



## II CONPESQ Congresso de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação

Os novos rumos da ciência pós-pandemia

12 a 16 de abril de 2021 Universidade Federal do Cariri - UFCA

**Italo Constâncio de Oliveira<sup>1</sup>**

**Pedro Walisson Gomes Feitosa<sup>2</sup>**

**Maria Stella Batista de Freitas Neta<sup>3</sup>**

**Rayane da Silva Moura<sup>4</sup>**

**Jorge Lucas de Sousa Moreira<sup>5</sup>**

**Maria Elizabeth Pereira Nobre<sup>6</sup>**

### **POTENCIAL NEUROPROTETOR DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **INTRODUÇÃO**

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um dos distúrbios neurológicos mundiais mais devastadores (AZARPAZHOOH et al., 2019). Para essa categoria, existem dois tipos de acidente vascular cerebral: o isquêmico (AVCI) e o hemorrágico (AVCH). O primeiro inclui o infarto cerebral aterotrombótico, o AVC cardioembólico e o infarto lacunar, enquanto o segundo, a hemorragia intracerebral e a hemorragia subaracnóidea. É importante ressaltar, antes de tudo, que as formas comuns de AVC são heterogêneas e, provavelmente, resultam em parte dos efeitos aditivos ou multiplicativos de um amplo espectro de alelos patogênicos, cada um destes conferindo um pequeno grau de risco. Ademais, tais alelos podem aumentar a predisposição de indivíduos a tipos ou subtipos específicos de acidente vascular cerebral, afetando certos fatores intermediários que levam ao AVC, ou têm um efeito independente direto no risco de acidente vascular cerebral (YAMADA, 2020; JACKOVA et al., 2020).

---

1 Universidade Federal do Cariri, italo.constancio@aluno.ufca.edu.br, Programa de Iniciação Científica PIBIC/UFCA.

2 Universidade Federal do Cariri, pedro.walisson@aluno.ufca.edu.br, Programa de Iniciação Científica PIBIC/UFCA.

3 Universidade Federal do Cariri, maria.stella@aluno.ufca.edu.br, Programa de Iniciação Científica PIBIC/UFCA.

4 Universidade Federal do Cariri, rayane.silva@aluno.ufca.edu.br, Programa de Iniciação Científica PIBIC/UFCA.

5 Universidade Federal do Cariri, jorge.lucas@aluno.ufca.edu.br, Programa de Iniciação Científica PIBIC/UFCA.

6 Universidade Federal do Cariri, elizabeth.nobre@ufca.edu.br, Docente da Universidade Federal do Cariri.

Nesse ínterim, o AVC se caracteriza como uma das principais causas de morte e de invalidez permanente em todo o mundo, o que se reflete, também, no Brasil. O AVCI é, entretanto, o mais comum, correspondendo a 80% de todos os tipos (SILVA et al., 2020). Os acidentes isquêmicos são causados por uma redução crítica do fluxo sanguíneo cerebral regional, por isso, seu substrato patológico é o infarto isquêmico do tecido cerebral, e a localização, a extensão e a forma dos infartos dependem do tamanho do vaso ocluído, do mecanismo de obstrução arterial e da capacidade compensatória do sistema vascular (HOSSMANN; HEISS, 2010).

Nesse contexto, surge a avaliação das ações anti-inflamatórias e antinociceptivas do ácido graxo poli-insaturado ômega-3 (AGPI-3) cujos mecanismos sugeridos podem envolver a inibição de ciclo-oxigenases e ativação microglial, levando a uma liberação reduzida de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , entre outros fatores (NOBRE et al., 2013). Posteriormente, demonstrou-se, também, que a administração de pequenas doses de ômega-3 protegeu ratos contra lesões isquêmicas globais, corroborando o efeito neuroprotetor, em grande parte devido às suas propriedades anti-inflamatórias (NOBRE et al., 2016). Este estudo objetiva, portanto, realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o potencial neuroprotetor do ômega 3 na isquemia cerebral global, haja vista os importantes achados que podem contribuir para mitigar os efeitos desse grave problema de saúde pública.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicos (PubMed e SCOPUS) para selecionar estudos publicados sobre o potencial neuroprotetor do ômega-3 na prevenção ou tratamento do AVCI, apresentando recortes epidemiológicos, manifestações clínicas e laboratoriais, seguindo os itens de Diretrizes para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA). Havia dois revisores independentes e um terceiro revisor consultado em casos de artigos de interesse conflitante.

