introduzida na China como flor ornamental, aumentando a produção local (DENG et al., 2001).

A espécie *Oenothera biennis* L. consiste em uma planta bienal ereta e pode atingir 2m de altura. A sua raiz é axial profunda, ancorada no solo com caules avermelhados. As sementes germinam durante o verão ou outono, originando flores em formato de roseta, as quais são regulares e apresentam corolas adicionadas de 4 pétalas amarelas. As

sementes possuem adaptações especiais para a dispersão, permanecendo viáveis no solo por décadas (STECKEL et al., 2019). O ciclo reprodutivo da planta é de 125 a 200 dias (DENG et al., 2001).

A característica principal da espécie corresponde à abertura das flores apenas ao anoitecer, justificando o nome popular da planta: prímula da noite. Estes hábitos são síncronos aos hábitos alimentares dos polinizadores primários da espécie (STECKEL et al., 2019; STONEMETZ, 2008). O óleo também é popularmente conhecido como óleo de onagra ou óleo de Evening Primrose (OLIVEIRA; VIEIRA; SILVA, 2020).

### 3.2 CONSTITUINTES QUÍMICOS DA PRÍMULA

Os extratos alcoólico e aquoso extraídos das partes aéreas das plantas apresentam quantidades significativas de compostos fenólicos e flavonoides. As raízes da espécie contêm esteróis, triterpenos, carboidratos, taninos e xantinas (TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018).

As sementes da prímula apresentam aproximadamente 20% de óleo, principal composto com aplicabilidade em saúde. O extrato oleoso, geralmente, é obtido pelo método de prensagem a frio. Cálcio, magnésio, potássio, fósforo, manganês, ferro, zinco, sódio e cobre também se destacam entre os compostos encontrados nas sementes (TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018).

A IN n° 87, publicada pela ANVISA em 15 de março de 2021, estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição dos ácidos graxos (AGs) e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. A resolução autoriza sementes de prímula para uso como suplemento alimentar, assim como a IN n° 28 também publicada pela ANVISA em 2018, e demonstra a composição de AGs das espécies, inclusive *Oenothera biennis* L (BRASIL, 2018b; 2021) (TABELA 1).

A composição do extrato oleoso da prímula destaca-se pelos dois principais AGPICLs pertencentes à classe ômega-6 presentes em quantidades significativas nas sementes, ácido linoleico (LA) e ácido gama-linolênico (GLA), os quais apresentam aplicabilidade em modulação da resposta inflamatória (MAHBOUBI, 2019). As quantidades de AGPICLs são dependente de fatores como idade da semente, método de cultivo e condições de crescimento (TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018). As safras parecem afetar estas quantidades, sendo que produtos da primavera

apresentam maior concentração de GLA quando comparado às de inverno (GREINER; KÖHL, 2014).

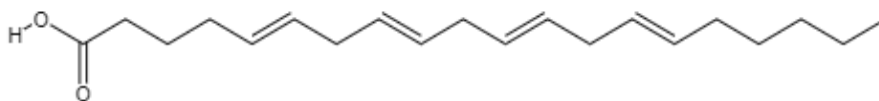
TABELA 1 - Lista de designações e composição de ácidos graxos do óleo de prímula (%)

Ácidos graxos	Composição (%)
<b>C16:0</b>	4,0 – 10,0
<b>C18:0</b>	1,0 – 4,0
<b>C18:1</b>	5,0 – 14,0
<b>C18:2</b>	65,0 – 85,0
<b>C18:3</b>	7,0 – 14,0

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2021).

O LA apresenta-se em abundância em dietas ocidentais, sobretudo resultante da ingestão de óleo de soja, produto básico na alimentação desta população (INNES; CALDER, 2018). Por outro lado, o GLA é encontrado em fontes vegetais limitadas destacando-se como o AGPICL diferencial no óleo extraído da *Oenothera biennis* L., o qual contém quantidades entre 8 e 10% de GLA declarados em literatura, valores coerentes ao indicado na legislação brasileira (TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018; BRASIL, 2021). O GLA apresenta em sua estrutura 18 carbonos e insaturações nas posições 6, 9 e 12 (FIGURA 1) (DAS, 2006; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

FIGURA 1 - Estrutura química do ácido gama-linolênico



Fonte: Os autores (2022)

### 3.3 ASPECTOS LEGAIS DO ÓLEO DE PRÍMULA NO BRASIL

Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 243, publicada pela ANVISA, os suplementos alimentares são produtos para ingestão oral, apresentados em formas farmacêuticas, destinados a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados (BRASIL, 2018c).

