

## **EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA-3 EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA RELACIONADA À OBESIDADE: ESTUDO DE HÔRMONIOS E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS**

Ana Paula Ferreira da Silva<sup>1,2</sup>, Larice Nienkotter<sup>1,2,\*</sup>, Gabriela Rosado Figueiredo<sup>1,\*</sup>, Isabela Becker<sup>1</sup>, Nayara Medeiros<sup>1,2</sup>, Nathalia Nahas Donatello<sup>1,2</sup>, Guilherme de Azevedo Traebert<sup>1</sup>, Heloiza dos Santos Balança<sup>1,2</sup>, Josiel Mileno Mack<sup>1,2</sup>, Daniel Fernandes Martins<sup>1,2</sup>, Jefferson Traebert<sup>1,2</sup> and Franciane Bobinski<sup>1,2</sup> (Orientadora)

<sup>1</sup> Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx), Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, SC

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Unisul, Palhoça, SC.

\*Alunos de Iniciação Científica pelo Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina (UNIEDU) Artigo 170.

### **RESUMO**

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 sobre os níveis de hormônios e mediadores inflamatórios em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade. Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo. Onde 40 indivíduos foram divididos em dois grupos, placebo (n=18) e grupo ômega-3 (n=22). O grupo ômega-3 foi suplementado com cápsulas de ômega-3 e o grupo placebo recebeu cápsulas idênticas de azeite de oliva, ambos por três meses. Foram coletados dados sociodemográficos, medidas antropométricas, e avaliado a percepção de dor, citocinas pró inflamatórias (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6) e anti-inflamatória (IL-10) e os hormônios adiponectina e leptina no soro dos participantes, pré e pós-intervenções. Além disso, o grupo ômega-3 comparado ao placebo foi capaz de reduzir a IL-6, apesar de não ter alterado os níveis dos outros biomarcadores. Sendo assim, a suplementação com ômega-3 reduziu os níveis séricos de IL-6, melhorou o aspecto avaliativo da dor crônica.

### **INTRODUÇÃO**

A prevalência de obesidade no mundo tem atingido taxas alarmantes tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. O indivíduo é considerado com obesidade quando apresenta Índice de Massa Corporal (IMC)  $> 30\text{kg/m}^2$ <sup>1</sup>. A obesidade aumenta os riscos de doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de câncer<sup>1-3</sup>. Estas doenças são as principais causas de morte e adoecimento no mundo, comprometem e/ou reduzem a qualidade de vida, e geram altos gastos ao sistema de saúde com impactos na economia<sup>4</sup>.

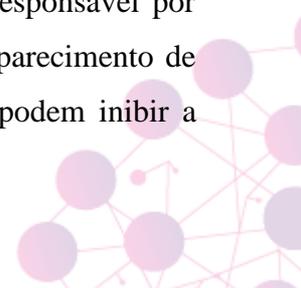


A obesidade caracteriza-se como uma doença multifatorial e complexa, sem uma causa exata bem definida, causa a desregulação de vários sistemas de órgãos e vias moleculares, incluindo tecido adiposo, fígado, pâncreas, trato gastrointestinal, microbioma e sistema nervoso central (SNC)<sup>5</sup>. Existe uma relação entre fatores biológicos, psicossociais e comportamentais, e estes incluem fatores genéticos, composição corporal, status socioeconômico e influências culturais<sup>3</sup>.

Segundo dados do Ministério da Saúde e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) as principais doenças crônicas não transmissíveis são decorrentes do perfil alimentar com o aumento da ingestão calórica associado à diminuição do gasto energético e alteração nos níveis de atividade física<sup>4,6</sup>. O excesso de peso e suas doenças relacionadas foram responsáveis pela redução da expectativa de vida do brasileiro em três anos e redução de 5% no produto interno bruto (PIB)<sup>6</sup>.

Pesquisas têm destacado o papel do tecido adiposo como um órgão endócrino ativo e responsável pela secreção de vários hormônios, como a leptina, adiponectina e citocinas (adipocinas). Este tecido é composto por adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais vasculares, fibroblastos, vários tipos de células imunes, incluindo macrófagos do tecido adiposo. Ainda é responsável pelo controle do equilíbrio energético sistêmico, regulação do apetite e sinais do SNC, bem como atividade metabólica nos tecidos periféricos. Em resposta às mudanças no estado nutricional, o tecido adiposo sofre dinâmica remodelação, incluindo alterações quantitativas e qualitativas nas células residentes deste tecido<sup>7,8</sup>. Na obesidade a remodelação do tecido adiposo está associada a sua função, levando a alteração no número (hiperplasia) e tamanho (hipertrofia) dos adipócitos causando alterações na secreção de adipocinas, morte de adipócitos, hipóxia local e fluxo de ácidos graxos<sup>7,9,10</sup>.