Foram aplicadas as palavras-chave “cerebral ischemia”; “stroke”; “omega-3 fatty acids”; “DHA”; “EPA”; “neuroprotection” e “neurological function” para identificar artigos publicados entre janeiro de 2015 e março de 2020. Foram excluídos artigos de revisão, bem como comentários de literatura, editoriais, comunicações e cartas ao editor. Cada artigo foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha no programa Microsoft Excel, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e periódico. Em seguida, os trabalhos foram submetidos ao protocolo PRISMA para revisões sistemáticas. Posteriormente, os principais achados de cada artigo selecionado para a amostra final foram compilados nesta revisão.

## **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

### **ARTIGOS SELECIONADOS E SUAS CARACTERÍSTICAS**

Um total de 335 artigos foram recuperados usando a estratégia de busca. Após triagem por resumo e título, 47 foram selecionados para avaliação em texto completo. Desses, 35 foram excluídos por inadequação à proposta desta revisão e 2 por serem duplicados. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 1. Esta revisão incluiu 10 estudos publicados entre 2015 e 2017, realizados entre Brasil, China, Estados Unidos, Alemanha, Coreia do Sul e França (Quadro 1).

### **RESULTADOS PRIMÁRIOS**

A isquemia cerebral se deve à interrupção do suprimento sanguíneo para o cérebro, levando seu tecido à hipóxia e, conseqüentemente, à necrose. Conhecida popularmente como AVC ou AVC isquêmico, é um acometimento temido por sua alta taxa de mortalidade e às sequelas que muitas vezes perduram, levando recorrentemente à desabilitação. Os ácidos graxos de ômega-3 são essenciais para a neuroproteção cortical no AVC isquêmico, agindo, como além de um importante substrato energético, em diversos setores que garantem o melhor funcionamento fisiológico do sistema nervoso central (BOUROUROU; HEURTEAUX; BLONDEAU, 2016; BERRESSEM et al, 2016; ZHANG et al, 2010).

Dentre tais setores, o Ômega-3 pode agir garantindo uma melhor vasodilatação (DHA e EPA), oferecendo um avanço considerável na melhora de aprendizagem espacial e de memória, na diminuição dos níveis de ansiedade após a isquemia e, até mesmo, reduzindo o tamanho do infarto, segundo alguns autores. Além dessas características, foi comprovada também a função do Ômega-3 na estabilização de placas de ateroma e na diminuição da infiltração de macrófagos nessas placas. As diferentes formas ativas do PUFA n-3, a saber, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosapentaenoico (DPA) demonstraram atuar de maneiras diferentes na prevenção de problemas vasculares, sendo o DHA um importante redutor do risco de um AVC aterotrombótico, já o DPA apresenta ação de diminuição de risco no caso de AVC cardioembólico (SHI et al., 2016). A síntese dos achados evidenciados nos artigos encontra-se em Quadro-1 abaixo.

**Quadro-1.** Autor e ano de publicação, país de realização do estudo, objetivo, metodologia, resultados e conclusão dos 10 estudos incluídos