Em paralelo a esta legislação, a IN 28, publicada pela ANVISA em 2018, estabelece a lista de constituintes, limites de uso e a rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Apesar de não determinar a concentração permitida do OP ou GLA, as concentrações de ômega-6 são contempladas na legislação. A normativa estabelece limites máximos e mínimos da recomendação diária de consumo, indicado pelo fabricante, em crianças maiores de 3 anos (TABELA 2) (BRASIL, 2018b).

TABELA 2 - Limites dos nutrientes que deve ser fornecido pelo suplemento alimentar,  $\omega$ -6, na recomendação diária de consumo indicado pelo fabricante (g).

	4 a 8 anos	9 a 18 anos	$\geq 19$ anos	Gestantes	Lactantes
<b>Limite mínimo</b>	1,5	2,4	2,55	1,95	1,95
<b>Limite máximo</b>	15	24	25,5	19,5	19,5

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2018).

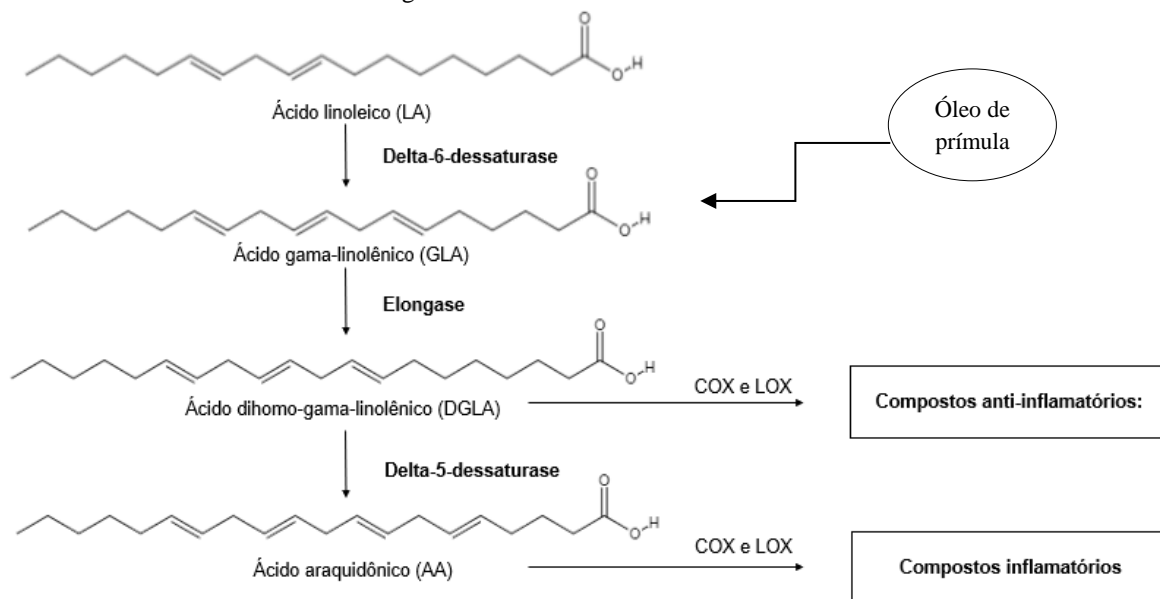
### 3.4 ATIVIDADE BIOLÓGICA DO ÓLEO DE PRÍMULA

O GLA foi caracterizado pela primeira vez em 1919, a partir do extrato da *Oenothera biennis* L., sendo a primeira fonte comercial de GLA para suplementação alimentar. A atuação na modulação da resposta inflamatória está associada aos produtos de metabolização do GLA (GUNSTONE, 1992; FERREIRA, 2022; THAKUR et al., 2015).

