



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ANA PAULA FERREIRA DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA
RELACIONADA À OBESIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Palhoça

2022

ANA PAULA FERREIRA DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA
RELACIONADA À OBESIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

LINHA DE PESQUISA: Investigação de agravos crônicos à saúde

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde para obtenção do título de
Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Franciane Bobinski, Dra.
Co-orientador: Prof. Jefferson Luiz Traebert, Dr.

Palhoça
2022

S58 Silva, Ana Paula Ferreira da, 1975-
Suplementação de ômega-3 em pacientes com dor crônica
relacionada à obesidade : um ensaio clínico randomizado / Ana Paula
Ferreira da Silva. – 2022.
93 f. : il. color.; 30 cm

Tese (Doutorado) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Pós-
graduação em Ciências da Saúde.

Orientação: Prof.^a Dr.^a Franciane Bobinski

Co-orientador: Prof. Dr. Jefferson Luiz Traebert

1. Obesidade. 2. Ácidos graxos. 3. Dor crônica. 4. Inflamação. 5.
Qualidade de vida. I. Bobinski, Franciane. II. Universidade do Sul de
Santa Catarina. III. Título.

CDD (21. ed.) 616.398



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - DOUTORADO

Título da Tese

Suplementação de Ômega-3 em Pacientes com Dor Crônica Relacionada a Obesidade:
Um Ensaio Clínico Randomizado

ANA PAULA FERREIRA DA SILVA
AUTOR

Aprovada pela Banca Avaliadora de Defesa da Tese em 29 de novembro de 2022.

Doutor Jefferson Traebert (Orientador)

Doutora Amanda Della Giustina (Avaliador externo - University of Ottawa) - *presente por videoconferência,*

Doutora Liliana Paula Bricarello (Avaliador externo - UFSC) - *presente por videoconferência,*

Doutora Fabiana Schuelter Trevisol (Avaliador interno - PPGCS) - *presente por videoconferência,*

Doutora Eliane Silva de Azevedo (Avaliador interno - PPGCS) - *presente por viaeoconferência.*

Doutor Daniel Fernandes Martins (Suplente interno - PPGCS) - *presente por videoconferência.*

Professora Doutora Gislaine Tezza Rezin

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNISUL

- Unisul - Universidade do Sul de Santa Catarina, Sede, Reitoria - Av. José Acácio Moreira, 787, Bairro Dehon - 88704-900, Tubarão, SC - Fone 48 3621.3400
- Unisul Região Sul
 - Campus Tubarão - Avenida José Acácio Moreira, 787, Bairro Dehon, Caixa Postal 370 - 88704-900, Tubarão, SC - Fone 48 3621.3000
 - Campus Araranguá - Rodovia Governador Jorge Lacerda, 3201, Bairro Urussanguinha - 88905-355, Araranguá, SC - Fone 0800 970 7000 - 48 3521.3600
 - Campus Braço do Norte - Rodovia SC 370, 1023, Rio Bonito - 88750-000, Braço do Norte, SC - Fone 0800 970 7000 - 48 3621-3925
 - Campus Içara - Rua Linha Três Ribeirões, Loteamento Centenário, 250, Bairro Uri - 88820-000, Içara, SC - Fone 0800 970 7000 - 48 3621-3400
- Unisul Região Grande Florianópolis
 - Campus Pedra Branca - Avenida Pedra Branca, 25, Cidade Universitária Pedra Branca, 88137-270, Palhoça, SC - Fone 48 3279.1000
 - Campus Florianópolis - Rua DIB Mussi, 366, Centro - 88015-110, Florianópolis, SC - Fone 48 3279.1000
 - Rua Trajano, 219, Centro - 88010-010, Florianópolis, SC - Fone 48 3279.1000
- Campus Unisul Digital - Av. Pedra Branca, 25 - Cidade Universitária Pedra Branca - 88137-900, Palhoça, SC - Fone 48 3279.1200

Dedico esse trabalho a minha família, em especial ao meu pai Antonio (*in memoriam*) que sempre foi um exemplo de dedicação, honestidade e caráter.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tudo que tenho e sou.

Agradeço ao meu marido Cláudio que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos ao longo do doutorado, obrigada por todo aprendizado, compreensão e companheirismo...Te amo.

Aos meus pais Antonio (*in memorian*) e Maria Teresa por todo o amor, cuidado e paciência, vocês são fundamentais na minha vida... Amo vocês.

A minha irmã Valéria e meus irmãos “adotivos” Julice e Adelino, agradeço a amizade, amor e carinho, vocês são muito especiais na minha vida...Amo vocês.

Agradeço ao professor Dr. Maicon Roberto Kwiecinski por me convidar e convencer a ingressar no doutorado.

A minha orientadora professora Dra. Franciane Bobinski por todas as orientações, contribuições e aprendizados ao longo desses anos de doutorado.

Ao professor Dr. Jefferson Luiz Traebert por aceitar fazer a coorientação dessa tese, suas orientações foram muito importantes para finalização do doutorado.

As professoras Dra. Fabiana Schuelter Trevisol e Dra. Gislaine Tezza Rezin pelas contribuições na banca de qualificação.

As professoras Dra. Amanda Della Giustina, Dra. Liliana Paula Bricarello, Dra. Eliane Traebert e Dra. Fabiana Schuelter Trevisol pelo aceite em participar da banca de defesa da tese.

Aos estudantes Larice Nienkotter, Isabela Becker, Guilherme Traebert, Gabriela Rosado Figueiredo, Thalita Mendes de Sousa, Ana Paula Maria Madalena e Heloiza Balança, meu muito obrigada por toda dedicação e comprometimento na coleta de dados.

A mestrande Nayara Medeiros pelas idas e vindas de Tubarão para realizar a coleta de sangue da minha pesquisa, meu muito obrigada pela dedicação e pela amizade.

A técnica de enfermagem Inês Ramos pela disponibilidade e pelo apoio nas coletas de sangue.

Agradeço a doutoranda Nathalia Nahas Donatello e ao Dr. Josiel Mileno Mack pela realização dos testes de Elisa.

A todos professores, professoras, funcionários do PPGCS, agradeço por todo o aprendizado e colaboração.

Aos meus amigos que me acompanharam nesses anos de estudo, agradeço todo apoio e incentivo.

Aos amigos e colegas do Laboratório de Neurociências Experimental (LANEX) e do PPGCS por todo compartilhamento e aprendizagem nesses anos de doutorado.

Agradeço ao apoio recebido da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001 para realização do doutorado.

Agradeço a todos os participantes dessa pesquisa, sem vocês essa pesquisa não seria possível.

A todos que de alguma forma contribuíram diretamente ou indiretamente nesses anos de estudo, cada palavra, incentivo, ajuda foram essenciais para concluir essa etapa.

Muito obrigada!

“Nunca, jamais, desanimeis, embora venham ventos contrários.” (Santa Paulina)

“Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela magia da nossa palavra.

O professor, assim, não morre jamais... (Rubem Alves)

RESUMO

Introdução: A obesidade é considerada um problema de saúde pública, caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal anormal ou excessivo sendo um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica. A suplementação com ômega-3 tem sido estudada por seu efeito anti-inflamatório.

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 sobre a dor crônica, qualidade de vida, marcadores inflamatórios e hormonais, medidas antropométricas e gordura corporal relativa em indivíduos com obesidade.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo. 40 indivíduos foram alocados aleatoriamente 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, qualidade de vida, citocinas pró-inflamatórias (Fator de necrose tumoral (TNF), interleucina -1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e anti-inflamatória (interleucina-10) e os hormônios adiponectina e leptina no soro dos participantes, pré e pós intervenções.

Resultados: Não houve alteração no peso corporal, IMC, Circunferência e gordura corporal relativa comparando cada grupo com seus valores pré-intervenções, e ainda, a suplementação com ômega-3 não alterou essas variáveis comparando ao placebo. Nos níveis séricos de IL-6 houve redução significativa no grupo ômega-3 ($p < 0,05$) ao comparado ao placebo. Os níveis dos outros biomarcadores não foram alterados. Na avaliação da dor pelo diagrama de McGill percebeu-se redução do número de pontos de dor autorreferidos de 33,83% no grupo placebo e de 50,84% no grupo ômega-3. O ômega-3 melhorou o aspecto avaliativo da dor crônica, e a saúde mental na avaliação da qualidade de vida.

Conclusão: O grupo ômega-3 apresentou melhora na avaliação da dor crônica, com redução na IL-6 e melhora na qualidade de vida. Os achados sugerem que o ômega-3 pode ser uma estratégia complementar viável para auxiliar no tratamento da dor crônica em decorrência da obesidade.

Descritores: Ácidos graxos poli-insaturados. Dor crônica. Qualidade de vida. Inflamação. Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is considered a public health problem, characterized by the accumulation of abnormal or excessive body fat, being a risk factor for the development of chronic pain. Omega-3 supplementation has been studied for its anti-inflammatory effect.

Objective: To evaluate the effect of omega-3 supplementation on chronic pain, quality of life, inflammatory and hormonal markers, anthropometric measurements and relative body fat in obese individuals.