A inflamação crônica de baixo grau contribui para o estado inflamatório no tecido adiposo de indivíduos com obesidade, mediada pela imunidade inata que leva à produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 beta (IL)-1 $\beta$  e interleucina 6 (IL-6). O excesso de tecido adiposo favorece o aumento da liberação de ácidos graxos livres pela ação das catecolaminas. Este processo inibe a captura de glicose, gerando um estado de hiperglicemia que pode causar hiperinsulinemia. O processo inflamatório é caracterizado pela infiltração de macrófagos do tipo 1 (M1) e linfócitos no tecido adiposo e até mesmo em outros órgãos periféricos. Isso resulta em um desequilíbrio responsável por aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para o aparecimento de outras disfunções metabólicas, como a resistência à insulina, uma vez que podem inibir a sinalização ou mesmo os receptores de insulina<sup>11,12</sup>.



Além da inflamação, a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica<sup>13-15</sup>. Existem evidências que mostram o aumento de queixas de dor em pacientes com obesidade e esta como sendo um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica<sup>16,17</sup>. Os estudos mostram a presença de diversos tipos de dor em pacientes com obesidade, como dor de cabeça, dores musculoesqueléticas, dor nas costas e osteoartrites<sup>18</sup>, isso causa impacto na qualidade de vida e também representa sérios problemas de saúde pública<sup>16,19-21</sup>. A perda de peso para esses pacientes parece ser um aspecto importante da reabilitação da dor crônica, embora mais esforços sejam necessários para determinar estratégias para manter o benefício em longo prazo<sup>16,19</sup>.

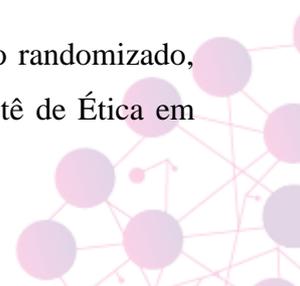
No entanto evidências científicas têm destacado o efeito anti-inflamatório do ômega-3 causado pela supressão da IL-1 $\beta$ , TNF e IL-6<sup>22</sup>. Os ácidos graxos ômega 6 e ômega-3 são considerados essenciais, ou seja, seu consumo depende da ingestão alimentar. Apesar de não haver um consenso sobre a proporção adequada de ômega-6 e ômega-3 na dieta, em virtude das alterações nos padrões alimentares da população a proporção passa de 1:1 para 20:1. As consequências desta alteração é que o ômega-6 é altamente pró-trombótico e pró-inflamatório e isto contribui para a prevalência de aterosclerose, obesidade e diabetes<sup>5,9,12</sup>. As evidências atuais defendem uma adequação nesta proporção com a redução do consumo de ômega-6 e aumento na ingestão de ômega-3 na dieta<sup>23</sup>.

O uso da suplementação com ômega-3 em pacientes com obesidade tem sido estudada por vários autores<sup>5,9,12,23,24</sup> tanto em estudos pré-clínicos in vivo como clínicos devido ao papel anti-inflamatório do ômega-3 diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e podendo originar uma série de mediadores pró-resolução com ações anti-inflamatórias, como as resolvinas e protectinas. Em pacientes obesidade e dor crônica, as alterações musculoesqueléticas e osteoarticulares estão presentes, estudos realizados<sup>16,25-27</sup> mostram que há efeito do ômega-3 na dor, mas os mecanismos ainda precisam ser mais aprofundados. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 sobre os níveis de citocinas inflamatórias em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** ácidos graxos poli-insaturados, dor crônica, inflamação, obesidade.

## MÉTODOS

**Tipo de estudo:** o presente estudo foi realizado através de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo<sup>97-99</sup>. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em



Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (CEP/UNISUL) com o parecer CAE: 53176721.5.0000.5369.

**Crítérios de inclusão:** foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 20 e 59 anos, com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, circunferência da cintura  $\geq 94$  cm para homens e  $\geq 80$  cm para mulheres e que apresentavam dor crônica musculoesquelética relacionada à obesidade (os participantes foram questionados quanto ao tipo de dor que apresentavam) ou seja, a dor foi autorreferida.

**Crítérios de exclusão:** foram excluídos os participantes em uso de: anti-inflamatório (esteroidal e não-esteroidal) e analgésicos.