A enzima delta-6-dessaturase (D6D) catalisa a desidrogenação do LA em GLA, etapa essencial para a ação biológica dos AGPICL (BELCH; HILL, 2000). A semente de prímula apresenta esta enzima, sendo capaz de produzir diretamente o GLA (CHO; NAKAMURA; CLARKE, 1999; HUANG et al., 2010). O organismo humano também apresenta enzima D6D, contudo, sofre influência negativa de alguns fatores, principalmente envelhecimento celular. Condições como tabagismo, alcoolismo, deficiência de magnésio e dieta rica em ácidos graxos saturados podem acelerar este processo (MUGGLI, 2005; TIMOSZUK; BIELAWSKA; SKRZYDLEWSKA, 2018).

Após a etapa de conversão de LA em GLA ou ingestão direta do GLA, a cadeia de hidrocarbonetos sofre alongamento por meio da enzima elongase, originando o ácido dihomo-gama-linolênico (DGLA) (FIGURA 2). O DGLA é metabolizado por meio das vias cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) em prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos anti-inflamatórios, suprimindo a resposta inflamatória (LEVENTHAL; BOYCE; ZURIER, 1993; SERGEANT; RAHBAR; CHILTON, 2016).

Figura 2 - Metabolismo do GLA



Fonte: Os autores (2022)

Legenda: COX (via cicloxigenase); LOX (via lipoxigenase).

A partir do DGLA pode ocorrer a síntese de ácido araquidônico (AA), em consequência da ação da enzima delta-5-dessaturase. O AA, de forma oposta e competitiva, também é substrato das vias COX e LOX, contudo produz eicosanoides pró-inflamatórios e agregantes plaquetários. A conversão de GLA em AA parece ocorrer em menor escala quando comparado a DGLA e, por isso, estudos demonstram que o efeito anti-inflamatório prevalece com a ingestão direta de GLA (NICOLAOU, 2013).

### 3.5 POSSÍVEIS APLICAÇÕES CLÍNICAS DO ÓLEO DE PRÍMULA

#### 3.5.1 Dermatite atópica

Os AGPICLs são essenciais para a estrutura e funções dermatológicas dos mamíferos. Diante disso, a suplementação com estes compostos apresenta baixo custo e resultados satisfatórios na prevenção e cicatrização de feridas abertas (ROSA et al., 2021). O LA constitui aproximadamente 12% dos AGPICLs cutâneos e seus metabólitos são importantes para a manutenção fisiológica e homeostase da pele. A fosfolipase A2, principal enzima lipolítica atuante na biossíntese de eicosanoides, regula a liberação de AA para a pele. Mediante situações de estresse oxidativo, a enzima apresenta ação exacerbada, aumentando processos inflamatórios locais (FERREIRA, 2022; NICOLAOU, 2013).

A dermatite atópica define-se por uma doença alérgica crônica atribuída a fatores genéticos e ambientais, ainda não totalmente esclarecidos. No Brasil, a doença afeta 13% de crianças e adolescentes; em 90% dos casos as lesões iniciam até os primeiros 5 anos de vida (SILVA et al., 2020). Pele seca e prurido, sintomas principais da doença, são associados à defeitos na enzima D6D, justificando a suplementação de GLA em pacientes acometidos (MANKU et al., 1982; YOON; LEE; LEE, 2002).

Doses orais de OP foram avaliadas em 60 adultos e 39 crianças que apresentavam dermatite atópica. Adultos ingeriram diariamente 2g, 4g ou 6g de OP (8-9% de GLA), enquanto crianças ingeriram 1g ou 2g de OP. O estudo demonstrou melhora clínica significativa após 12 semanas de suplementação com doses de 4 e 6g em adultos e 2g em crianças (WRIGHT, 1982, 1985).

Em outro estudo, indivíduos com dermatite atópica foram suplementados com 4 cápsulas de OP (160mg de GLA/dia). Quando comparados a indivíduos saudáveis, os pacientes apresentaram modulação de fatores inflamatórios e a eficácia foi observada por meio da melhora dos sintomas de pele seca e escamosa e prurido (YOON; LEE; LEE, 2002).

Um terceiro ensaio clínico avaliou indivíduos com dermatite atópica após a ingestão de cápsulas de OP diariamente (320 e 480mg de GLA) durante 3 meses. Os resultados desta suplementação demonstraram aumento significativo de GLA e DGLA plasmáticos, associados à melhora de sinais e sintomas clínicos doença (SIMON et al., 2014). Em contrapartida, outro estudo realizado por meio da suplementação durante 6 meses, jovens adultos portadores de dermatite atópica não demonstraram impactos nos níveis plasmáticos de AA e DGLA (MANKU et al., 1982).