Methods: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. 40 subjects were randomly allocated into two groups, placebo (n=18) and omega-3 group (n=22). The omega-3 group was supplemented with omega-3 capsules and the placebo group received identical olive oil capsules, both for three months. Sociodemographic data, anthropometric measurements were collected, and pain perception, quality of life, pro-inflammatory cytokines (Tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and anti-inflammatory drug (interleukin-10) and the hormones adiponectin and leptin in the participants' serum, pre and post interventions.

Results: There was no change in body weight, BMI, circumference and relative body fat comparing each group with their pre-intervention values, and yet, omega-3 supplementation did not change these variables compared to placebo. There was a significant reduction in serum levels of IL-6 in the omega-3 group ($p < 0.05$) when compared to placebo. The levels of the other biomarkers were not changed. In assessing pain using the McGill diagram, a reduction in the number of self-reported pain points of 33.83% in the placebo group and 50.84% in the omega-3 group was observed. Omega-3 improved the evaluative aspect of chronic pain, and mental health in the assessment of quality of life.

Conclusion: The omega-3 group showed improvement in the assessment of chronic pain, with a reduction in IL-6 and an improvement in quality of life. The findings suggest that omega-3 may be a viable complementary strategy to help treat chronic pain due to obesity.

Keywords: Polyunsaturated fatty acids. Chronic pain. Quality of life. Inflammation. Obesity.

LISTAS

Lista de abreviaturas e siglas

AA	Ácido Araquidônico
AC	Anticorpo
ALX	Receptor de Lipoxina
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina, do inglês <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AGL	Ácidos Graxos Livres
AKT	Proteína Cinase B
BIA	Análise por Impedância Elétrica, do inglês <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
BLT1	Receptor para Leucotrieno B4
Ca ²⁺	Cálcio
cAMP	Monofosfato Cíclico de Adenosina
ChemR23	Receptor 1 do tipo quimiocina, do inglês <i>Chemerin Receptor 23</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COX	Cicloxigenase
CREB	Proteína de ligação ao elemento responsivo cAMP, do inglês <i>cAMP Responsive Element Binding Protein</i>
DHA	Ácido docosaexaenoico, do inglês <i>Docosahexaenoic Acid</i>
DXA	Densitometria óssea de dupla absorção de raio-X, do inglês <i>Densitometry by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry</i>
DRV1	Receptor de Resolvina 1
DRV2	Receptor de Resolvina 2
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática, do inglês <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EPA	Ácido eicosapentaenoico, do inglês <i>Eicosapentaenoic Acid</i>
ERK 1/2	Cinase Regulada pela Sinalização Extracelular
EVA	Escala Visual Analógica
ERV1	Retrovírus Endógeno 1, do inglês <i>Endogenous retroviruses 1</i>

FPR2	Receptor de Formil Peptídeo 2, do inglês <i>Formyl Peptide Receptor 2</i>
Gq	Proteína Gq
GH	Hormônio do Crescimento, do inglês <i>Growth Hormone</i>
Gi/o	Proteína Gi
GPCRS	Receptores acoplados à proteína G específicos
GPR18	Receptor acoplado a proteína G18, do inglês, G <i>Protein-Coupled Receptor 18</i>
GPR32	Receptor acoplado a proteína G32, do inglês, G <i>Protein-Coupled Receptor 32</i>
GPR37	Receptor acoplado à proteína G 37, do inglês, G <i>Protein-Coupled Receptor 37</i>
GS	Proteína GS
HDL	Proteína de Alta Intensidade, do inglês <i>High Density Lipoprotein</i>
HSD	Hidroxiesteróide desidrogenase do inglês, <i>Hydroxysteroid Dehydrogenase</i>
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor, do inglês <i>International Association for the Study of Pain</i>
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, do inglês <i>Insulin-Like Growth Factor-1</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IP3	Inositol trifosfato
LDL	Lipoproteína de baixa densidade, do inglês, <i>Low Density Lipoprotein</i>
LGR6	Receptor 6 acoplado à proteína G contendo repetição rica em leucina
LOX	Lipoxigenase
LXA4	Lipoxina A4
MaR1	Maresina 1
MEK 1/2	Proteína Cinase Cinase Ativada por Mitogênio, do inglês <i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i>
M1	Macrófago do tipo 1
M2	Macrófago do tipo 2

NFK-B	Fator Nuclear kappa B , do inglês <i>Factor Nuclear Kappa B</i>
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
P13K	Fosfatidilinositol 3-Quinases, do inglês <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PAI-1	Inibidor-1 do Ativador do Plasminogênio
PCR	Proteína C Reativa
PD1	Protectina D1
PLC	Fosfolipase C
PKA	Proteína Cinase A
PKC	Proteína Cinase C
PPAR	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma, do inglês <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
p38 MAPK	Proteína Cinase ativada por mitogênio p38, do inglês p38 <i>Mitogen-Activated Protein kinases</i>
PUFAs	Ácidos Graxos Poli-insaturados, do inglês <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
RBP4	Proteína Ligante do Retinol 4
RFM	Gordura Corporal Relativa, do inglês <i>Relative Fat Mass</i>
RvD1	Resolvina D1
RvD2	Resolvina D2
RvD3	Resolvina D3
RvE1	Resolvina E1
ROR α	Receptor Nuclear Órfão alfa, do inglês <i>Retinoic Acid-Related Orphan Receptor α</i>
SAA	Proteína Amiloide A Sérica, do inglês <i>Serum Amyloid A Protein</i>
SPM	Mediadores Especializados em Pró-Resolução, do inglês <i>Specialized Proresolving Mediators</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
VIGITEL	Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UniSul	Universidade do Sul de Santa Catarina

Lista de quadros

Quadro 1 - Circunferência da cintura específica ao sexo e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em caucasianos.....	22
Quadro 2 - Informação nutricional relativa às cápsulas do placebo e do ômega-3	39

Lista de figuras

Figura 1 - Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino.....	24
Figura 2 - Alterações induzidas pela obesidade na secreção de adipocina e o desenvolvimento de resistência à insulina.....	27
Figura 3 - Metabolismo dos PUFA's ômega-6 e ômega-3.....	31
Figura 4 - Receptores dos mediadores especializados em pró-resolução e vias de sinalização intracelular associadas.....	32
Figura 5 - Fluxograma do ensaio clínico randomizado de acordo com as recomendações do CONSORT	37
Figura 6 - Delineamento do ensaio clínico randomizado.....	38
Figura 7 - Diagrama corporal do questionário McGill adaptado de Margolis et al. e Southerst et al.	42
Figura 8 - Escala visual analógica	43

Lista de tabelas

Tabela 1 - Classificação de adultos de acordo com o IMC.....	21
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	20
1.1.1 Obesidade: conceito, epidemiologia e diagnóstico	20
1.1.2 Tecido adiposo, obesidade e inflamação	23
1.1.3 Dor crônica e obesidade	28
1.1.4 Ômega-3 (EPA e DHA) e efeitos na inflamação	29
2. OBJETIVOS.....	34
2.1 OBJETIVO GERAL	34
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3. MÉTODOS	35
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	35
3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA	35
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
3.5 DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
3.6 TRATAMENTO COM ÔMEGA-3 OU PLACEBO	38
3.7 COLETA DE DADOS.....	39
3.7.1 Avaliação dos dados sociodemográficos.....	40
3.7.2 Avaliação antropométrica	40
3.7.3 Avaliação da gordura corporal relativa.....	41
3.7.4 Avaliação da qualidade de vida	41
3.7.5 Avaliação da dor.....	42
3.7.6 Escala visual analógica	43
3.7.7 Avaliação dos marcadores inflamatórios	43
3.8 MATERIAL E EQUIPAMENTOS.....	44
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO	44
3.10 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	46
3.11 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	46
3.12 RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA	47
3.13 BIOSSEGURANÇA	47
3.14 SIGILO, ANONIMATO E PRIVACIDADE.....	48

4. ARTIGO	49
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICES	68
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
APÊNDICE B – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	72
APÊNDICE C – FORMULÁRIO PARA REGISTRO DO CONSUMO DO SUPLEMENTO	74
ANEXOS	76
ANEXO A – VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA - SF-36	77
ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE DOR MCGILL	83
ANEXO C – ESCALA VISUAL ANALÓGICA	84
ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	85
ANEXO E – PRODUÇÃO CIENTÍFICA PUBLICADA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO.....	91

1. INTRODUÇÃO

A obesidade caracteriza-se como uma doença multifatorial e complexa, sem 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)¹. Existe uma relação entre fatores biológicos, psicossociais e comportamentais²⁻⁴, e estes incluem fatores genéticos, composição corporal, status socioeconômico e influências culturais⁴.

A prevalência de obesidade no mundo tem atingido taxas preocupantes tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento^{2,3}. O indivíduo é considerado com obesidade quando apresenta Índice de Massa Corporal (IMC) $> 30\text{kg/m}^2$ ². A obesidade aumenta os riscos de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de cânceres^{2,4,5}. 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 economia⁶.

Segundo dados do Ministério da Saúde e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) as principais DCNTs são decorrentes do perfil alimentar com o aumento da ingestão calórica associado à diminuição do gasto energético e alteração nos níveis de atividade física^{6,7}. O excesso de peso corporal 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)⁷.