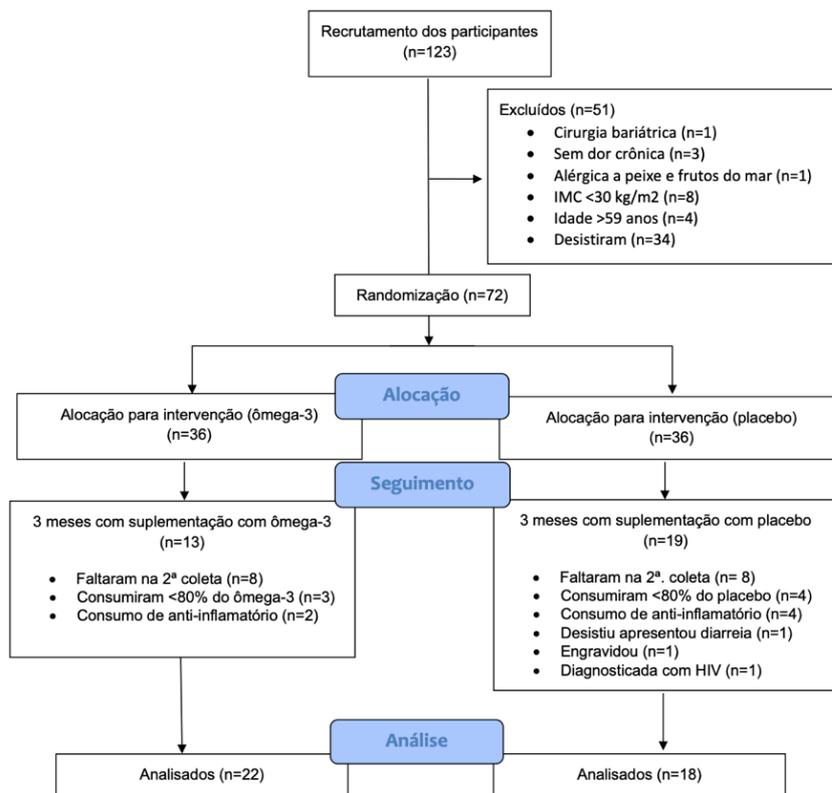
**Delimitação do estudo:** amostra probabilística com total de 123 participantes recrutados, 72 indivíduos se enquadraram nos critérios de inclusão, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e aceitaram participar da pesquisa. Após esta etapa os participantes foram alocados em dois grupos de forma randômica: grupo controle (placebo) n= 36 e grupo intervenção com ômega-3 (controle) n= 36.

No primeiro dia, os participantes responderam aos questionários: avaliação dos dados sociodemográficos, questionário de dor McGill e escala analógica da dor. Além disto foram realizadas as medidas antropométricas e coleta de sangue para realização dos exames bioquímicos. No mesmo dia, foram entregues os suplementos que foram consumidos durante três meses e o formulário para registro do consumo do suplemento.

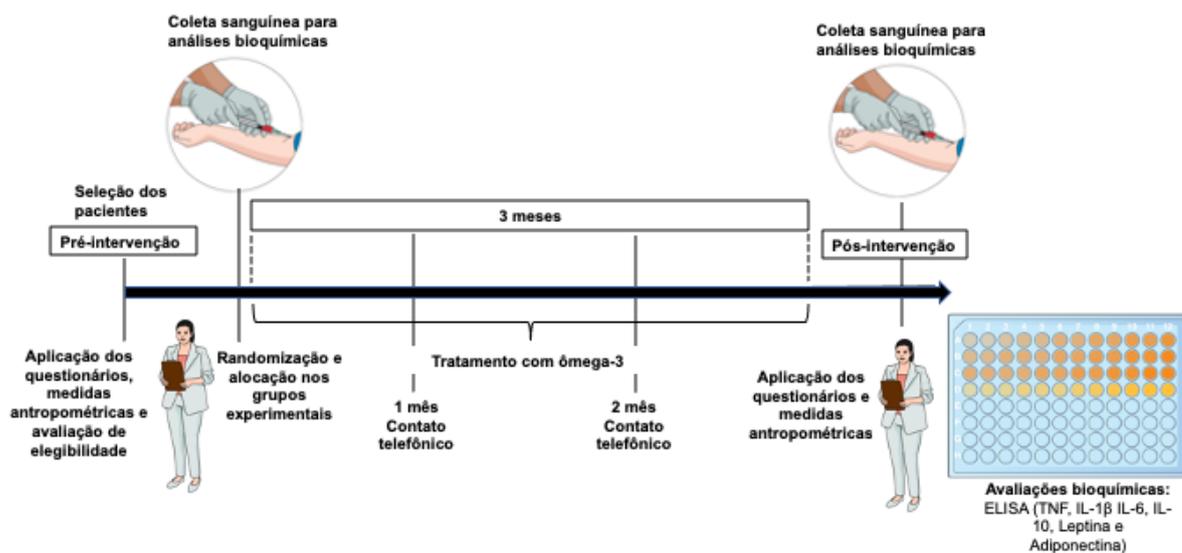
Os participantes foram acompanhados mensalmente por meio de ligação telefônica para verificar o consumo do suplemento e se apresentavam alguma intercorrência ou efeito colateral. Ao final de três meses os participantes foram convidados a retornar a Unisul para responderem novamente aos questionários, tomadas das medidas antropométricas e coleta de sangue.