### **3.5.2 Artrite reumatoide**

Artrite reumatoide corresponde uma doença inflamatória autoimune, a qual afeta articulações e atinge cartilagem e ossos devido à alta concentração de macrófagos e células T no líquido sinovial (DAWCZYNSKI et al., 2011). A condição diminui a qualidade de vida de pacientes, afetando funções físicas, incapacitando a realização de atividades diárias e justificando a procura por alternativas para aumentar a qualidade de vida (WIENS et al., 2017).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são utilizados como tratamento convencional, porém podem causar efeitos adversos gastrointestinais e renais importantes. Diante disso, produtos que não promovam os efeitos indesejados, como



óleos vegetais com propriedades anti-inflamatórias, estão sendo estudadas (FERREIRA, 2022; KUMAR et al., 2008).

O OP foi administrado em dose diária de 6g (540mg de GLA) em 40 pacientes portadores de artrite reumatoide e lesão no trato gastrointestinal induzida por AINEs. Comparando os resultados ao grupo placebo, o OP induziu uma melhora leve nos sintomas após 24 semanas de suplementação (BRZESKI; MADHOK; CAPELL, 1991).

A co-suplementação de 1300mg de OP (240mg de GLA) e óleo de peixe, por 12 semanas, demonstrou redução na agregação plaquetária, quando administrados em 60 mulheres com a artrite reumatoide (TOMIC-SMILJANIC et al., 2019). A ingestão destes dois suplementos, por mesmo período, também resultou em níveis positivos de AGPICLs no plasma e fosfolipídios plasmáticos, induzindo melhora no status clínico dos pacientes (VESELINOVIC et al., 2017).

Contrapondo estes resultados, anteriormente, indivíduos com artrite reumatoide receberam 20mL de OP diariamente (9% de GLA). Os resultados demonstraram alterações significativas nos AGPICLs séricos, consideradas negativas pelos autores e demonstrando a necessidade de cautela com a ingestão do OP (JANTTI et al., 1989).

### 3.5.3 Saúde da Mulher

A síndrome pré-menstrual engloba sintomas somáticos, emocionais e comportamentais, os quais acometem mulheres durante o ciclo menstrual. Diversos sintomas clínicos estão associados à esta condição, destacando-se ansiedade, depressão, fadiga, cefaleia, insônia, mastalgia, dor nas costas, irritabilidade e síndrome do intestino irritável (MAHBOUBI, 2019; WANG; CHEN; LIU, 2008).

As causas da síndrome ainda não estão totalmente esclarecidas, contudo concentrações de neurotransmissores, prostaglandinas, hormônios e minerais parecem fatores determinantes para o desenvolvimento dos sintomas. Produtos naturais atuantes na modulação da produção de prostaglandinas estão sendo pesquisadas (FERREIRA, 2022; SAKI et al., 2015). Ao longo do ciclo menstrual, algumas mulheres podem apresentar aumento nos níveis de prolactina, provocando sensibilidade ao hormônio e aumento dos sintomas. As prostaglandinas também modulam os níveis de prolactina e podem auxiliam no tratamento da síndrome (ROCHA FILHO et al., 2011).

Mulheres com ciclo menstrual regulado e queixas características de síndrome pré-menstrual foram avaliadas após suplementação diária de 1500mg de OP. O estudo demonstrou redução dos sintomas após 3 meses de suplementação (SAKI et al., 2015).

Dor nas mamas, sinônimo de mastalgia, é causa frequente de procura por especialistas (BLOMMERS et al., 2002). A dor cíclica é resultado das mudanças hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual. A deficiência de GLA e seus metabólitos resulta em sensibilidade do tecido mamário aos hormônios sexuais, refletindo em dores locais. Neste contexto, estudos intervencionais buscam avaliar a eficácia de OP no sintoma da dor mamária (MAHBOUBI, 2019).