Pesquisas^{8,9} 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^{10,11}. 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, apoptose, hipóxia local e fluxo de ácidos graxos^{8,10,12}.

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 a insulina, uma vez que podem inibir a sinalização ou mesmo os receptores de insulina^{13,14}. Ocorre também o aumento das adipocinas inflamatórias, indicando que a obesidade é uma inflamação crônica de baixo grau, mediada pela imunidade inata que leva ao aumento das citocinas pró-inflamatórias ((fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6)) e a redução das adipocinas anti-inflamatórias interleucina 10 (IL-10) e adiponectina¹⁵.

Além da inflamação, a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica^{16–18}. Estudos mostram a presença de diversos tipos de dor em indivíduos com obesidade, como cefaleia^{19,20}, dor musculoesquelética^{21–23}, lombalgia^{24,25}, omalgia²⁶, podialgia¹⁷ e osteoartrites^{27–31}. As comorbidades (resistência a insulina, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, apneia do sono, doenças respiratórias, depressão e câncer) decorrentes da obesidade causam impacto na qualidade de vida, pois podem provocar limitações físicas, redução da atividade física, problemas no trabalho decorrentes da dor²², além de um sério problema de saúde pública devido as altas prevalências de obesidade e gastos com as comorbidades^{22,26,32–34}. A perda de peso corporal para esses indivíduos parece ser aspecto importante da reabilitação da dor crônica, mas se faz necessário desenvolver estratégias para manutenção da perda do peso corporal como um benefício em longo prazo^{33,35,36}.

Estudos pré clínicos *in vivo*^{37–41} e clínicos^{29–31,42–45} utilizando ômega-3 na obesidade têm demonstrado seu papel anti-inflamatório. Esse ácido graxo essencial, cujo consumo depende da ingestão alimentar, diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF e IL-6)⁴³, o que pode originar uma série de mediadores pró-resolução da inflamação, portanto com ações anti-inflamatórias, como as resolvinas e protectinas^{40,45–47}. O efeito do ômega-3 tem sido estudado em pesquisas pré-clínicas

e clínicas em diferentes tipos de dor⁴⁸⁻⁵⁴ e na dor crônica⁵⁵. Assim como, as alterações musculoesqueléticas e osteoarticulares que estão presentes em pacientes com obesidade e dor crônica. Estudos^{27,32,56,57} mostram que há efeito do ômega-3 na dor, mas os mecanismos ainda precisam ser melhor elucidados.

Como a dor crônica compromete a qualidade de vida dos indivíduos e a obesidade aumenta o risco de doenças crônicas não transmissíveis, como cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, alguns tipos de câncer, distúrbios musculoesqueléticos (especialmente as osteoartrites e dor crônica), destaca-se que esta problemática apresenta relevância para a sociedade, pois impacta no aumento de gastos com saúde pública e privada e no absenteísmo no trabalho decorrente de complicações causadas pela dor crônica decorrente da obesidade. Diante do exposto justifica-se a presente pesquisa que foi norteadada pela seguinte pergunta: A suplementação com ômega-3 tem efeito na redução da dor crônica e na liberação de mediadores inflamatórios em pacientes com obesidade?

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Obesidade: conceito, epidemiologia e diagnóstico

A obesidade é definida como o acúmulo de gordura corporal anormal ou excessivo que pode causar prejuízos à saúde decorrentes do excesso de peso corporal². Na obesidade deve-se considerar não apenas a quantidade de gordura corporal, mas também a forma da distribuição desta gordura. De acordo com a distribuição da gordura corporal a obesidade pode ser do tipo androide, caracterizada pelo excesso de gordura na região abdominal com maior risco para desenvolver as comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, distúrbios musculoesqueléticos, especialmente as osteoartrites, dor crônica³²⁻³⁴ e alguns tipos de cânceres dentre eles endometrial, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon^{2,5,58}, e do tipo ginoide com a gordura distribuída ao redor do corpo representando menor risco para a saúde^{2,59}.

A obesidade é um problema de saúde pública mundial e de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) triplicou desde o ano de 1975. Em 2016, 350 milhões de indivíduos adultos com 18 anos ou mais tinham obesidade. Somando-se o sobrepeso à obesidade este número atinge 1,9 bilhão de indivíduos no mundo, ou

seja, aproximadamente 39% da população adulta mundial apresentava sobrepeso (39% homens e 40% mulheres) e, mais de 13% tinham obesidade (11% dos homens e 15% das mulheres)⁵⁸. No Brasil, de acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) realizada em 2021, 22,4% da população adulta estava com obesidade. Estes dados são preocupantes, pois o sobrepeso e a obesidade podem desencadear diversas comorbidades⁶⁰. Destaca-se que a alta prevalência de sobrepeso e obesidade aliada às suas comorbidades são consideradas uma preocupação e desafio para a saúde pública mundial⁵.

Para a classificação do estado nutricional de indivíduos adultos é utilizado o IMC que é calculado pelo peso corporal em quilogramas (kg) dividido pela altura ao quadrado (m^2) em metros (Tabela 1). De acordo com o grau do IMC é possível avaliar também os riscos de comorbidades, sendo que indivíduos com $IMC \geq 30 kg/m^2$ normalmente apresentam maior gordura corporal, mas o IMC não é capaz de mensurar a gordura corporal e sua distribuição, por isto é necessário utilizar outros critérios para avaliação da composição corporal incluindo a distribuição da gordura corporal^{2,59}.

Tabela 1 - Classificação de adultos de acordo com o IMC

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de comorbidades
Baixo peso	< 18,50	Baixo (aumentado para outros problemas clínicos)
Peso normal	18,50 – 24,99	Médio
Sobrepeso	$\geq 25,00$	
Pré obesidade	25,00 – 29,99	Aumentado
Obesidade grau I	30,00 – 34,99	Moderado
Obesidade grau II	35,00 – 39,99	Severo
Obesidade grau III	$\geq 40,00$	Muito severo

Fonte: adaptado de Organização Mundial da Saúde (OMS), 2000²

Apesar do IMC ser uma ferramenta simples, de baixo custo, de alta especificidade e baixa sensibilidade para identificar o excesso de gordura corporal, ainda são necessárias incluir medidas adicionais especialmente em indivíduos com $IMC > 30 kg/m^2$. Junto com o IMC podem ser utilizadas dobras cutâneas, medidas de circunferência da cintura e do quadril e a proporção da circunferência da

cintura/quadril para verificar a distribuição da gordura corporal^{59,61,62}, que pode ser utilizado com um preditor para os riscos cardiovasculares^{63,64}.

As medidas antropométricas para obesidade abdominal incluem a circunferência de cintura, de quadril e suas proporções para identificar as doenças metabólicas como resistência a insulina e doenças cardiovasculares. No entanto a mais recomendada é a circunferência da cintura, pois segundo a OMS² é uma ferramenta prática para triagem para doenças relacionadas à obesidade e gordura abdominal. O *National Institutes of Health*, a OMS, a *American Heart Association* e a *International Diabetes Foundation* também consideram a circunferência da cintura uma boa medida para avaliar a obesidade abdominal, no entanto os pontos de corte diferem com o sexo e grupos étnicos, não havendo uma padronização sobre a melhor localização anatômica. A OMS recomenda o ponto médio entre a última costela palpável e a crista ilíaca e o *National Institutes of Health* recomenda a cicatriz umbilical⁶². Estas medidas necessitam de padronização dos protocolos de aferição especialmente para indivíduos com obesidade grave⁶¹. No Quadro 1 constam os parâmetros de circunferência da cintura de acordo com a OMS^{2,65}.

Quadro 1 – Circunferência da cintura específica ao sexo e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em caucasianos*

Risco de complicações metabólicas	Circunferência da cintura (cm)	
	Homem	Mulher
Aumentada	≥ 94	≥ 80
Substancialmente aumentada	≥ 102	≥ 88

Fonte: OMS, 2000²

* O risco e as complicações metabólicas associadas a cada população e deve ser associado com outros fatores de risco de obesidade, sendo este um exemplo da população caucasiana

Como o IMC não é suficiente para avaliar a distribuição da gordura corporal são necessários utilizar medidas complementares e para isso, a literatura descreve diversas metodologias. A medição das dobras cutâneas infere a gordura subcutânea, por isto não é a medida mais recomendada para avaliar a gordura visceral, que está associada ao desenvolvimento da resistência à insulina e ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁶⁶. Além disto as dobras cutâneas podem ser menos precisas em pacientes com obesidade⁶⁷, devido as limitações dos compassos e das técnicas utilizadas. Dessa maneira, a medida da circunferência da

cintura, detalhada anteriormente, permite verificar a distribuição da gordura visceral de forma mais eficiente⁶⁸.

A densitometria por emissão de raios X de dupla energia (DXA) é um método preciso, reproduzível, rápido e envolve uma dose de radiação muito baixa para o indivíduo. Além de ser eficaz para medir a gordura visceral e a massa magra sendo um método sensível de composição corporal⁶⁹. Outras vantagens do uso do DXA incluem possibilidade de obtenção de medidas por região, seguro para repetição de medidas e alta precisão e exatidão⁷⁰.