Autor e ano	País	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
SABER et al. (2017)	Estados Unidos	Investigar a relação entre o EPA circulante, o DPA e o DHA com risco de AVC isquêmico, aterotrombótico e cardioembólico total.	Verificou-se os níveis de ácidos graxos fosfolipídicos (AGF) circulantes no início do estudo em 3 coortes. Os derrames isquêmicos foram classificados em aterotrombóticos ou cardioembólicos. O risco de acordo com os níveis de AGF foi avaliado usando riscos proporcionais de Cox ou regressão logística condicional.	Após o ajuste multivariado, menor risco de AVC isquêmico total foi observado com os níveis de DPA e DHA mais altos, mas não com os de EPA. O DHA foi associado ao menor risco de AVC aterotrombótico e DPA ao menor risco de AVC cardioembólico.	Após o ajuste multivariado, menor risco de AVC isquêmico total foi observado com os níveis de DPA e DHA mais altos, mas não com os de EPA. O DHA foi associado ao menor risco de AVC aterotrombótico e DPA ao menor risco de AVC cardioembólico.
ZHANG et al. (2015)	China; Estados Unidos	Elucidar os mecanismos subjacentes à proteção concedida pelos AGPI-3 contra lesões isquêmicas neuronais.	A suplementação de AGPI-3 foi iniciada no 2º dia de gestação em ratas. O dano por hipoxia/isquemia (H/I) foi induzido em filhotes com 7 dias de vida por oclusão da artéria carótida comum unilateral. A perda de tecido cerebral, a morte celular, a ativação de eventos de sinalização, os efeitos dos AGPI-3 na morte celular pela privação de oxigênio-glicose e o mecanismo subjacente de proteção foram avaliados após H / I.	Os AGPI-3 reduziram a perda de tecido cerebral aos 7 dias após a H/I e melhoraram os desfechos neurológicos, enquanto a inibição da sinalização PI3K / Akt anulou parcialmente esse efeito neuroprotetor. O DHA/EPA preveniram a morte neuronal isquêmica e aumentaram a produção de fosfatidilserina.	Os AGPI-3s protegem contra danos cerebrais induzidos por H/I em neonatos, ativando a via Akt de sobrevivência em neurônios comprometidos, promovem a formação de fosfatidilserina e propiciam a atividade da Akt.
LIN et al. (2015)	China; Estados Unidos	Examinar se o DHA protege o cérebro de lesões e diminui o risco de transformação	Foi injetada uma substância com 50% de dextrose em ratos machos da raça Sprague-Dawley para induzir hiperglicemia 10 min antes de terem sido realizadas 1,5 hora de oclusão da artéria cerebral média do filamento	O tratamento reduziu a (TH) e melhorou o desfecho neurológico de 7 dias. Reduziu o volume do infarto e melhorou a integridade da barreira hematoencefálica (BHE) em ratos tratados com DHA. Além	O DHA atenuou a hiperglicemia e melhorou a função neurológica, preservando a integridade da BHE e reduzindo a inflamação.

		hemorrágica (TH) por hiperglicemia após isquemia focal.	(MCAO) aliado ao tratamento com DHA (10mg / kg) 5min antes da reperfusão.	disso, o DHA reduziu a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) no cérebro.	
SON G et al. (2015)	Coreia do Sul	Verificar a hipótese de que uma baixa proporção de ácidos graxos (AG) plasmáticos estaria associada às doenças cerebrais dos pequenos vasos (DCPV).	Estudo com 220 pacientes com infarto cerebral de primeiro episódio, com até 7 dias após o início dos sintomas. A presença e a carga de micro-hemorragias cerebrais (MHC), alto grau de alterações de substância branca (ASB), alto grau de espaços perivasculares (AGEP) e infartos lacunares assintomáticos (ILA) foram investigados	Os MHCs, ASBs e AGEPs foram negativamente correlacionados com a proporção de EPA, DHA e AGP3 na análise univariada; já multivariada, uma menor proporção de AE, AD e AGP3s foi associada à presença de MHCs, ASBs e AGEP, mas não de ILAs. O escore total de DCPV foi inversamente correlacionado com a proporção de AE, AD e AGP3.	Foi encontrada uma associação entre baixas proporções de plasmídeos e AGP3 e patologias de DCPV cerebrais.
BOU ROU et al. (2016)	França	Avaliar o uso do ácido alfa-linolênico (AAL) como terapia adjuvante para recuperação do AVC, comparando a suplementação oral com intravenosa	Usaram-se ratos, machos, de 4 semanas de idade, com uma dieta enriquecida com AAL, os lipídios do óleo de colza representam 10% e o AAL, 0,75% em peso. O peso corporal e o consumo de água e alimentos foram monitorados. Com relação à suplementação parenteral, os animais tiveram injetados na veia peniana 2 h e 3, 7, 10, 14, 17 e 21 dias após a oclusão da artéria cerebral média (OACM).	A suplementação de AAL na dieta foi melhor do que o tratamento intravenoso na melhora da coordenação motora, mas essa melhora não foi devido a um efeito neuroprotetor, já que o tamanho do infarto não foi reduzido. Ambos os tipos de suplementação melhoraram a aprendizagem espacial e a memória. Houve maior sobrevida dos neurônios do hipocampo.	Identificou-se que a preservação do hipocampo tem um efeito intrínseco no tratamento com ALA, levando a déficits cognitivos reduzidos, o que não se deve à bioconversão do DHA.
BERR ESSE M et	Alemanha	Testar a eficácia de um tratamento	Camundongos fêmeas foram submetidos a 90 minutos de OACM. Sendo aplicada uma dose única de	A injeção intravenosa de OGV reduziu tamanho e gravidade do AVC, restaurou a função	O tratamento agudo do AVE com uma única dose intravenosa de OGV