Mulheres orientais com mastalgia cíclica foram suplementadas com 6g de OP (240mg de GLA/dia) durante 3 meses. Os resultados demonstraram eficácia clínica do suplemento e, diante disso, os autores recomendaram OP como primeira linha de tratamento em mulheres orientais (CHEUNG, 1999). Por outro lado, mulheres com mastalgia também foram suplementadas com doses diárias de 3g de óleo de peixe e OP, combinados ou isolados. Após 6 meses de suplementação não houve benefício claro promovido pelo uso dos suplementos (BLOMMERS et al., 2002).

Medicamentos hormonais sintéticos são utilizados para o tratamento da mastalgia, porém, apesar de empregados na prática clínica, podem causar efeitos adversos importantes. O OP foi comparado ao um medicamento para o manejo da mastalgia. O medicamento sintético com dose diária de 200mg foi administrado em 50 mulheres com dor moderada ou severa nas mamas. A fim de comparação, outras 50 mulheres, em mesmas condições, ingeriram 1000mg de OP diariamente por um período de 3 meses. O estudo demonstrou a eficácia dos dois tratamentos para o controle das dores. No entanto, os autores defendem OP como primeira escolha, visto que não apresenta efeitos adversos a partir de sua administração (PARVEEN et al., 2007). Em contrapartida, 397 mulheres com dores mamárias foram suplementadas durante 4 meses por meio de 4g de OP (320mg de GLA/dia). A suplementação não demonstrou eficácia no controle da dor (GOYAL; MANSEL, 2005).

A ausência de menstruação permanente por 12 períodos contínuos, sem intervenções medicamentosas ou cirúrgicas, caracteriza o processo biológico e natural de menopausa. Os problemas associados ao período de menopausa são ondas de calor, suor noturno, secura vaginal, distúrbio do sono, depressão e cefaleia, relacionados a diminuição na concentração de estrogênio (FARZANEH; FATEHI, 2013).

Mulheres no período de menopausa com queixa de ondas de calor foram suplementadas com dose diária de 1000mg de OP durante 6 semanas. A ingestão de OP foi eficaz no controle das ondas de calor (FARZANEH; FATEHI, 2013). *Glycine max*, *Actae racemosa* e *Vitex agnus-castus*, fitoterápicos utilizados para controle das ondas de

calor, foram combinados à OP (50mg de GLA/dia) para suplementação de mulheres na pós-menopausa. A intervenção foi considerada alternativa segura para o manejo de sintomas (RATTANATANTIKUL; MAIPRASERT; SUGKRAROEK, 2020; TUMSUTTI et al., 2021).

Os resultados de estudos clínicos sobre a eficácia do OP na saúde da mulher demonstram efeito terapêutico em síndrome pré-menstrual, mastalgia e ondas de calor. A mastalgia apresenta resultados mais consistentes da atividade positiva da suplementação e reforça o uso de OP como primeira escolha, visto não apresentar efeitos colaterais destacados (FERREIRA, 2022; FERREIRA; ROCHA; GARCIA, 2021; MAHBOUBI, 2019).

#### **4 CONCLUSÃO**

De forma geral, a aplicabilidade do OP na saúde humana ocorre em maior escala em doenças dermatológicas, como dermatite atópica, artrite reumatoide e saúde da mulher, destacando-se síndrome pré-menstrual, mastalgia e ondas de calor. A dificuldade do consenso sobre os eventuais benefícios do OP está relacionada aos fatores individuais e diferentes esquemas de intervenção estudados. A partir desta revisão destaca-se a necessidade de definir condições de intervenção e estudá-las mediante ensaios clínicos randomizados e padronizados.

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIA DE ALIMENTOS PARA FINS ESPECIAIS E CONGÊNERES (ABIAD). Disponível em: <https://abiad.org.br/pesquisa-de-mercado-suplementos-alimentares/#wrap>. Acesso em: 01 mar 2022.

BELCH, J. JF.; HILL, A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 35, p. 352–356, 2000.

BLOMMERS, J.; KLERK, E. S. M. D. L.; KUIK, D. J.; BEZEMER, P. D.; MEIJER, S. Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia : A randomized , double-blind , controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 6, n. 28, p. 1389–1394, 2002. DOI: 10.1067/mob.2002.127377.

BRASIL, ANVISA. Instrução normativa - IN nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, v. 2018, n. 2, 2018b. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN\\_28\\_2018\\_COMP.pdf/db9c7460-ae66-4f78-8576-dfd019bc9fa1](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_COMP.pdf/db9c7460-ae66-4f78-8576-dfd019bc9fa1). Acesso em: 01 mar 2022.