Outra forma de avaliar a composição corporal é por bioimpedância elétrica (BIA), considerado um método não invasivo, indolor, seguro, rápido e eficaz. Apesar de ser um método pouco invasivo, os resultados são questionáveis em indivíduos com obesidade devido a quantidade de água, gordura corporal, bem como a experiência na realização do exame, pois isto pode alterar os resultados^{62, 63,73}.

Como a gordura corporal na obesidade está diretamente relacionada com a mortalidade e com implicações clínicas⁷⁴. Darsini et al.⁷⁵ realizaram uma revisão sistemática para avaliar os riscos decorrentes do aumento da circunferência da cintura e encontraram maiores chances de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, dor nas articulações, lombalgia e hiperuricemia. Portanto, uma forma simples e não invasiva para avaliar o percentual de gordura corporal é por meio de uma equação linear. O *relative fat mass* (RFM), ou gordura corporal relativa que utiliza a altura, a circunferência da cintura e o sexo para o cálculo por meio de uma equação para estimar a porcentagem de gordura corporal^{76,77}.

1.1.2 Tecido adiposo, obesidade e inflamação

O tecido adiposo é uma forma especializada de tecido conectivo contendo grande número de adipócitos. Os adipócitos são células que armazenam em seu citoplasma uma reserva lipídica. No entanto, na estrutura do tecido adiposo também há uma quantidade substancial de matriz intercelular rica em colágeno e fibras elásticas e um grande número de fibroblastos, mastócitos, macrófagos, leucócitos e outras células, envolvidas na defesa imunológica e inflamação⁷⁸.

Desde a década de 1990 evidências da literatura indicam que a obesidade resulta em inflamação crônica leve e o tecido adiposo branco tem papel central nesse estado inflamatório, que induz resistência à insulina e disfunção endotelial^{79,80}. Sabe-

se que em humanos a expansão do tecido adiposo promove angiogênese, proliferação de fibroblastos e, especialmente, migração de células imunológicas, como macrófagos. O tecido adiposo é um órgão endócrino muito ativo e responsável pela produção de hormônios e proteínas, assim como citocinas inflamatórias. Esses mediadores, em sua maioria, são sintetizados e liberados por células imunológicas, exceto os hormônios leptina e adiponectina que são secretadas principalmente pelos adipócitos. A leptina é responsável pela regulação da ingestão de alimentos e do balanço energético e a adiponectina regula a glicemia e o catabolismo de ácidos graxos⁷⁸. Na Figura 1 é apresentada a representação do tecido adiposo como órgão endócrino.

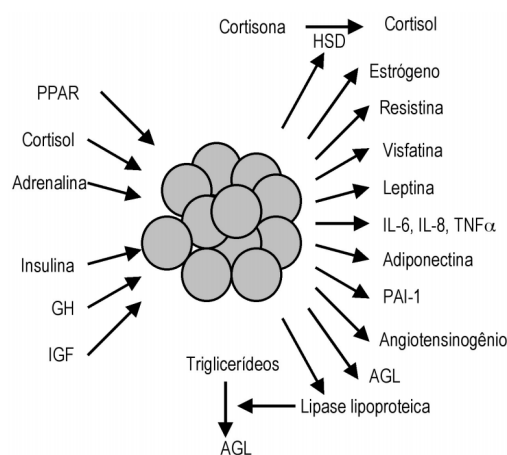


Figura 1 - Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino

PPAR: Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma; GH: Hormônio do Crescimento; IGF-1: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1; AGL: Ácidos Graxos Livres; PAI-1: Inibidor-1 do Ativador do Plasminogênio; IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose Tumoral; HSD: Hidroxiesteroide Desidrogenase.

Fonte: Ribeiro Filho et al.⁷⁸

A IL-1 β junto com o TNF são consideradas as principais citocinas pró-inflamatórias e estas estão aumentadas em indivíduos com obesidade. Um estudo *in vitro* demonstrou que a liberação de IL-1 β e TNF pelo tecido adiposo foi 50% maior em tecido de indivíduos com obesidade⁸¹. Outro estudo acrescentou que o uso de um anticorpo neutralizante contra IL-1 β na presença de um receptor solúvel de TNF reduziu a liberação de IL-6 em 39% e IL-8 em 46% ao longo de 48h de uma incubação *in vitro* de tecido adiposo visceral humano⁸². Esses dados sugerem que a liberação endógena de IL-1 β e TNF pelo tecido adiposo está envolvida na regulação positiva da liberação de IL-6 e IL-8^{81,82}.

A obesidade em humanos resulta na elevação dos níveis circulantes de IL-6⁸⁰, assim como, está associada a níveis elevados de proteína amiloide A sérica (SAA) 1 e 2⁸³, haptoglobina⁸⁴ e proteína C reativa (PCR)⁸⁰. Sabe-se que a secreção das proteínas de fase aguda pelo fígado são estimuladas pela IL-6, e ainda, essas proteínas de fase aguda aumentam a secreção de proteína SAA 1 e 2, haptoglobina (ou alfa 2-glicoproteína) e PCR⁸⁵. Essas correlações levaram ao pressuposto de que a obesidade resulta do aumento da IL-6 circulante pelo tecido adiposo que consequentemente aumenta na circulação portal^{85,86}.

Níveis elevados de IL-6 são liberadas pelo tecido adiposo humano tanto *in vivo*⁸⁷ quanto *in vitro*, especialmente pelo tecido adiposo visceral do omento⁸¹. Além disso, foi demonstrado que parte da IL-6 liberada pelo tecido adiposo subcutâneo aparece na circulação sanguínea⁸⁸. Uma correlação positiva entre níveis circulantes de IL-6 e a resistência à insulina *in vivo* foi relatado por Kern et al.⁸⁶, enquanto Bastard et al.⁸⁹ encontraram correlação positiva entre conteúdo de IL-6 no tecido adiposo e resistência à insulina em relação à absorção da glicose em humanos. Acredita-se que a IL-6 ao longo prazo, estimula a formação de fatores anti-insulina⁹⁰.

Estudos que compararam os níveis circulantes de IL-6, TNF e PCR em indivíduos saudáveis, com IMC médio de 22 kg/m², aos níveis de indivíduos com obesidade grau III antes e após a cirurgia bariátrica demonstraram que os níveis circulantes de PCR, IL-6 e TNF estavam elevados em indivíduos com obesidade e foram reduzidos em 49%, 84% e 89%, respectivamente, após a cirurgia bariátricas⁹¹⁻⁹⁴. Evidências demonstram que, de todas essas citocinas liberadas pelo tecido adiposo, apenas o TNF estava aumentado nos adipócitos de indivíduos com obesidade⁸¹. Esses dados indicam que a secreção de citocinas inflamatórias observada na obesidade é oriunda principalmente de outras células do tecido adiposo, em vez dos adipócitos. Desse modo, a liberação de TNF pelos adipócitos pode ser a causa primária da cascata da inflamação iniciada pela obesidade, além de estar associado a resistência à insulina^{95,96}.

Por outro lado, a IL-10, principal citocina anti-inflamatória cuja liberação parece ser coordenada em paralelo as citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, também tem seus níveis séricos elevados em indivíduos com obesidade⁹⁷. Manigrasso et al.⁹⁸ descobriram que a perda de 8 kg de peso corporal em mulheres com obesidade não teve efeito sobre os níveis circulantes de IL-10. A liberação total de IL-10 pelo tecido adiposo de humanos com um IMC de 45 kg/m² foi 2,5 vezes maior do que pelo tecido

adiposo de indivíduos com IMC de 32 kg/m². A liberação de IL-10 *in vitro* pelo tecido adiposo está aumentado na obesidade e a fonte principal dessa interleucina são outras células do tecido adiposo, não adipócitos, e a IL-10 pode funcionar como *feedback* inibitório para os efeitos das citocinas pró-inflamatórias⁸¹.

A adiponectina é única entre as proteínas secretadas pelo tecido adiposo em que sua expressão nele junto com seu nível sérico diminui na obesidade⁹⁹. Parece que quanto maior o adipócito, maior a formação de leptina e menor a formação de adiponectina. Os mecanismos envolvidos nessas mudanças são compreendidos de forma incompleta, e o papel da adiponectina e leptina na iniciação da resposta inflamatória observada na obesidade ainda é incerto¹⁰⁰.

Sabe-se que a adiponectina pode se ligar aos receptores AdipoR1 e R2 e iniciar uma série de eventos de transdução de sinal, incluindo fosforilação de monofosfato de adenosina (AMPK) e proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38) e aumento da atividade do receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR α). Os receptores AdipoR1 e R2 também possuem atividade de ceramidase inerente, resultando em diminuição na ceramida intracelular, um esfingolípido que tem sido implicado na resistência à insulina, morte celular, inflamação e aterosclerose^{101,102}.

A adiponectina estimula a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e inibe a produção de glicose no fígado, resultando em uma melhora na homeostase energética de todo o corpo. A adiponectina também é um agente anti-inflamatório clássico, reduzindo a inflamação em vários tipos de células por meio dos mecanismos de sinalização do AdipoR1 e R2. As propriedades anti-inflamatórias e anti-apoptóticas da adiponectina resultam na proteção da vasculatura, coração, pulmão e cólon¹⁰⁰. Na figura 2 apresenta-se de forma esquematizada as alterações induzidas pela obesidade na secreção de adipocina e o desenvolvimento de resistência à insulina, bem como a expansão do tecido adiposo na obesidade ocasionando o aumento de macrófagos, infiltração e inflamação com produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF e IL-6^{101,102}.