al (2016 )		agudo com uma emulsão lipídica de ω-3 de cadeia longa (OGV), contendo óleo de peixe e α-tocoferol na oclusão transitória da artéria cerebral média (OACM) de AVCI.	OGV, após a indução do AVC ou da perfusão. Foram avaliados função motora, resultado neurológico e parâmetros relacionados com o AVC após 24 horas da OACM. Coletaram-se amostras do espaço extracelular do corpo estriado. A função mitocondrial foi determinada em mitocôndrias isoladas ou células cerebrais dissociadas.	mitocondrial e preveniu a liberação de glutamato excitotóxico. O aumento de marcadores pró-inflamatórios foi atenuado, o escore de gravidade neurológica e dados neuroquímicos demonstraram que o tratamento agudo de OGV logo após a indução do AVC foi mais eficiente e capaz de melhorar o desfecho neurológico de curto prazo.	forneceu efeitos neuroprotetores e foi mais eficaz na administração imediatamente após o início da isquemia, mostrando-se como um possível tratamento precoce do AVCI.
SHI et al. (2015 )	China; Estados Unidos	Verificar o efeito dos AGPI3 sobre o aumento da sobrevivência de neurônios corticais cultivados no modelo de lesão por privação / reperfusion de oxigênio-glicose (OGD/R).	Ratos foram alimentados com uma dieta contendo 10% de óleo de milho, durante um período de até 10 semanas. Utilizou-se a cultura de células e OGD/R, a análise de ácidos graxos, testes bioquímicos, imunocitoquímicos e histopatológicos. Utilizou-se, ainda, um modelo isquêmico com infarto cortical reprodutível e déficits de função. A análise da marcha e o teste de remoção de adesivo também foram realizados.	Os neurônios Fat-1 exibiram ativação de espécies reativas de oxigênio (EROs) atenuadas significativamente induzida por lesão de OGD / R, aumentou a presença de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e Bcl-xL, e redução da caspase-3 clivada. A administração exógena de ácido docosahexaenóico (DHA), resultou em efeitos protetores semelhantes nos neurônios do córtex cultivado.	Portanto, fornecemos evidências de que os AGPI3 exercem seus efeitos protetores contra a lesão isquêmica tanto in vitro quanto in vivo, parcialmente por inibição da ativação de EROs.
SHI et al. (2016 )	China	Investigar o efeito neuroprotetor de AGPI-3 com o polissacarídeo de <i>Lyciumbarbaru</i>	Foram realizadas culturas primárias de neurônios corticais e privação /reperfusion de oxigênio-glicose (OGD/R, imuno-histoquímica, extrações de DNA genômico e amplificação por PCR, análise de ácidos graxos, ensaio de viabilidade	Tratamento com DHA inibiu o aumento do Ca <sup>2+</sup> intracelular em neurônios corticais cultivados (WT) submetidos a OGD/R. Tratamento com LBP ativou a sinalização de Trk-B em neurônios corticais e atenuou a apoptose	Apontou-se que os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e o LBP são candidatos promissores à farmacoterapia combinada para AVC isquêmico.