As etapas deste ensaio clínico estão descritas na Figura 1. O delineamento do ensaio clínico randomizado descrito de forma temporal pode ser visto na Figura 2.



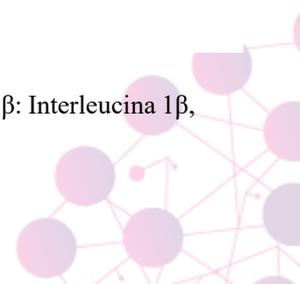


**Figura 1** - Fluxograma do ensaio clínico randomizado



**Figura 2** – Delineamento do ensaio clínico randomizado

**Legenda:** ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática; TNF: Fator de Necrose Tumoral, IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 $\beta$ , IL-6: Interleucina 6 e IL-10: Interleucina 10.



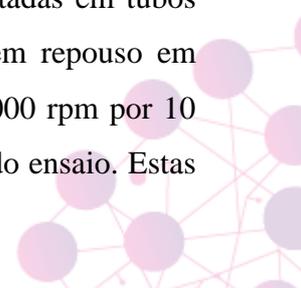
**Avaliação dos dados sociodemográficos:** as características sociodemográficas dos participantes da pesquisa (sexo, idade, telefone, e-mail e estado civil, escolaridade e renda), os dados clínicos (uso de suplementação, consumo de ômega-3, tabagista, consumo de álcool, uso de medicamentos e exercício físico) foram coletados por meio de entrevista com o participante, em dois momentos, pré e pós-intervenção. Os dados sociodemográficos foram coletados por meio de instrumento específico.

**Avaliação antropométrica:** a altura foi aferida com o estadiômetro acoplado a uma balança antropométrica, com comprimento máximo de 2 m e escala de 0,1 cm. O peso foi aferido em balança eletrônica de plataforma calibrada com capacidade máxima de 150 kg e escala de 100 g. Para a medição da circunferência da cintura foi utilizado o protocolo da OMS que consiste em fazer a medida com o paciente em pé, ereto com o abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e pernas paralelas, ligeiramente separadas. A partir do peso e da altura foi realizado o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) sendo o resultado expresso em kg/m<sup>2</sup>. Após foi realizada a classificação do estado nutricional segundo os critérios estabelecidos pela OMS.

**Avaliação da gordura corporal relativa:** para avaliação da gordura corporal relativa (RFM) foram utilizados os dados de altura, circunferência da cintura e o sexo. A equação para estimar a porcentagem de gordura corporal e o cálculo do RFM foi proposto por Woolcott e Bergman.

**Avaliação da dor:** a dor foi avaliada pré e pós-suplementação com ômega-3 ou placebo por meio da aplicação do Questionário de dor de McGill validado e adaptado transculturalmente para a população brasileira. Este questionário é composto por 20 subgrupos e 78 descritores que permitem obter informações qualitativas e quantitativas da dor e o índice de dor que é composto do somatório dos subgrupos que é distribuído em quatro componentes: padrão sensitivo, afetivo, avaliativo e subgrupo miscelânea. O questionário contém também um diagrama corporal para representação do local, periodicidade e durabilidade da dor.

**Avaliação dos marcadores inflamatórios:** a coleta de sangue foi realizada pré e pós-suplementação com ômega-3 ou placebo. As amostras de sangue foram coletadas em tubos vacutainer (BD Vacutainer® SST® II, BD) sem anticoagulante, deixadas em repouso em temperatura ambiente por 20 minutos. Em seguida, foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos, coletado o sobrenadante (soro) e estocadas a - 80°C até o momento do ensaio. Estas



amostras foram utilizadas apenas para as análises descritas a seguir e foram descartadas adequadamente assim que o estudo terminou. As análises das concentrações séricas das citocinas, de adiponectina e leptina foram realizadas por Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA). Um volume de 100  $\mu$ L de soro foi utilizado para mensurar as concentrações de TNF (DY210), IL-6 (DY206), IL-10 (DY217B), adiponectina (DY1065) e leptina (DY398) utilizando kits DuoSet (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. Os valores obtidos nas dosagens foram estimados pela interpolação dos dados com uma curva padrão, mensurado a 450 nm (correção com comprimento de onda de 540 nm) em um espectrofotômetro de placas (Perlong DNM-9602, Nanjing Perlove Medical Equipment Co, Nanjing, China). Os valores obtidos foram expressos em picogramas por mL (pg/mL).