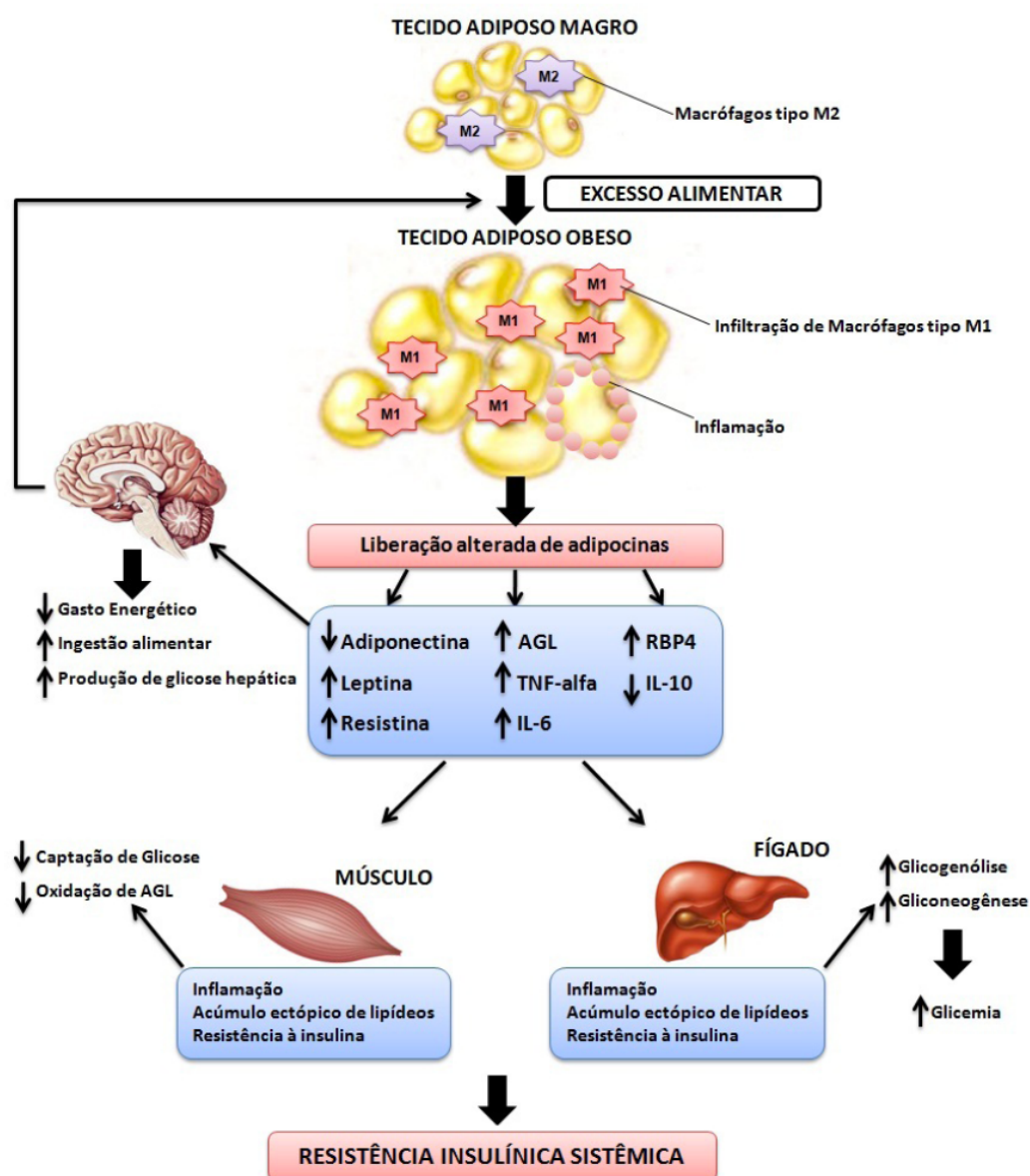


Figura 2 – Alterações induzidas pela obesidade na secreção de adipocinas e o desenvolvimento de resistência à insulina

M1: Macrófago do Tipo 1; M2: Macrófago do Tipo 2; AGL: Ácidos Graxos Livres; TNF: Fator de Necrose Tumoral; IL-6: Interleucina-6; RBP4: Proteína Ligante do Retinol 4; IL-10: Interleucina-10.
 Fonte: Speretta; Leite; Duarte¹⁰¹ adaptado de Galic; Oakhill; Steinberg¹⁰².

Portanto, a obesidade pode causar inflamação sistêmica que, por sua vez, pode acarretar em dor crônica^{27,32,103}. No caso da obesidade a fase de resolução do processo inflamatório não se completa, pois a inflamação continua presente no organismo desses indivíduos¹⁰⁴. Serhan et al.^{56,57,105,106} descreveu os mediadores lipídicos para autoresolução da inflamação chamados de mediadores pró-resolução especializados (SPM). Esses mediadores de respostas pró-inflamatórias promovem a

defesa do hospedeiro, dor, remodelação de tecidos, e disfunção orgânica por meio de mecanismos imunológicos. Além disso, os SPM podem induzir a mudança do fenótipo de macrófagos de M1 pró-inflamatórios para anti-inflamatório M2 para resolver a inflamação aguda e secretar reparo de tecidos e moléculas de cicatrização de feridas¹⁰⁷. Durante a fase de resolução da inflamação aguda, SPM são biossintetizados a partir de PUFA, incluindo DHA, EPA e ácido araquidônico (AA)¹⁰⁴.

1.1.3 Dor crônica e obesidade

A dor segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) é definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”¹⁰⁸. Pesquisas mostraram que a prevalência de dor crônica, aquela dor contínua ou recorrente com duração superior à três meses foi de 37,3% nos países desenvolvidos e 41,1% nos países em desenvolvimento, entre a população adulta em geral¹⁰⁹.

Em indivíduos com obesidade os estudos mostram a ocorrência de diversos tipos de dor, como cefaleia^{19,110}, dor musculoesquelética^{21,22}, dorsalgias^{24,25}, dor no ombro⁴⁴, dor no pé¹⁷ e osteoartrites²⁷⁻³¹, bem como o aumento de queixas de dor. As comorbidades (resistência à insulina, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, apneia do sono, doenças respiratórias, depressão e câncer) decorrentes da obesidade causam impacto na qualidade de vida, pois podem provocar limitações físicas, redução da atividade física, problemas no trabalho decorrentes da dor²², além de um sério problema de saúde pública devido a alta prevalência e dos gastos com as comorbidades^{22,32-34,44}.

Vários estudos tem mostrado a associação entre obesidade e dor^{16-18,33-36,111-113}. A associação entre dor crônica e obesidade está relacionada ao aumento da incapacidade devido à dor e redução da capacidade física^{33,114,115}. Ao comparar indivíduos com peso corporal eutrófico com indivíduos com sobrepeso ou obesidade aqueles com maior peso corporal relataram maiores taxas de dor^{18,34}, ou seja, perda de peso corporal, tem efeito benéfico na dor, pois a relação de dor e IMC são inversamente proporcionais^{27,44,115,116}. A perda de peso corporal parece ser aspecto importante da reabilitação da dor crônica, embora mais esforços sejam necessários para determinar estratégias para manutenção da perda do peso corporal como benefício em longo prazo^{111,117,118}.

Samma et al.^{22,26,33,35,119,120} avaliaram a correlação do IMC, escala visual analógica (EVA) e osteoartrite do joelho e concluíram que quanto maior o IMC, maior a dor e o comprometimento do joelho. As osteoartrites estão mais presentes em indivíduos com obesidade em virtude do aumento de peso corporal, mas não é somente o peso corporal o responsável por essas alterações. As citocinas pró-inflamatórias também atuam na degeneração progressiva dos tecidos levando ao aumento da dor²⁸. Os pacientes com obesidade, por exemplo, requerem cirurgias de substituição de articulações em idades mais jovens por causa de osteoartrite⁴⁴. No entanto, as cirurgias em pacientes com obesidade estão associadas a desafios intraoperatórios para o controle adequado da dor, o que retarda a reabilitação e muitas vezes resulta em dor persistente¹²². Os candidatos a essas cirurgias apresentaram maior frequência de episódios de dor intratável do que pacientes sem obesidade. Nesses pacientes a dor causou maior interferência no sono e nas relações sociais, além do uso de opioides fortes e altas doses de anti-inflamatórios não esteroides¹²¹. Além disso, indivíduos com dor crônica apresentam mais queixas emocionais quando comparados a indivíduos sem dor¹¹⁶. Estudos sugerem que indivíduos com obesidade que sofrem de dor crônica apresentam difícil manejo da dor^{22,23,33,123}. Dessa forma, se faz necessário, mas é um desafio, que os indivíduos com obesidade realizem ajustes na dieta, atividade física, estilo de vida e comportamento, pois podem interferir positivamente na melhora da qualidade de vida e da dor^{111,117}. Mendonça et al.¹¹³, em uma revisão sistemática encontraram que o uso de intervenções nutricionais pode ser benéfico na dor musculoesquelética e na redução da inflamação. Já outra revisão com o uso de PUFA, especialmente ômega-3, nas doenças reumáticas inflamatórias mostrou redução na dor crônica¹²⁴.