BRASIL, ANVISA. Instrução Normativa - IN nº 87, DE 15 de março DE 2021. Estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição de ácidos graxos e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, v. 2021, p. 6, 2021.

BRASIL, ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, v. 144, n. 1, p. 100, 2018c. DOI: 10.29333/aje.2019.423a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.080><http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.06.007><https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02309/full><http://dx.doi.org/10.1007/s13762->. Acesso em: 01 mar 2022.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 661, de 25 de outubro de 2018. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, v. 2018, n. 1, 2018a. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/47986175/do1-2018-10-31-resolucao-n-661-de-25-de-outubro-de-2018-47986059](https://www.in.gov.br/materia/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/47986175/do1-2018-10-31-resolucao-n-661-de-25-de-outubro-de-2018-47986059). Acesso em: 01 mar 2022.

BRZESKI, B. Y. M.; MADHOK, R.; CAPELL, H. A. Evening Primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **British Journal of Rheumatology** 1991, v. 30, n. 5, p. 5–7, 1991.

CHEUNG, K. L. C. Management of Cyclical Mastalgia in Oriental Women: Pioneer Experience of Using Gamolenic Acid (Efamast) in Asia. **Australian New Zealand Journal of Surgery**, v. 69, n. 1, p. 492–494, 1999.

CHO, H. P.; NAKAMURA, M. T.; CLARKE, S. D. Cloning , Expression , and Nutritional Regulation of the Mammalian  $\Delta$ -6 Desaturase \*. **The Journal of Biological**

**Chemistry**, v. 274, n. 1, p. 471–477, 1999.

DAS, U. Essential Fatty Acids - A Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 7, n. 6, p. 467–482, 2006. DOI: 10.2174/138920106779116856.

DAWCZYNSKI, C.; HACKERMEIER, U.; VIEHWEGER, M.; STANGE, R.; SPRINGER, M. Incorporation of n-3 PUFA and  $\gamma$ -linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis - a randomized controlled human intervention trial Incorporation of. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 130, p. 2–12, 2011. DOI: 10.1186/1476-511X-10-130. Disponível em: <http://www.lipidworld.com/content/10/1/130>. Acesso em: 01 mar 2022.

DENG, Y. C.; HUA, H. M.; LI, J.; LAPINSKAS, P. Studies on the cultivation and uses of evening primrose (*Oenothera* spp.) in China. **Economic Botany**, v. 55, n. 1, p. 83–92, 2001.

FARZANEH, F.; FATEHI, S. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes : a randomized clinical trial. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 288, n. 5, p. 1075–1079, 2013. DOI: 10.1007/s00404-013-2852-6.

FERREIRA, M. S. Ácido Gama-Linolênico NNa Suplementação Humana: Revisão De Escopo. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Ciências da Saúde, UFPR, Curitiba, 2022.

FERREIRA, M. S.; ROCHA, K. D. C.; GARCIA, C. E. R. Aplicações biológicas do ácido gama-linolênico. *Em: Compostos bioativos e suas aplicações*. 1. ed.: Merida, 2021. p. 359–377. DOI: <https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-7-4.c16>.

GOYAL, A.; MANSEL, R. E. A Randomized Multicenter Study of Gamolenic Acid (Efamast ) with and without Antioxidant Vitamins and Minerals in the Management of Mastalgia. **The Breast Journal**, v. 11, n. 1, p. 41–47, 2005.

GREINER, S.; KÖHL, K. Growing evening primroses (*Oenothera*). **Frontiers in plant science**, v. 5, n. 38, p. 1–13, 2014. DOI: 10.3389/fpls.2014.00038.

GUNSTONE, F. D. Gammar linolenic acid-occurrence and physical and chemical properties. **Progress in Lipid Research**, v. 31, n. 2, p. 145–161, 1992. DOI: 10.1016/0163-7827(92)90007-6.

HUANG, S.; LIU, R.; NIU, Y.; HASI, A. Cloning and Functional Characterization of a Fatty Acid  $\Delta$  6 Desaturase from *Oenothera biennis* : Production of  $\gamma$  Linolenic Acid by Heterologous Expression in *Saccharomyces cerevisiae*. **Russian Journal of Plant Physiology**, v. 57, n. 4, p. 609–614, 2010. DOI: 10.1134/S1021443710040163.