**Processamento e análise dos dados:** os dados foram transcritos para uma planilha do programa Excel e posteriormente analisadas no programa GraphPad Prism® (v. 8.0, La Jolla, Califórnia, EUA). Inicialmente foi avaliada a normalidade da distribuição dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk e desta forma, os resultados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil. Os dados paramétricos foram comparados usando análise de variância (ANOVA) de duas vias, seguido pelo teste de Tukey para as comparações pré e pós dos grupos ômega-3 e placebo. Em todas as avaliações foi também realizada a diferença dos valores pós-suplementação para os valores pré-suplementação, expressa como o delta ( $\Delta$ ) e comparados pelo teste t de Student. Em todas as análises, valores de  $P \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

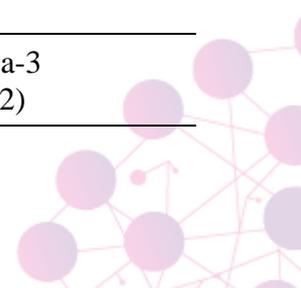
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da pesquisa foram incluídos na análise 40 participantes, sendo 18 do grupo placebo e 22 do grupo ômega-3. Os motivos das perdas em ambos os grupos estão descritos na Figura 1.

As características básicas dos grupos placebo e ômega-3 são apresentadas na Tabela 1. A média de idade no grupo placebo foi de 44 anos (DP=9,9) e no grupo ômega-3 de 47 anos (DP=6,21) ( $p=0,144$ ).

Tabela 1. Características demográficas e epidemiológicas, de acordo com o grupo de intervenção.

Variável	Placebo (n=18)	Ômega-3 (n=22)
<b>Sexo, n (%)</b>		



Feminino	17 (94,5)	18 (81,9)
Masculino	1 (5,5)	4 (18,1)
<b>Idade (anos), n (DP)</b>	44 (9,95)	47 (6,21)
<b>Escolaridade, n (%)</b>		
Ensino fundamental incompleto	-	1 (4,5)
Ensino fundamental completo	2 (11,1)	2 (9,1)
Ensino médio incompleto	2 (11,1)	4 (18,2)
Ensino médio completo	7 (38,9)	3 (13,6)
Ensino superior incompleto	2 (11,1)	5 (22,8)
Ensino superior completo	2 (11,1)	4 (18,2)
Pós graduação incompleta	1 (5,6%)	-
Pós graduação completa	2 (11,1)	3 (13,6)
<b>Estado civil, n (%)</b>		
Solteiro (a)	3 (16,7)	1 (4,5)
Casado (a)	12 (66,7)	15 (68,2)
União estável	2 (11,1)	3 (13,7)
Separado (a)	-	-
Divorciado (a)	1 (5,5)	1 (4,5)
Viúvo (a)	-	2 (9,1)
<b>Renda, n (%)</b>		
1 salário-mínimo (<R\$ 1212,00)	-	2 (9,1)
1-3 salários-mínimos (R\$ 1212,00- R\$3636,00)	11 (61,1)	10 (45,5)
3-5 salários-mínimos (R\$ 3636,00- R\$6060,00)	5 (27,8)	5 (22,7)
>5 salários-mínimos (>6060,00)	2 (11,1)	5 (22,7)
<b>Tabagista, n (%)</b>		
Sim	3 (16,7)	2 (9,1)
Não	15 (83,3)	20 (90,9)
<b>Consumo de álcool, n (%)</b>		
Sim	6 (33,3)	8 (36,4)
Não	12 (66,7)	14 (63,6)
<b>Exercício físico, n (%)</b>		
Sim	9 (50)	10 (45,5)
Não	9 (50)	12 (54,5)

Os dados antropométricos dos grupos placebo e ômega-3 são apresentadas na Tabela 2. Não houve alteração no peso corporal, IMC, Circunferência e RFM comparando cada grupo com seus valores pré-intervenções, e ainda, a suplementação com ômega-3 não alterou essas variáveis comparando ao placebo.

Tabela 2. Medidas antropométricas no grupo placebo e ômega-3 pré e pós-suplementação