1.1.4 Ômega-3 (EPA e DHA) e efeitos na inflamação

Os ácidos graxos são relevantes para a saúde humana e muitos deles podem ser sintetizados pelo organismo dos mamíferos. No entanto o ácido linoleico (AL) (ômega-6) e o ácido alfa-linolênico (ALA) (ômega-3) são considerados ácidos graxos essenciais, portanto não são sintetizados pelo organismo e precisam ser ingeridos pela dieta^{5,20,75}. Os ácidos graxos essenciais são responsáveis pela formação, integridade e funções da membrana celular, funcionamento do cérebro, retina, fígado, rim, glândulas supra-renais e gônadas, produção local de prostaglandinas,

leucotrienos e tromboxanos, regulação da pressão arterial, viscosidade do sangue, vasoconstrição, respostas imunológicas, inflamatórias e sistema endocanabinoide^{1,127}.

A distinção entre ômega-3 e ômega-6 ocorre pela localização da primeira ligação dupla, contando a partir da extremidade metil da molécula do ácido graxo. Ambos os ácidos graxos essenciais são metabolizados em ácidos graxos de cadeia mais longa de 20 e 22 átomos de carbono. O ômega-6 é metabolizado em ácido araquidônico (AA), posteriormente, em eicosanoides que são pró-inflamatórios. enquanto o ômega-3, é metabolizado EPA e DHA, os eicosanoides derivados do metabolismo destes também auxiliam na regulação da inflamação e são considerados anti-inflamatórios¹²⁶. Isso ocorre pelo aumento do comprimento da cadeia e o grau de insaturação pela adição de ligações duplas extras à extremidade carboxila da molécula de ácido graxo. Os produtos metabólicos do AA são especificamente prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos graxos hidroxilados e lipoxinas. Estes produtos bioativos contribuem para a formação de trombos e ateromas nos vasos sanguíneos, além de desenvolvimento de distúrbios alérgicos, inflamatórios e proliferação celular excessiva¹²⁸⁻¹³⁰. O metabolismo dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) ômega-6 e ômega-3 é representado na figura 3.

A proporção na dieta do consumo dos PUFAs ômega-6 e ômega-3 é importante, pois a via de metabolização de ambos é a mesma, ou seja, há uma competição para o metabolismo entre as famílias de ácidos graxos ômega-6 e ômega-3. Embora o substrato preferido para a 6-dessaturase seja o ALA, na maioria das dietas o mais prevalente é o AL, o metabolismo dos ácidos graxos ômega-6 é quantitativamente mais importante¹³¹.

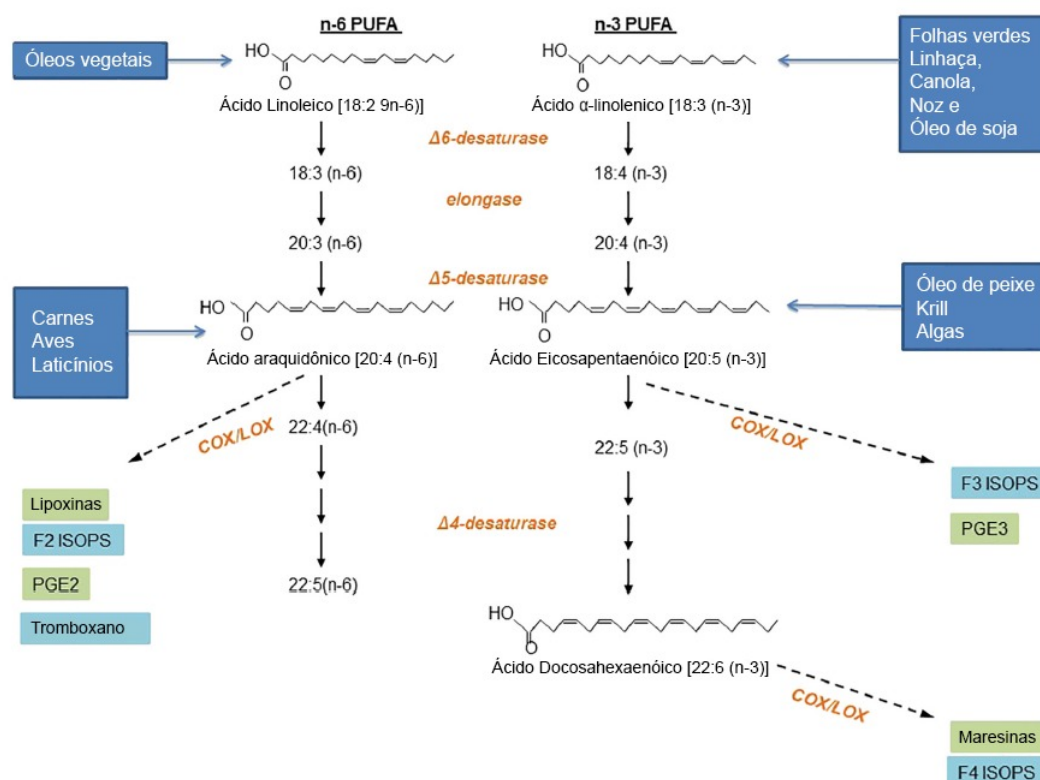


Figura 3 – Metabolismo dos PUFA's ômega-6 e ômega-3.

Legenda: ISOPS: Isoprostanos; COX: Cicloxigenases; LOX: Lipoxigenases; PG: Prostaglandinas; PUFA: Ácido Graxo Poli-insaturado.

Fonte: Traduzido de Albracht-Schulte et al.¹²

O ômega-3 atua nos mecanismos que contribuem para a melhora do perfil lipídico e redução do peso corporal. Isso inclui alterações na expressão gênica do tecido adiposo, mudanças na liberação de adipocinas, supressão do apetite, alterações no metabolismo de carboidratos, aumento na oxidação de gordura, aumentos no gasto de energia (possivelmente por meio da termogênese); mecanismos de ativação envolvido no anabolismo muscular; e, por último, influência na epigenética. Os PUFA's ômega-3 aumentam a oxidação de ácidos graxos no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético, limitando assim o armazenamento de gordura nesses tecidos. Estes também diminuem a produção e liberação de adipocinas pró-inflamatórias. No músculo esquelético, os PUFA's ômega-3 promovem a síntese de proteínas, estes mecanismos contribuem para a melhora do perfil metabólico^{14,128}.

O ALA é sintetizado por plantas e é encontrado em vegetais de folhas verdes, sementes como linhaça, nozes, leguminosas, óleos vegetais. Já o AA está presente em maior proporção nos óleos vegetais, além de carnes, aves e laticínios^{12,103}. Os

peixes, especialmente os gordurosos, como salmão, arenque, atum, cavala, sardinha e óleos de peixe são uma fonte rica em EPA e DHA^{1,12,103}. Na ausência de peixes oleosos ou consumo de óleo de peixe, α -linolênico é considerado portanto a principal fonte de ômega-3 da dieta¹²⁵.

Estudos clínicos^{14,43,44,125} utilizando ômega-3 na obesidade têm demonstrado seu papel anti-inflamatório. Esse ácido graxo essencial, cujo consumo depende da ingestão alimentar diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF e IL-6)¹, o que pode originar uma série de mediadores pró-resolução da inflamação, portanto com ações anti-inflamatórias, como as resolvinas e protectinas^{15,105,132,133}. Alguns dos mecanismos intracelulares ativados após a ligação de metabólitos do ômega-3 em seus respectivos receptores estão descritos na Figura 4. O efeito do ômega-3 tem sido estudado em pesquisas pré-clínicas e clínicas em diferentes tipos de dor e na dor crônica⁵⁵, mas os mecanismos ainda precisam ser mais bem elucidados.

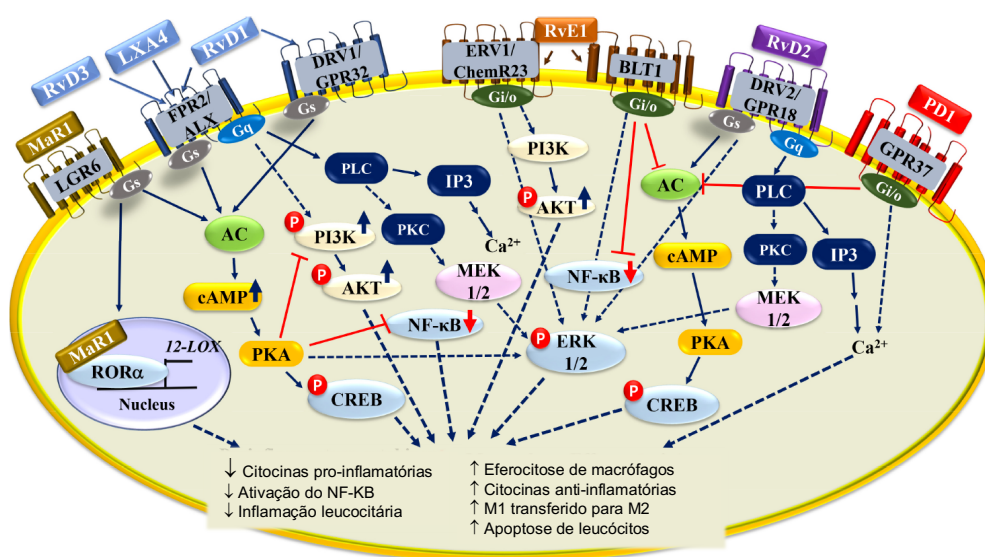


Figura 4 – Receptores dos mediadores especializados em pró-resolução e vias de sinalização intracelular associadas.

