

Benefícios do uso de ácidos graxos ômega-3 em pacientes portadores de dores crônicas

Benefits of using omega-3 fatty acids in patients with chronic pain

Matheus Lopes Cortes¹
 Rosangela Passos de Jesus²
 João Araújo de Barros Neto³
 Durval Campos Kraychete⁴
 Taciana Borges Andrade⁵
 Jorge Carvalho Guedes⁶

Unitermos:

Dor crônica. Ácidos graxos ômega-3. Eicosanoides.

Keywords:

Chronic pain. Fatty acids, omega-3. Eicosanoids.

Endereço para correspondência:

Matheus Lopes Cortes
 Rua 2, número 9, Urbis V – Bairro Zabelê – Vitória da
 Conquista, BA, Brasil – CEP: 45077-092
 E-mail: matheuscortes@hotmail.com

Submissão:

13 de maio de 2013

Aceito para publicação:

5 de julho de 2013

RESUMO

A dor apresenta funções fisiológicas necessárias à sobrevivência humana, entretanto, em algumas situações, pode se prolongar, mesmo na ausência do estímulo algogênico inicial, tornando-se crônica. Sua percepção ocorre da transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação via nociceptores, que podem ser estimulados por citocinas que apresentam efeito inflamatório. Assim, o estado inflamatório potencializa o processo doloroso, causando sua manutenção e cronificação. Evidências demonstram ações benéficas dos ácidos graxos ômega-3, os quais são coadjuvantes para o decréscimo do estado inflamatório, pela sua competição com os metabólitos do ômega-6 na geração de eicosanoides, leucotrienos e tromboxanos. A redução da quimiotaxia dos leucócitos, da expressão de moléculas de adesão, da produção de citocinas pró-inflamatórias e das espécies reativas de oxigênio confirma o efeito anti-inflamatório dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento de pacientes com dores crônicas. O objetivo deste estudo foi descrever, após revisão crítica de artigos publicados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e SciELO, as ações terapêuticas dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento de pacientes com dores crônicas.

ABSTRACT

The pain has physiological functions necessary for survival, however, in some situations may remain even in the absence of the stimulus painful initial becoming chronic. Your perception occurs from the processing of environmental stimuli into action potentials via nociceptors, which can be stimulated by cytokines that assume inflammatory effect. Thus, the inflammatory state potentiates the painful process, causing maintenance and chronicity. Evidences demonstrate beneficial actions of omega-3 fatty acids, which are adjuncts to the decrease of the inflammatory state by its competition with the metabolites of omega-6 in the generation of eicosanoids, leukotrienes and thromboxanes. The reduction in leukocyte chemotaxis, expression of adhesion molecules, production of proinflammatory cytokines and reactive oxygen species confirms the anti-inflammatory effect of omega-3 fatty acids in the treatment of patients with chronic pain. The aim of this study was to describe, after a critical review of published articles in the databases Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed and SciELO, therapeutic actions of omega-3 in the treatment of patients with chronic pain.

1. Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde pela Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor substituto do Curso de Nutrição da UFBA - Campus Anísio Teixeira, Vitória da Conquista, BA, Brasil.
2. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Professora Adjunta da Escola de Nutrição da UFBA, Salvador, BA, Brasil.
3. Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde pela Escola de Nutrição da UFBA, Professor Assistente da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil.
4. Doutor em Medicina e Saúde pela Faculdade de Medicina da UFBA, Professor Adjunto e Coordenador do Ambulatório de Dor do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA), Salvador, BA, Brasil.
5. Especialista em Nutrição Clínica sob a forma de Residência pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) e Escola de Nutrição da UFBA, Salvador, BA, Brasil.
6. Doutor em Medicina e Saúde pela Faculdade de Medicina da UFBA, Professor Adjunto e Coordenador da Residência em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da UFBA, Salvador, BA, Brasil.

INTRODUÇÃO

A dor apresenta funções fisiológicas necessárias à sobrevivência da espécie humana, tais como a advertência contra estímulos potencialmente perigosos e processos inflamatórios. Moléculas mensageiras liberadas a partir das áreas inflamadas podem levar à ativação de uma resposta hipersensível à dor, o que é essencial para a cicatrização e a regeneração tecidual. No entanto, em algumas situações, a dor pode permanecer por longos períodos, mesmo na ausência do estímulo algogênico inicial, tornando-se crônica¹.