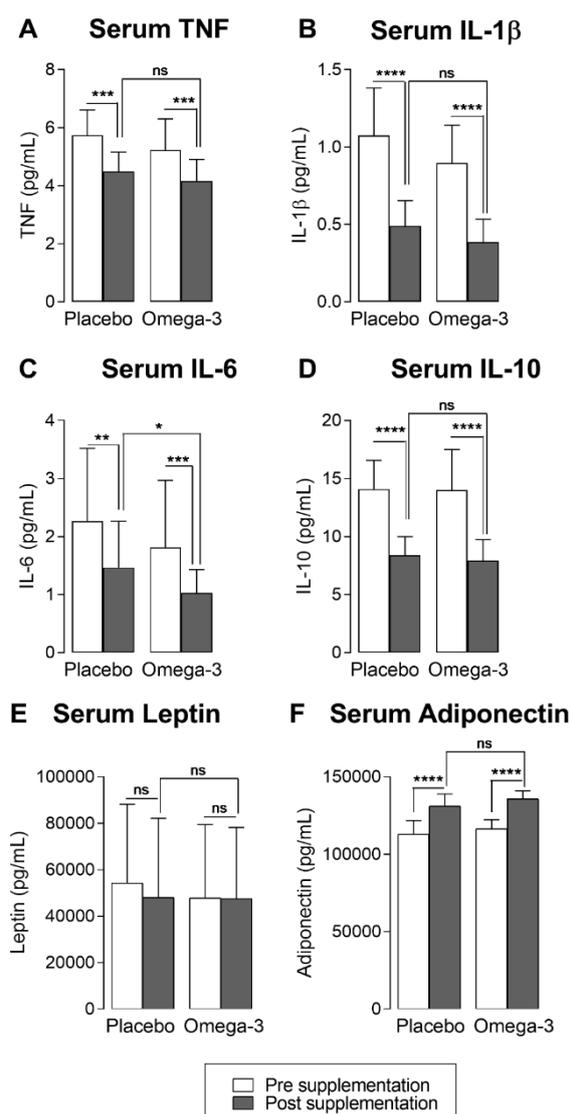


Variáveis	Placebo		Valor-p	Ômega-3		Valor-p	Placebo
	Pré (n=18)	Pós (n=18)		Pré (n=22)	Pós (n=22)		pós x Ômega-3 pós
IMC, Média (DP)	36,09 (9,58)	35,45 (9,33)	0,994	33,84 (7,20)	33,44 (7,126)	0,998	0,853
Peso, Média (DP)	94,17 (20,26)	92,62 (18,99)	0,993	90,60 (15,70)	90,65 (15,47)	>0,990	0,984
RFM, Média (DP)	43,16 (5,79)	42,63 (5,86)	0,987	45,26 (4,71)	45,74 (4,17)	0,993	0,275
Circunferência da cintura, Média (DP)	1,05 (0,08)	1,06 (0,16)	0,998	1,05 (0,10)	1,04 (0,08)	0,968	0,942

Legenda: IMC: Índice de massa corporal, m: metros, RFM: gordura corporal relativa

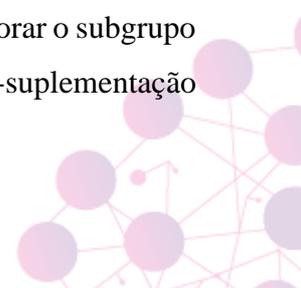
Os níveis séricos de TNF (placebo,  $p=0,001$ ; ômega-3,  $p=0,001$ ), IL-1 $\beta$  (placebo,  $p<0,001$ ; ômega-3,  $p<0,001$ ), IL-6 (placebo,  $p=0,01$ ; ômega-3,  $p=0,001$ ), e IL-10 (placebo,  $p<0,001$ ; ômega-3,  $p<0,001$ ) foram reduzidos após a suplementação tanto no grupo placebo como no grupo ômega-3. Os níveis séricos de TNF, IL-1 $\beta$  e IL-10 não alteraram significativamente comparando-se o grupo placebo e ômega-3 pós. No entanto, os níveis de IL-6 foram significativamente reduzidos ( $p=0,05$ ) após a suplementação com ômega-3 comparado ao grupo placebo. Os níveis de leptina não se alteraram nas comparações intragrupo e intergrupo pós-intervenção. Os níveis de adiponectina aumentaram significativamente na comparação intragrupo ( $p=0,001$ ) e na comparação intergrupo pós-intervenção não houve diferença estatística (Figura 3).