Os mediadores especializados em pró-resolução sinalizam por meio de receptores acoplados à proteína G específicos (GPCRs). A Resolvin D1 (RvD1), a Resolvin D3 (RvD3) e a Lipoxina A4 (LXA4) são agonistas para o receptor ALX/FPR2 e sua atividade leva à ativação da proteína cinase A (PKA) para fosforilar a produção da proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP (CREB) promovendo a síntese de citocinas anti-inflamatórias, e a polarização de macrófagos. A RvD1 também influencia a fosforilação da proteína cinase B (AKT) através da via fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3K) para inibir o fator nuclear kappa B (NF- κ B), mediador dos efeitos pró-inflamatórios. Também aumenta a fosforilação da cinase regulada por sinal extracelular (ERK)1/2 via MEK1/2 para induzir efeitos anti-

inflamatórios. A Resolvina D2 (RvD2) funciona através do receptor de RvD2 (DRV2), levando a ativação de ERK1/2 ou fosfolipase C (PLC) para promover a resolução. A Resolvina E1 (RvE1) é um agonista do Receptor 1 do tipo quimiocina (ChemR23) e do receptor para leucotrieno B4 (BLT1). Após a ligação da RvE1 ao ChemR23 a sinalização a jusante ativa a fosforilação de AKT, inibindo os efeitos pró-inflamatórios do NF- κ B. A ligação da protectina D1 (PD1) ao receptor acoplado à proteína G 37 (GPR37) promove ações mecanicistas também encontradas para bloquear a ativação de PKA. A Maresina 1 (MaR1) atua por meio de dois receptores distintos, o receptor 6 acoplado à proteína G contendo repetição rica em leucina (LGR6) e o receptor nuclear órfão alfa (ROR α). A MaR1 ativa ROR α e a atividade transcricional, levando a polarização de macrófagos M2 e a expressão de 12-lipoxigenase (12-LOX), uma enzima necessária para a síntese de MaR1. A MaR1 ativa a sinalização de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) mediada por LGR6 para promover a eferocitose e resolução de macrófagos.

Fonte: Traduzido de Han et al.¹⁰⁴

Diante do exposto e da lacuna do conhecimento justificou-se o interesse pela realização de um ensaio clínico randomizado e controlado para avaliar o efeito do ômega-3 na dor crônica decorrente da obesidade. Como a obesidade aumenta os riscos de desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis e o surgimento de dor crônica, os indivíduos acometidos por essas condições podem apresentar perda da qualidade de vida por não conseguirem executar suas atividades laborais diárias. Portanto estabeleceu-se como hipótese que a suplementação poderia contribuir para a melhora dos parâmetros bioquímicos da inflamação, bem como para a redução do peso corporal e consequente redução da dor associada a obesidade

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade na dor, qualidade de vida, marcadores inflamatórios, medidas antropométricas e gordura corporal relativa.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as características da população estudada;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 na dor crônica em pacientes com obesidade;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 na qualidade de vida em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 nos níveis de citocinas inflamatórias TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-10 em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 nos níveis das adipocinas, leptina e adiponectina, em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 nas medidas antropométricas e na gordura corporal relativa em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade.

3. MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo caracteriza-se como um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo^{134–136}.

3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA

Para a realização desta pesquisa foram recrutados participantes de ambos os sexos com idade entre 20 e 59 anos, com IMC ≥ 30 kg/m², segundo a classificação do IMC² e circunferência da cintura para homens ≥ 94 cm e mulheres ≥ 80 cm^{2,137} e que se enquadravam nos critérios de inclusão da pesquisa. A pesquisa foi divulgada por meio de redes sociais, e-mails, profissionais de saúde da Grande Florianópolis, divulgação em outras universidades da região da Grande Florianópolis e na Universidade do Sul de Santa Catarina (UniSul). A pesquisa foi realizada no Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx).

O tamanho da amostra foi calculado no programa *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health*[®] (disponível em <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>). Os seguintes parâmetros foram utilizados: nível de confiança de 95%; poder do estudo de 80%; proporção de não expostos com dor de 30%^{138–140}; razão de não expostos para expostos de 1 e *odds ratio* de 4,0 ou risco relativo de 2,1. Assim, o tamanho total da amostra foi 72 participantes, sendo 36 no grupo ômega-3 e 36 no grupo placebo. A coleta de dados e a intervenção foram realizadas de maio a outubro de 2022.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos participantes de ambos os sexos, com idade entre 20 e 59 anos que apresentavam IMC ≥ 30 kg/m², circunferência da cintura ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, dor crônica musculoesquelética autorreferida relacionada a obesidade e que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os participantes em uso de: anti-inflamatório (esteroidal e não-esteroidal) e analgésicos.

3.5 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Os pacientes recrutados que se enquadraram nos critérios de inclusão e aceitaram participar da pesquisa assinaram o TCLE. Estes permaneceram cegados durante toda a pesquisa. Em seguida, os participantes foram randomizados pelo programa *Research Randomizer*® (www.randomizer.org) em blocos de 6, sendo 3 participantes para cada grupo, garantindo que os dois grupos tivessem o mesmo tamanho e os participantes tivessem a mesma chance de ser alocados no grupo placebo ou ômega-3. Os participantes foram alocados em dois grupos, placebo, n=36 e ômega-3, n=36. Durante a randomização a pesquisadora responsável foi cegada em relação a alocação nos grupos.

No primeiro dia, os participantes tiveram seus dados coletados a partir do instrumento para coleta de dados (APÊNDICE B), no qual foram registrados: dados sociodemográficos e medidas antropométricas. Os participantes responderam aos questionário de avaliação da qualidade de vida SF-36¹⁴¹ (ANEXO A), questionário de dor de McGill^{142,143} (ANEXO B) e escala analógica da dor^{144,145} (ANEXO C), além da coleta de sangue para realização dos exames bioquímicos. No mesmo dia, foram entregues os suplementos que foram consumidos durante três meses^{130,146,147} e o formulário para registro do consumo do suplemento (APÊNDICE C).

Ao final dos três meses os participantes foram convidados a virem novamente a UniSul para responderem novamente aos questionários, tomadas das medidas antropométricas e nova coleta de sangue para as análises bioquímicas.

As etapas deste ensaio clínico desde o recrutamento seguiram as recomendações do CONSORT¹⁴⁸, e estão descritos na Figura 5. O delineamento do ensaio clínico randomizado descrito de forma temporal pode ser visto na Figura 6.