		m (LBP) em neurônios corticais usando um modelo isquêmico in vitro.	celular, coloração TUNEL, medições intracelulares de cálcio (Ca <sup>2+</sup> ) e análise Western Blotting.	celular. Combinando LBP com os AGPI3 nos neurônios WT e mostraram efeitos na proteção dos neurônios WT contra lesões por OGD / R.	
NOB RE et al (2016)	Brasil	Estudar os efeitos neuroprotetores do ômega-3 em um modelo de isquemia global.	Ratos Wistar machos foram submetidos a oclusão carotídea, seguido de reperfusão. Os grupos foram falso operados (FO), isquêmicos não tratados (NT) e isquêmicos tratados (ST) com $\omega$ -3 (5 e 10mg / kg por 7 dias). Os animais FO e NT foram tratados por via oral com cremóforo a 1% e, 1 hora após a última administração, foram tratados e testados comportamentalmente e sacrificados para análises.	A isquemia aumentou a atividade locomotora e o comportamento de criação que foram parcialmente revertidos em $\pm$ 3. Isquemia diminuiu o conteúdo estriado de dopamina (DA) e de DOPAC e aumentou do conteúdo de NE, efeitos revertidos pelo $\omega$ -3. Este medicamento protegeu o hipocampo degeneração dos neurônios.	Este estudo mostrou um efeito neuroprotetor do $\omega$ 3, em grande parte devido ao seu efeito anti-inflamatório, estimulando estudos translacionais com foco em seu uso em clínicas para gerenciamento de AVC.
ZHA NG et al (2016)	China; Estados Unidos	Examinar os efeitos dos AGPI-3 na barreira hematoencefálica (BHE) após lesão hipóxica/isquêmica(H/I) neonatal.	As ratas foram alimentadas com uma dieta com ou sem enriquecimento de AGPI-3 desde o segundo dia de gravidez até aos 14 dias após o parto. H / I foi introduzido na prole de 7 dias.	Os AGPI-3 reduziram o dano da BHE induzido por H/I, como mostrado por reduções no efluxo de traçador e extravasamento de IgG, preservação da ultraestrutura de BHE e aumento da expressão da proteína de junção estreita.	Assim, os AGPI - podem proteger os recém-nascidos contra o dano de BHE, diminuindo a ativação de metalopeptidases matriciais após H / I.

## CONCLUSÃO

Pode-se inferir que o Ômega-3 atua como neuroprotetor por diversas vias, sendo evidente seu importante papel enquanto aliado na prevenção e no tratamento do AVC. Estudos verificam seu papel aumentando a vasodilatação, proporcionando melhora da aprendizagem espacial e de memória, diminuição dos níveis de depressão e ansiedade após a isquemia, além de reversão do dano histológico cerebral após isquemia global.

Verificamos, ainda, seu potencial anti-inflamatório na micróglia, atuando na diminuição da liberação de mediadores pró-inflamatórios, restauração da função mitocondrial e melhora no nível de glicose no tecido cerebral. Estudos referem que o  $\omega$ -3 pode agir na redução de edema cerebral, na promoção de angiogênese, na preservação da integridade da BHE e na proteção tecidual pela redução de espécies reativas de oxigênio. Todavia, ainda são necessárias mais pesquisas que possam delinear a atuação molecular do  $\omega$ -3, além de maiores especificações do seu papel na suplementação em humanos.

## REFERÊNCIAS

AZARPAZHOOH, Mahmoud Reza et al. **Age, sex, and setting in the etiology of stroke study (ASSESS): Study design and protocol.** *Journal Of The Neurological Sciences*, [s.l.], v. 399, p.209-213, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.024>.