Fatores psicossociais, como ansiedade, depressão, etilismo e tabagismo, têm sido associados à presença de dor crônica. Outros fatores, como idade elevada, peso corporal acima do ideal, gênero feminino, inatividade física, realização de trabalhos manuais, situação conjugal (indivíduos casados ou com algum tipo de união estável), baixa condição socioeconômica e escolaridade insuficiente, também encontram associações positivas com essa morbidade, que gera elevados custos para a saúde e que está entre as principais causas de absenteísmo e reduzida produtividade no trabalho, licenças médicas, indenizações trabalhistas e benefícios previdenciários²⁻⁵.

A preocupação com os efeitos colaterais associados ao uso dos anti-inflamatórios não-esteroides e aos inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) tem estimulado a busca por tratamentos alternativos para a dor crônica, como fisioterapia, quiropraxia, acupuntura, exercício físico e assistência nutricional especializada. Nesse cenário, verifica-se a importância da abordagem nutricional funcional, que recomenda, além da introdução de alimentação saudável, a suplementação com nutrientes que modulam os mediadores dos estímulos dolorosos, como os ácidos graxos ômega-3, e por condutas que inibam os desencadeadores da dor, introduzindo estratégias inovadoras para auxiliar no tratamento coadjuvante, traduzindo-se em maior eficácia terapêutica do que a medida medicamentosa de forma isolada^{6,7}.

Diante do exposto, o objetivo do presente artigo é descrever, após revisão crítica de artigos disponíveis na bases de literatura científica, as ações terapêuticas dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento de pacientes com dores crônicas.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão, em periódicos indexados, sobre os mecanismos de persistência da dor e das evidências disponíveis a favor do uso dos ácidos graxos ômega-3 em pacientes com dores crônicas. Para tanto, o levantamento científico ocorreu nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e SciELO, sendo incluídos trabalhos publicados no período de 2000 a 2012.

TRANSMISSÃO DOLOROSA: O PAPEL DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E A SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO NO DOENTE GRAVE

A percepção da dor ocorre inicialmente por meio da transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação, os quais são transferidos das fibras nervosas periféricas para o sistema nervoso central (SNC). A percepção desses estímulos ocorre via nociceptores representados pelas terminações das fibras nervosas livres, as quais fazem a transdução e propagação do estímulo nocivo da periferia para o corno posterior da raiz dorsal da medula e daí para o cérebro⁸.

Nociceptores representam um subconjunto, altamente especializado, de neurônios sensoriais primários que respondem apenas a estímulos de dor. Eles são classificados pelo tipo de estimulação que respondem e pela natureza de sua resposta. Seus sinais se somam para produzir um gatilho nociceptivo, levando à subjetiva sensação de dor⁹.

Múltiplos mecanismos promovem ou facilitam a persistência da dor, tornando-a crônica. Destacam-se a sensibilização periférica e a sensibilização central como as principais causas da hipersensibilidade à dor após o dano tecidual⁹. Os neuromediadores inflamatórios, quando liberados de macrófagos, mastócitos, células endoteliais ou nervos traumatizados, ativam os nociceptores, facilitando a transmissão dolorosa e as alterações inflamatórias periféricas e, conseqüentemente, o quadro de hiperalgesia. Dentre esses mediadores citam-se acetilcolina, bradicinina, substância P, fator de ativação plaquetário, aspartato e glutamato, íons potássio, fator de crescimento nervoso (NGF), interleucinas, prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos¹⁰.

As citocinas, proteínas reguladoras cujas ações pleiotrópicas, modulam a resposta inflamatória de todas as células do sistema imunológico, regulam tanto a amplitude quanto a duração da resposta imune¹¹.

Evidências de estudos em modelos experimentais demonstraram que as citocinas poderiam induzir a dor por diversos mecanismos, dentre os quais, são discutidos a ativação das terminações nervosas periféricas, o aumento da sensibilidade de nociceptores musculares, com conseqüente aumento da atividade na placa motora e estimulação de células da glia. Além disso, a indução da síntese de importantes mediadores da dor, como as prostaglandinas e aminas simpaticomiméticas, por ação da cascata de citocinas pró-inflamatórias, incluindo aumento do TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, fator transformador

de crescimento (TGF), fator de crescimento epidermoide (EGF) e fator de crescimento do nervo (NGF), também está relacionada aos mecanismos da dor crônica^{10,12-15}.