INNES, J. K.; CALDER, P. C. Omega-6 fatty acids and inflammation. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 132, n. 21, p. 41–48, 2018. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.03.004.

JANTTI, J.; NIKKARI, T.; SOLAKIVI, T.; VAPAATALO, H. Evening primrose oil in rheumatoid arthritis : changes in serum lipids and fatty acids. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 48, n. 1, p. 124–127, 1989.

KAMINSKI, M.; KREGIELSKA-NAROZNA, Matylda; BOGDANSKI, Pawel. Determination of the Popularity of Dietary Supplements Using Google Search Rankings. **Nutrients**, v. 12, n. 908, p. 1–15, 2020.

KUMAR, P.; STRANG, A.; HO, M.; MAPLE, C.; RADEDERSTOFF, D.; MORLEY, K.; BELCH, J. The effects of borage oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirements in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2008. DOI: 10.2202/1553-3840.1133.

LEE, J. M.; LEE, H.; KANG, S. B.; PARK, W. J. Fatty acid desaturases, polyunsaturated fatty acid regulation, and biotechnological advances. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2016. DOI: 10.3390/nu8010023.

LEVENTHAL, L. J.; BOYCE, E. G.; ZURIER, R. B. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Gammalinolenic Acid. **Annals of Internal Medicine**, v. 119, n. 9, p. 867–873, 1993.

MAHBOUBI, M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. **Journal of Menopausal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 74, 2019. DOI: 10.6118/jmm.18190.

MANKU, M. S.; HORROBIN, D. F.; MORSE, N.; KYTE, V.; INFIRMARY, R. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. **Prostaglandins Leukotrienes and Medicine**, v. 9, n. 1, p. 615–628, 1982.

MOLIN, T. R. D.; LEAL, G. C.; MÜLLER, L. S.; MURATT, D. T.; MARCON, G. Z.; DE CARVALHO, L.; VIANA, C. Marco Regulatório dos Suplementos Alimentares e o Desafio à Saúde Pública. **Revista Saúde Pública**, v. 53, n. 90, p. 1–12, 2019.

MUGGLI, R. Systemic evening primrose oil improves the biophysical skin parameters of healthy adults. **Internacional Journal of Cosmetic Science**, v. 27, n. 1, p. 243–249, 2005.

NAKHAL, S. A.; DOMIATI, S. A.; AMIN, M. E. K.; EL-LAKANY, A. M. Assessment of pharmacy students' knowledge, attitude, and practice toward herbal dietary supplements. **Journal of American College Health**, v. 1, n. 1, p. 1–5, 2020. DOI: 10.1080/07448481.2020.1825226. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07448481.2020.1825226>. Acesso em: 01 mar 2022.

NICOLAOU, A. Eicosanoids in skin inflammation. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 88, n. 1, p. 131–138, 2013. DOI: 10.1016/j.plefa.2012.03.009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2012.03.009>.

OLIVEIRA, J.; VIEIRA, A.; SILVA, A. S. Evening Primrose Oil in the treatment of Mastodynia – evidence or myth? **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 14, n. 4, p. 243–248, 2020.

PARVEEN, S.; SARWAR, G.; ALI, M.; CHANNA, G. A. Danazol versus oil of evening primrose in the treatment of mastalgia. **Pakistan Journal of Surgery**, v. 23, n. 1, p. 10–13, 2007.

RATTANATANTIKUL, T.; MAIPRASERT, M.; SUGKRAROEK, P. Efficacy and Safety of Nutraceutical on Menopausal Symptoms in Post-Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Clinical Trial. **Journal of Dietary Supplements**, v. 1, n. 1, p. 1–15, 2020. DOI: 10.1080/19390211.2020.1853648. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1853648>. Acesso em: 01 mar 2022.

ROCHA FILHO, E. A.; LIMA, J. C.; PINHO NETO, J. S.; MONTARROYOS, U. Essential fatty acids for premenstrual syndrome and their effect on prolactin and total cholesterol levels: A randomized, double blind, placebo-controlled study. **Reproductive Health**, v. 8, n. 2, p. 1–9, 2011. DOI: 10.1186/1742-4755-8-2. Disponível em: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/8/1/2>. Acesso em: 01 mar 2022.