BERRESSEM, Dirk et al. Intravenous Treatment with a Long-Chain Omega-3 Lipid Emulsion Provides Neuroprotection in a Murine Model of Ischemic Stroke – A Pilot Study. *Plos One*, [s.l.], v. 11, n. 11, p.1-18, 30 nov. 2016. Public Library of Science (PLoS).

BOUROUROU, Miled et al. Alpha-linolenic acid given as enteral or parenteral nutritional intervention against sensorimotor and cognitive deficits in a mouse model of ischemic stroke. *Neuropharmacology*, [s.l.], v. 108, p.60-72, set. 2016. Elsevier BV.

HOSSMANN, Konstantin A.; HEISS, Wolf-dieter. **Neuropathology and pathophysiology of stroke.** *Textbook Of Stroke Medicine*, [s.l.], p.1-27, maio 2010. Cambridge University Press. <http://dx.doi.org/10.1017/cbo9780511691768.002>.

JACKOVA, Jana et al. **Risk Factors in Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic.** *Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases*, [s.l.], v. 29, n. 2, p.1-8, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104503>.

LIN, Y. et al. Docosahexaenoic acid attenuates hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation after transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*, [s.l.], v. 301, p.471-479, ago. 2015. Elsevier BV.

NOBRE, Maria Elizabeth Pereira et al. Omega-3 Fatty Acids: Possible Neuroprotective Mechanisms in the Model of Global Ischemia in Rats. *Journal Of Nutrition And Metabolism*, [s.l.], v. 2016, p.1-13, 2016. Hindawi Limited.

NOBRE, Maria Elizabeth Pereira et al. **Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid exert anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents at low doses.** *Nutrition Research*, [s.l.], v. 33, n. 5, p.422-433, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.02.011>.

NOBRE, Maria Elizabeth Pereira et al. **Omega-3 Fatty Acids: Possible Neuroprotective Mechanisms in the Model of Global Ischemia in Rats.** *Journal Of Nutrition And Metabolism*, [s.l.], v. 2016, p.1-13, 2016. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6462120>.

SABER, Hamidreza et al. Omega-3 Fatty Acids and Incident Ischemic Stroke and Its Atherothrombotic and Cardioembolic Subtypes in 3 US Cohorts. *Stroke*, [s.l.], v. 48, n. 10, p.2678-2685, out. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SHI, Zhe et al. Enriched Endogenous Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protect Cortical Neurons from Experimental Ischemic Injury. *Molecular Neurobiology*, [s.l.], v. 53, n. 9, p.6482-6488, 26 nov. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

SILVA, Caroline Figueiredo da et al. **Ischemic Stroke and Genetic Variants: In Search of Association with Severity and Recurrence in a Brazilian Population.** *Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases*, [s.l.], v. 29, n. 2, p.1-8, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104487>.

YAMADA, Yoshiji. **Molecular basis of stroke.** *Clinical Molecular Medicine*, [s.l.], p.189-216, 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-809356-6.00012-5>.

ZHANG, Wenting et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Confers Long-Term Neuroprotection Against Neonatal Hypoxic–Ischemic Brain Injury Through Anti-Inflammatory Actions. *Stroke*, [s.l.], v. 41, n. 10, p.2341-2347, out. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

ZHANG, Wenting et al. N -3 Polyunsaturated Fatty Acids Reduce Neonatal Hypoxic/Ischemic Brain Injury by Promoting Phosphatidylserine Formation and Akt Signaling. *Stroke*, [s.l.], v. 46, n. 10, p.2943-2950, out. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

ZHANG, Wenting; et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids mitigate blood–brain barrier disruption after hypoxic–ischemic brain injury. *Neurobiology Of Disease*, [s.l.], v. 91, p.37-46, jul. 2016. Elsevier BV.

ZHANG, Wenting; et al. N -3 Polyunsaturated Fatty Acids Reduce Neonatal Hypoxic/Ischemic Brain Injury by Promoting Phosphatidylserine Formation and Akt Signaling. *Stroke*, [s.l.], v. 46, n. 10, p.2943-2950, out. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).