Outro agente envolvido com a síntese de citocinas é o fator de transcrição gênica Nuclear Factor Kappa B (NF-kB). O NF-kB é ativado pelo estresse oxidativo decorrente da produção excessiva de radicais livres. Uma vez ativado, o NF-kB eleva a expressão de genes pró-inflamatórios que estimulam a produção e liberação de citocinas, quimiocinas e proteínas envolvidas na apresentação de antígenos receptores necessários à adesão e à migração dos neutrófilos através dos vasos sanguíneos^{6,11}.

Quando não estimulado, o fator NF-kB encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória, o IκB. Esse complexo impede a translocação do NF-kB para o núcleo celular¹⁶. Assim, a fosforilação e a degradação do IκB são necessárias para que ocorra a translocação do fator de transcrição e se inicie a transcrição, o aumento da atividade das enzimas da cascata do ácido araquidônico (AA) e a produção dos eicosanoides pró-inflamatórios, potencializando o estado inflamatório crônico relacionado com as doenças neurodegenerativas e o aparecimento de sintomas algogênicos^{6,17,18}.

AS AÇÕES DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Diversas alternativas para o tratamento não-medicamentoso têm sido sugeridas para auxiliar a terapêutica da dor crônica e minimizar suas consequências à saúde humana, possibilitando maior eficácia no tratamento da dor. Entre essas alternativas destaca-se a utilização de nutrientes que apresentam efeitos similares aos medicamentos da classe dos anti-inflamatórios não-esteroides, a exemplo dos ácidos graxos ômega-3¹⁹.

Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), grupo ao qual pertence o ômega-3, atuam na sinalização celular, regulação enzimática, síntese de eicosanoides, regulação da migração neuronal e modulação de citocinas que possuem atividade neuromodulatória e neurotransmissora²⁰. Atualmente, são relatados vários benefícios da ingestão de ômega-3, como a prevenção e tratamento de enfermidades cardiovasculares, hepáticas, doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, infecções e prevenindo lesões e alterações imunológicas²¹.

A interrelação entre os PUFA e a inflamação baseia-se no fato de que os eicosanoides, mediadores e reguladores da inflamação, são produzidos por esses ácidos graxos, sendo o ácido araquidônico, principal representante da família ômega-6, o substrato mais requerido nesse processo²².

No entanto, evidências consistentes demonstram interações competitivas entre os ácidos graxos ômega-3 e o ômega-6 na formação dos eicosanoides²³. Aumento na ingestão alimentar de ômega-3, como ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), resulta em elevação na proporção desses ácidos graxos inseridos nos fosfolípidos das células inflamatórias. A suplementação com ácidos graxos ômega-3 promove menor quantidade de substrato disponível para a síntese de eicosanoides a partir do ácido araquidônico e, dessa forma, resulta em decréscimo na produção das prostaglandinas e tromboxanos de segunda série e leucotrienos de quarta série pelas células inflamatórias. Além disso, o EPA pode atuar como substrato tanto para a COX-2 quanto para a 5-lipoxigenase (5-LOX), originando eicosanoides com estrutura ligeiramente diferente daqueles formados pelo ácido araquidônico, sendo prostaglandinas e tromboxanos de terceira série e leucotrienos de quinta série. O significado funcional dessa mudança deve-se a evidência de que os metabólitos inflamatórios gerados pelos EPA (série ímpar) são menos potentes que aqueles originados pelo ácido araquidônico (série par)^{21,22}.

Em adição, ressalta-se que as ações dos ácidos graxos ômega-3 não se restringem à redução de eicosanoides derivados do ácido araquidônico e à atividade reduzida dos produtos alternativos gerados pelo EPA. Estudos demonstram que as ações desses ácidos graxos são mais extensas, tendo sido demonstrado que o seu consumo em quantidades suficientes também resulta em decréscimo na quimiotaxia dos leucócitos, redução na expressão das moléculas de adesão e redução na produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio²².

As citocinas pró-inflamatórias induzem o estresse oxidativo, por promoverem aumento da produção de radicais livres pelos monócitos, macrófagos e leucócitos, além disso, apresentam efeitos sobre a atividade da COX-2 na liberação de ácido araquidônico dos fosfolípidos das membranas plasmáticas e celulares. O EPA e o DHA, ao contrário, inibem a geração de radicais livres, bem como têm potencial para reduzir a atividade da COX-2^{22,24,25}.