ROSA, L. M. S.; KLEINSCHMIDT, F. L.; DO AMARAL, V.; CARDOSO, B. M. Uso de ácidos graxos como opção original no tratamento de feridas crônicas : uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 79331–79350, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n8-239.

SAKI, M.; AKBARI, S.; SAKI, M.; TARRAHI, M. J.; GHOLAMI, M.; PIRDADEH, S. The effect of primrose oil on the premenstrual syndrome among the female students in Lorestan University of Medical Sciences : A triple blind study. **Journal of Nursing and Midwifery Sciences**, v. 2, n. 1, p. 20–26, 2015.

SERGEANT, S.; RAHBAR, E.; CHILTON, F. H. Gamma-linolenic acid, Dihommo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. **European Journal of Pharmacology**, v. 785, n. 15, p. 77–86, 2016. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.

SILVA, J. da C.; TEIXIERA, E. R.; DA SILVA, J. L. L.; ALMEIDA, G. L. Conhecendo um pouco mais dos cuidados à pessoa com dermatite atópica: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 36808–36818, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-281.

SIMON, D. et al. Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis. **Advances in Therapy**, v. 32, n. 2, p. 180–188, 2014. DOI: 10.1007/s12325-014-0093-0.

STECKEL, L. E.; SOSNOSKIE, L. M.; STECKEL, S. J.; BURNS, R. Common evening-primrose (*Oenothera biennis* L.). **Weed Tecnology**, v. 33, n. 5, p. 2017–2020, 2019. DOI: 10.1017/wet.2019.53.

STONEMETZ, D. A Review of the Clinical Efficacy of Evening Primrose. **Holistic Nursing Practice**, v. 22, n. 3, p. 171–174, 2008.

THAKUR, U.; DUTT, B.; SARVADE, S.; SHARMA, K. R. Effect of FYM Doses and Plant Spacing on Production of *Oenothera biennis* L. **Indian Journal of Ecology**, v. 42, n. 2, p. 359–362, 2015.

TIMOSZUK, M.; BIELAWSKA, K.; SKRZYDLEWSKA, E. Evening primrose (*Oenothera biennis*) biological activity dependent on chemical composition.

**Antioxidants**, v. 7, n. 8, p. 1–11, 2018. DOI: 10.3390/antiox7080108.

TOMIC-SMILJANIC, M.; VASILJEVIC, D.; LUCIC-TOMIC, A.; ANDJELKOVIC, N. Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 9, p. 2443–2450, 2019.

TUMSUTTI, P.; MAIPRASERT, M.; SUGKRAROEK, P.; WANITPHAKDEEDECHA, R.; BUMRUNGPET, A. Effects of a combination of botanical actives on skin health and antioxidant status in post- - menopausal women : A randomized , controlled clinical trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1111/jocd.14345.

VESELINOVIC, M. et al. Clinical Benefits of n-3 PUFA and  $\alpha$ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Nutrients**, v. 9, n. 325, p. 1–11, 2017. DOI: 10.3390/nu9040325.

WANG, W.; CHEN, H.; LIU, J. Evening Primrose Oil or other essential fatty acids for the treatment of pre-menstrual syndrome (PMS). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 153, n. 4, p. 189–192, 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD001123.pub3.

WIENS, A. et al. Treatment interruption of biological drugs and tofacitinib in rheumatoid arthritis : A systematic review of case reports. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 4, p. 1–11, 2017.

WRIGHT, S. Oral Evening- Primrose-Seed Oil Improves Atopic Eczema. **The Lancet**, v. 20, p. 1120–1122, 1982.

WRIGHT, S. Atopic dermatitis and essential fatty acids: A biochemical basis for atopy? **Acta Dermato-Venereologica**, v. 114, p. 143–145, 1985.

YOON, S.; LEE, J.; LEE, S. The Therapeutic Effect of Evening Primrose Oil in Atopic Dermatitis Patients with Dry Scaly Skin Lesions Is Associated with the Normalization of Serum Gamma-Interferon. **Skin Pharmacology and applied skin physiology**, v. 15, n. 1, p. 20–25, 2002.