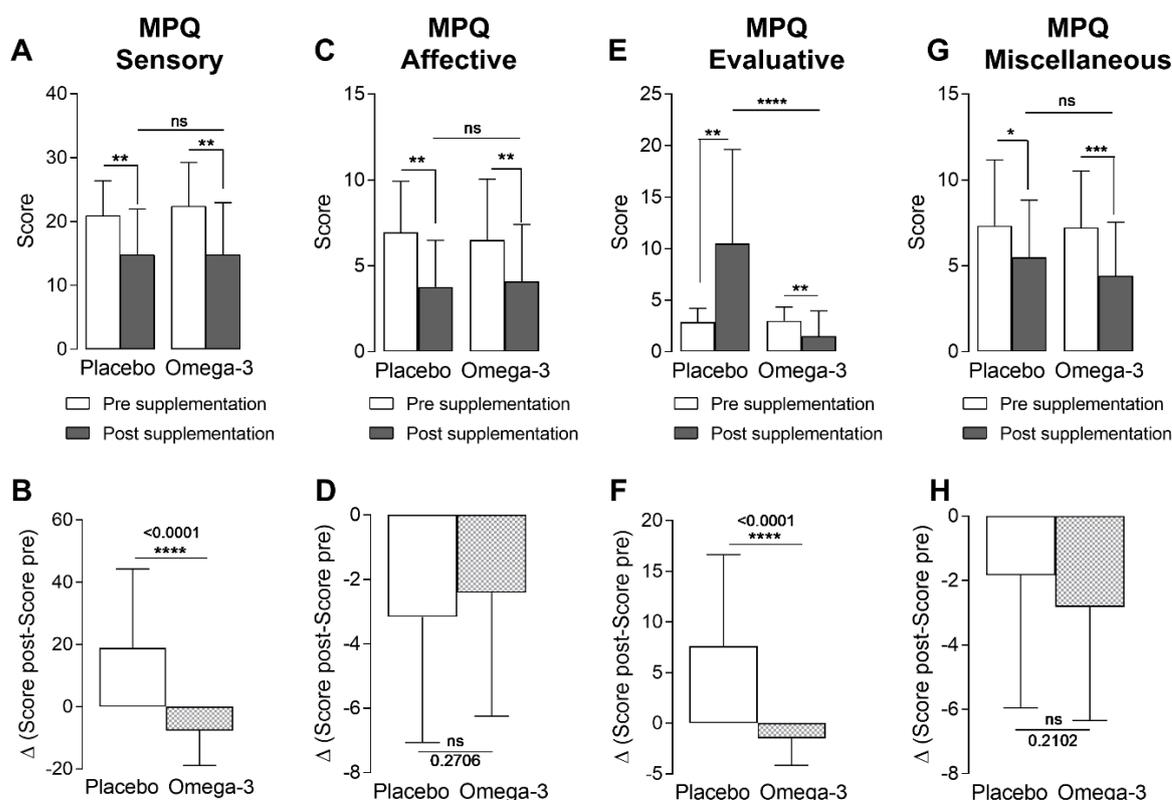


**Figura 3** - A figura mostra os níveis séricos de TNF (A), IL-1β (B), IL-6 (C), IL-10 (D), leptina (E) e adiponectina (F) nos grupos placebo e ômega-3 pré e pós-suplementação. Os dados estão expressos como média ± DP comparados estatisticamente por ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Tukey. \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  e ns = não significativo. TNF: Fator de Necrose Tumoral; IL-1β: Interleucina 1β; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10.

A dor avaliada por meio de questionário McGill apresentou diferença estatisticamente significativa intragrupos pré e pós-intervenção, nos descritores do subgrupo sensorial ( $p=0,01$ ), afetivo ( $p=0,01$ ), avaliativo ( $p=0,01$ ) e miscelânea (placebo,  $p=0,05$ ; ômega-3,  $p=0,001$ ). Já na avaliação intragrupos pós-suplementação o ômega-3 se mostrou efetivo em melhorar o subgrupo avaliativo ( $p=0,001$ ) em comparação ao grupo placebo. Ainda, o delta pré e pós-suplementação



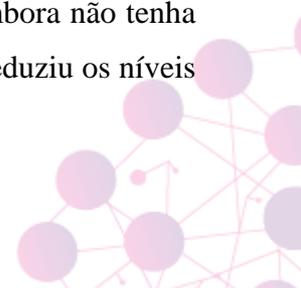
dos aspectos sensorial e avaliativo da dor apresentaram melhora significativa ( $p < 0,0001$ ) quando comparado ao grupo placebo (Figura 4).



**Figura 4** - Avaliação da dor nos subgrupos do questionário McGill, pré e pós-intervenção. Nos painéis A, C, E e G são apresentadas as avaliações pré e pós intervenção e os dados estão expressos como média  $\pm$  DP comparados estatisticamente por ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Tukey. \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  e ns = não significativo. Os painéis B, D, F e H mostra a diferença dos valores pós-suplementação para os valores pré-suplementação, expressa como delta ( $\Delta$ ) e comparados pelo teste t de Student.

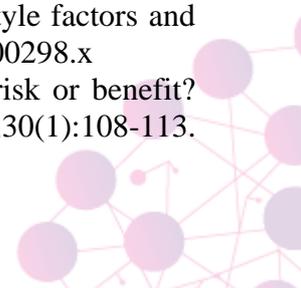
## CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo mostraram alterações na dor e nos marcadores inflamatórios tanto no placebo como no grupo ômega-3. Não houve alteração no peso corporal, IMC, circunferência da cintura e RFM comparando cada grupo com seus valores pré-intervenções, e ainda, a suplementação com ômega-3 não alterou essas variáveis comparando ao placebo. Além disso, o grupo ômega-3 comparado ao placebo foi capaz de reduzir a IL-6, embora não tenha alterado os níveis dos outros biomarcadores. A suplementação com ômega-3 reduziu os níveis séricos de IL-6, melhorou o aspecto avaliativo da dor crônica.



## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, ed. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. World Health Organization; 2000.
2. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*. 2008;32(9):1431-1437. doi:10.1038/ijo.2008.102
3. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *The American Journal of Managed Care*. 2016;22(7):10.
4. OECD. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. OECD; 2019. doi:10.1787/67450d67-en
5. Simopoulos A. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*. 2016;8(3):128. doi:10.3390/nu8030128
6. Brasil. Ministério da Saúde. Situação alimentar e nutricional no Brasil: excesso de peso e obesidade da população adulta na Atenção Primária à Saúde [Internet]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas\\_situacao\\_alimentar\\_nutricional\\_populacao\\_adulta.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_situacao_alimentar_nutricional_populacao_adulta.pdf)
7. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol*. 2016;7. doi:10.3389/fendo.2016.00030
8. Queiroz JCF de, Alonso-Vale MIC, Curi R, Lima FB. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(5):582-594. doi:10.1590/S0004-27302009000500011
9. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018;58:1-16. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.02.012
10. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. 2003;61(6):19.
11. White PJ, Marette A. Is omega-3 key to unlocking inflammation in obesity? *Diabetologia*. 2006;49(9):1999-2001. doi:10.1007/s00125-006-0346-9
12. Silva FP, Carla IA, Marcelino G, et al. Fatty Acids Consumption: The Role Metabolic Aspects Involved in Obesity and Its Associated Disorders. *Nutrients*. 2017;9(10):1158. doi:10.3390/nu9101158
13. Malta DC, Oliveira MM de, Andrade SSC de A, Caiaffa WT, Souza M de FM de, Bernal RTI. Factors associated with chronic back pain in adults in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(suppl 1). doi:10.1590/s1518-8787.2017051000052
14. Tanamas SK, Wluka AE, Berry P, et al. Relationship between obesity and foot pain and its association with fat mass, fat distribution, and muscle mass. *Arthritis Care Res*. 2012;64(2):262-268. doi:10.1002/acr.20663
15. Stone AA, Broderick JE. Obesity and Pain Are Associated in the United States. *Obesity*. 2012;20(7):1491-1495. doi:10.1038/oby.2011.397
16. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408. doi:10.2147/JPR.S55598
17. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TIL. Physical exercise, body mass index and risk of chronic arm pain: Longitudinal data on an adult population in Norway: Lifestyle factors and chronic arm pain. *EJP*. 2013;17(8):1252-1258. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00298.x
18. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. Bioactive lipids in osteoarthritis: risk or benefit? *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(1):108-113. doi:10.1097/BOR.0000000000000463



19. Marcus DA. Obesity and the Impact of Chronic Pain: The Clinical Journal of Pain. 2004;20(3):186-191. doi:10.1097/00002508-200405000-00009
20. Wright LJ, Schur E, Noonan C, Ahumada S, Buchwald D, Afari N. Chronic Pain, Overweight, and Obesity: Findings from a Community-Based Twin Registry. J Pain. 2010;11(7):628-635. doi:10.1016/j.jpain.2009.10.004
21. Özkük K, Ateş Z. The effect of obesity on pain and disability in chronic shoulder pain patients. BMR. 2020;33(1):73-79. doi:10.3233/BMR-181384
22. Simopoulos A. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. Asia Pacific journal of clinical nutrition. 2008;17 Suppl 1:131-134.
23. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. Postgraduate Medical Journal. 2009;85(1000):84-90. doi:10.1136/pgmj.2008.073338
24. Rausch J, Gillespie S, Orchard T, Tan A, McDaniel JC. Systematic review of marine-derived omega-3 fatty acid supplementation effects on leptin, adiponectin, and the leptin-to-adiponectin ratio. Nutrition Research. 2021;85:135-152. doi:10.1016/j.nutres.2020.11.002
25. Loef M, Schoones JW, Kloppenburg M, Ioan-Facsinay A. Fatty acids and osteoarthritis: different types, different effects. Joint Bone Spine. 2019;86(4):451-458. doi:10.1016/j.jbspin.2018.07.005
26. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. FASEB j. 2017;31(4):1273-1288. doi:10.1096/fj.201601222R
27. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. Journal of Clinical Investigation. 2018;128(7):2657-2669. doi:10.1172/JCI97943

**Fomento:** O trabalho teve a concessão de Bolsa pelo Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina (UNIEDU) Artigo 170 para a estudante Larice Nienkotter e Gabriela Rosado Figueiredo.