Outros pesquisadores evidenciaram efeito antinociceptivo de compostos biossintetizados a partir dos ácidos graxos ômega-3, levando à redução significativa da hiperalgisia mecânica. Esses compostos derivados dos ômega-3 são produzidos pela COX-2 e são denominados de resolvinas da série E, quando formados a partir do EPA, e resolvinas da série D, quando originados do DHA. As resolvinas apresentam potenciais efeitos

anti-inflamatórios e atividade biológica pró-resolução²⁶.

Estudos desenvolvidos com modelos experimentais demonstraram que as resolvinas, em pequenas doses (0,3–20 ng), reduziram sintomas da dor inflamatória, tanto pela via periférica quanto pela via central^{24,26,27}. Durante a resolução da inflamação aguda, as resolvinas são conhecidas por agirem em células do sistema imunológico, produzindo ações anti-inflamatórias, como a redução da infiltração dos leucócitos polimorfonucleares e da lesão tecidual, e produzindo ações pró-resolução, a exemplo do aumento da atividade da fagocitose dos macrófagos. Em adição, foi demonstrada ação benéfica das resolvinas na hipersensibilidade mecânica e térmica das condições dolorosas persistentes e na dor neuropática induzida por lesão em nervos.

Estudo realizado com pacientes portadores de artrite reumatoide evidenciou redução na intensidade da dor naqueles indivíduos que receberam 3 g por dia de ácidos graxos ômega-3 durante 24 semanas²⁸. Outro trabalho, que avaliou o uso desse ácido graxo em pacientes com dor bucofacial, apresentou resultados promissores ao observar redução da inflamação e da intensidade das dores²⁹. Da mesma forma, foi observado o efeito da suplementação com 1.254 mg de ácidos graxos ômega-3, por dois meses, administrada a adolescentes portadores de enxaqueca, verificando redução significativa dos episódios de crises dolorosas³⁰.

Estudos de meta-análises, a primeira realizada por Calder²², em 2006, e a segunda por Goldberg & Katz⁷, em 2007, demonstraram os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na artrite reumatoide e nas dores inflamatórias das articulações, respectivamente. No primeiro estudo, foi observado que a dose suplementada desse ácido graxo variou entre 1,6 a 7,1 g/dia, sendo mantida pelo período mínimo de 12 semanas. No entanto, os efeitos benéficos, relatados em melhoria de pelo menos dois desfechos clínicos, só apareceram a partir de 2,1 g/dia de suplementação. Já no segundo trabalho, a dose terapêutica de ácidos graxos ômega-3 variou entre 1,8 g/dia a 9,6 g/dia, sendo prescrita entre um e 12 meses. Os resultados demonstraram que a suplementação, após três meses e numa dose em torno de 2,7 g, favoreceu os desfechos clínicos benéficos, particularmente no que se refere à autoavaliação da dor pelo paciente, duração da rigidez matinal, número de articulações dolorosas e necessidade do uso de anti-inflamatórios não-esteroides.

Estudo clínico foi realizado para avaliar se a suplementação com alta dosagem de ácidos graxos ômega-3 (4,5

g/dia), associada ao uso de paracetamol, comparada à suplementação do mesmo ácido graxo em pequena dose (0,45 g/dia), também associada ao uso de paracetamol, ocasionava inibição da atividade da COX pelo medicamento. Ao final do estudo, os resultados levaram à conclusão que os efeitos do paracetamol foram otimizados no grupo suplementado com a maior quantidade de ácidos graxos ômega-3, em relação à prescrição em menor dosagem³¹.

CONCLUSÕES

Devido a sua característica anti-inflamatória, conclui-se que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com dores crônicas pode vir a ser uma estratégia benéfica para melhorar aspectos clínicos relacionados com a intensidade e duração das dores crônicas, sendo que a sugestão de doses terapêuticas varia de 1,3 g a 9,6 g ao dia.

No entanto, ainda são necessários ensaios clínicos bem conduzidos para avaliar a utilidade dessa suplementação no protocolo de tratamento dos indivíduos acometidos por dores crônicas, bem como para o estabelecimento da dose e do tempo de suplementação necessários para alcançar resultados positivos.

REFERÊNCIAS

1. White FA, Bhargoo SK, Miller RJ. Chemokines: integrators of pain and inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(10):834-44.
2. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):173-83.
3. Sá K, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(4):622-30.
4. Rocha SS, Mendonça JF, Alencar FGP Jr. Estudo da prevalência de fatores etiológicos em pacientes com dor miofascial orofascial. *Rev Odonto UNESP*. 2007;36(1):41-6.
5. Cordeiro Q, El Khouri ME, Corbett CE. Dor musculoesquelética na atenção primária à saúde em uma cidade do Vale do Mucuri, nordeste de Minas Gerais. *Acta Fisiatr*. 2008;15(4):241-4.
6. Brioschi EFC, Brioschi ML, Yeng IT, Teixeira MJ. Nutrição funcional no paciente com dor crônica. *Rev Dor*. 2009;10(3):276-85.
7. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007;129(1-2):210-23.
8. Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):116-38.

9. Smith HS. Definition and pathogenesis of chronic pain. Uptodate [internet]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/definition-and-pathogenesis-of-chronic-pain?source=search_result&search=Definition+and+pathogenesis+of+chronic+pain&selectedTitle=1~150. Acesso: 15/2/2011
10. Kraychete DC, Calasans MTA, Valente CML. Citocinas pró-inflamatórias e dor. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46(3):199-206.
11. DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*. 2001;90(1-2):1-6.
12. Ferreira KASL. Dor e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer: influência das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β [Tese de Doutorado]. São Paulo: Escola de Enfermagem da São Paulo; 2008. 253p.
13. Topal G, Donmez A, Dogan BS, Kucur M, Cengiz DT, Berkoz FB, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are increased in patients with fibromyalgia: correlation with tumor necrosis factor- α (TNF- α) and 8-iso-prostaglandin F(2 α) (8-iso-PGF(2 α)). *Clin Biochem*. 2011;44(5-6):364-7.
14. Dina OA, Levine JD, Green PG. Enhanced cytokine-induced mechanical hyperalgesia in skeletal muscle produced by a novel mechanism in rats exposed to unpredictable sound stress. *Eur J Pain*. 2011;15(8):796-800.
15. Kim SK, Kim KS, Lee YS, Park SH, Choe JY. Arterial stiffness and proinflammatory cytokines in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6 Suppl 63):S71-7.
16. Glezera I, Marcourakis T, Avellarc MCW, Gorensteina C, Scavone C. O fator de transcrição NF-kB nos mecanismos moleculares de ação de psicofármacos. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(1):26-30.
17. Brandt KG, Sampaio MSCS, Miuki CJ. Importância da microflora intestinal. *Pediatria*. 2006;28(2):117-27.
18. Koon HW, Zhao D, Xu H, Bowe C, Moss A, Moyer MP, et al. Substance P-mediated expression of the pro-angiogenic factor CCN1 modulates the course of colitis. *Am J Pathol*. 2008;173(2):400-10.
19. Maroon JC, Bost JW. Omega-3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg Neurol*. 2006;65(4):326-31.
20. Zemdegs JCS, Pimentel GD, Priel MR. Ácidos graxos ômega 3 e tratamento da esquizofrenia. *Rev Psiq Clín*. 2010;37(5):223-7.
21. Andrade PMM, Carmo MGT. Ácidos graxos ômega-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. *Metabólica*. 2006;8(3):135-43.
22. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;8(3):505-19.
23. Harnack K, Andersen G, Somoza V. Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids. *Nutr Metab*. 2009;6:8.
24. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:45-73.
25. Su KS. Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: how does fish oil act as a 'mind-body interface'? *Neurosignals*. 2009;17(2):144-52.
26. Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, et al. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat Med*. 2010;16(5):592-7.
27. Xu ZZ, Ji RR. Resolvins are potent analgesics for arthritic pain. *Br J Pharmacol*. 2011;164(2):274-7.
28. Berbert AA. Avaliação da atividade inflamatória e da qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide suplementados com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ácido oleico [Dissertação de Mestrado]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2002. 118p.
29. Lacerda EC, Silva A, Pientznauer G, Pereira TF. Dietoterapia: o equilíbrio entre ômega 6 e ômega 3 no controle da inflamação e da dor bucofacial. *Rev Bras Odontol*. 2005;62(3/4):256-9.
30. Harel Z. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J Adolescent Health*. 2002;31(2):154-61.
31. Caughey GE, James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. *Complement Ther Med*. 2010;18(3-4):171-4.

Local de realização do trabalho: Ambulatório da Dor do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.