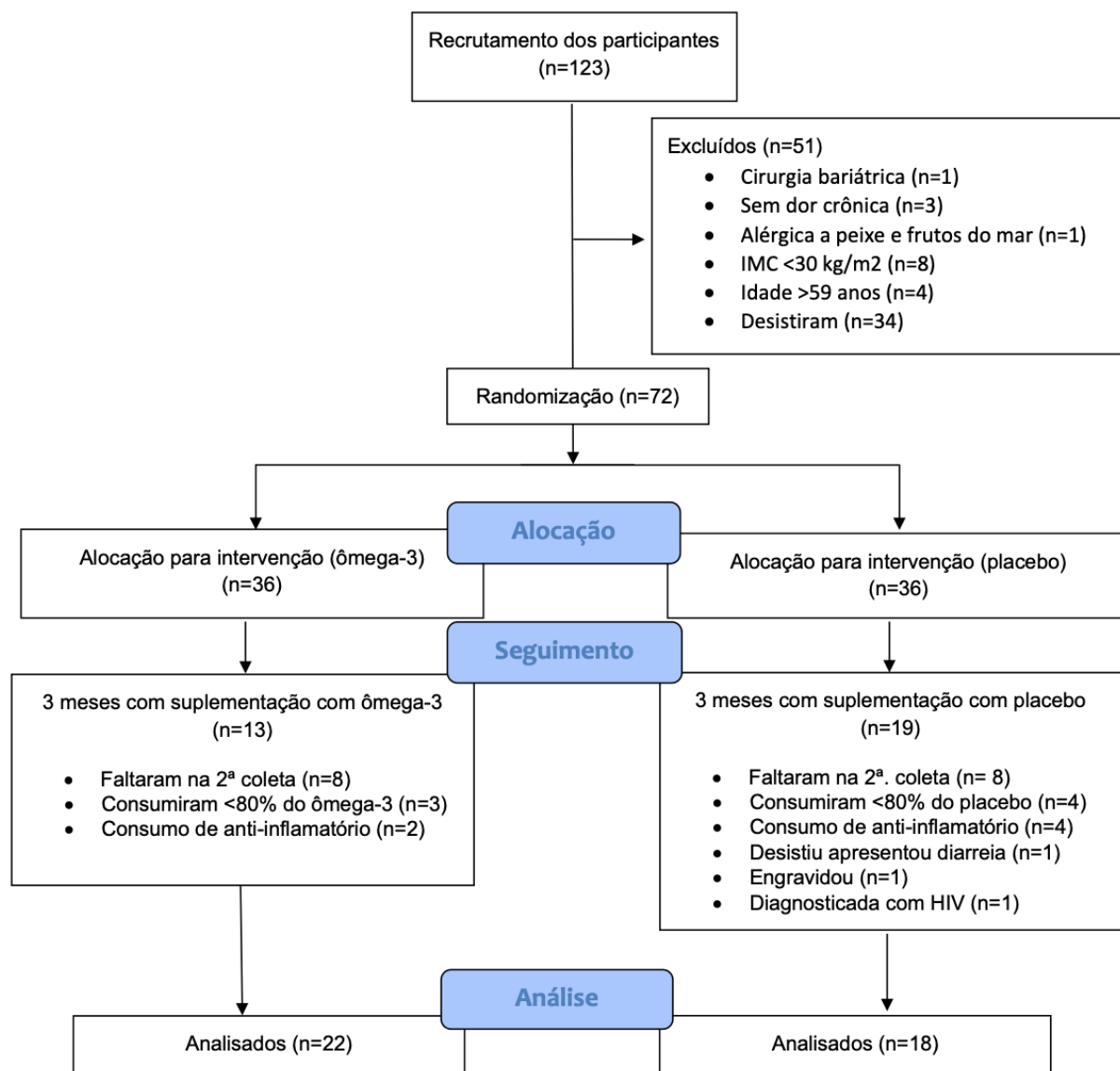


Figura 5 – Fluxograma do ensaio clínico randomizado de acordo com as recomendações do CONSORT

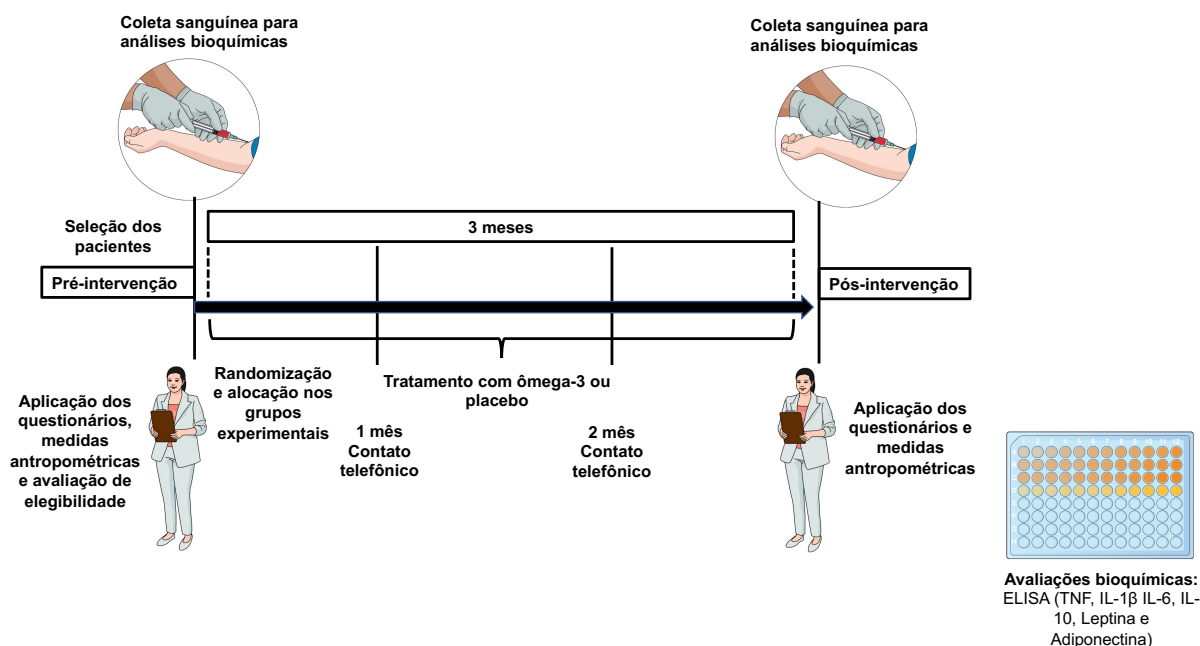


Figura 6 – Delineamento do ensaio clínico randomizado

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

3.6 TRATAMENTO COM ÔMEGA-3 OU PLACEBO

Após a randomização, os participantes foram alocados no grupo experimental (ômega-3) ou no grupo controle (placebo) e receberam orientação para o consumo via oral de ômega-3 ou placebo, na dose de 2g/dia, dividida em duas doses diárias (almoço e jantar) de 1g, por três meses. A suplementação de ômega-3 foi com o Super Ômega-3 da empresa Essential Nutrition® (cada cápsula contendo 360mg EPA e 240mg de DHA) e o placebo foram cápsulas de azeite de oliva do Laboratório Tiaraju® (Quadro 2). As cápsulas do ômega-3 e do placebo eram idênticas e foram acondicionadas em frasco com etiqueta elaborada para a pesquisa para que não fosse possível identificar o ômega-3 e o placebo. O suplemento de ômega-3 ou placebo foram disponibilizados aos participantes sem nenhum custo.

Os participantes foram orientados a realizarem um registro diário do consumo da suplementação (APÊNDICE C). Mensalmente os pacientes foram contatados via ligação telefônica para verificar se estavam consumindo o suplemento e se apresentavam alguma intercorrência ou efeito colateral. Ao final da intervenção o participante deveria entregar o registro do consumo e o frasco de suplementos.

Os pesquisadores e os participantes foram mantidos cegados durante toda a intervenção.

Quadro 2 - Informação nutricional relativa às cápsulas do placebo e do ômega-3.

	Cápsula de oliveira (2 cápsulas) *	Ômega-3 (2 cápsulas) **
Valor nutricional	20,67 kcal	18 kcal
Gorduras totais	0,67g	2,0g
Gorduras saturadas	2g	0g
Gorduras trans	-	0g
Gorduras monoinsaturadas	1,47g	0g
Ácido oleico	1,33g	0g
Gorduras poli-insaturadas	-	1,7g
Ácido eicosapentaenoico	-	720mg
Ácido docosaexaenoico	-	480mg
Colesterol	-	0mg
Vitamina E	-	3,2mg

Legenda: *cada cápsula continha 1 g. Dados extraídos da embalagem do produto Laboratório Tiaraju®.

**cada cápsula continha 1 g. Dados extraídos da embalagem da Essential Nutrition®.

3.7 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada em duas ocasiões. A primeira coleta foi realizada previamente à suplementação de ômega-3 ou placebo. A segunda coleta de dados foi realizada após três meses de suplementação. Todas as avaliações do estudo foram realizadas por pesquisadores treinados e cegados quanto ao tratamento recebido pelos grupos placebo e ômega-3. Durante a randomização a pesquisadora responsável foi cegada em relação à alocação nos grupos. A equipe de pesquisadores era composta por seis pessoas que foram capacitadas para a aferição das medidas antropométricas e aplicação dos questionários.

3.7.1 Avaliação dos dados sociodemográficos

As características sociodemográficas dos participantes da pesquisa (sexo, idade, estado civil, escolaridade e renda), os dados clínicos (uso de suplementação, consumo de ômega-3, tabagismo, 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 (APÊNDICE B).

3.7.2 Avaliação antropométrica

A altura foi aferida com o estadiômetro portátil (Sanny® com comprimento máximo de 2,1 m e escala de 0,1 cm). O participante estava descalço com ou sem meias, o mínimo de roupas possíveis, para possibilitar a visualização do posicionamento do indivíduo, com o peso corporal distribuído igualmente entre os pés. Os calcanhares deveriam estar juntos e a cabeça posicionada de forma que a linha de visão estivesse perpendicular ao corpo. Os braços relaxados ao lado do corpo. A cabeça, costas, nádegas e calcanhares estarem em contato com o estadiômetro. Uma vez posicionado, o indivíduo foi orientado a inspirar profundamente enquanto mantinha a posição ereta. A haste móvel do estadiômetro foi posicionada no ponto mais alto na cabeça do avaliado, com pressão suficiente para comprimir o cabelo¹⁴⁹.

O peso corporal foi aferido em balança eletrônica (Multilaser®, HC021, capacidade máxima de 180 kg e divisão de 100 g). O participante foi posicionado no centro da plataforma, imóvel, sem apoios, com o peso corporal distribuído igualmente em ambos os pés, livre do excesso de roupas. A leitura da medida foi efetuada assim que o número mostrado no painel digital estava estabilizado¹⁴⁹.

Para a medição da circunferência da cintura foi utilizado o protocolo da OMS⁶⁵ 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, garantindo que a região da cintura ficasse despida, pois a medida não podia ser feita sobre a roupa ou com cinto. Com a ajuda de uma caneta foi efetuada uma pequena marcação no ponto médio entre a borda inferior da última costela e o osso do quadril (crista ilíaca), visualizado na frente da pessoa, do lado direito ou esquerdo. Na sequência com o uso da fita métrica inelástica (Cescorf®, com 2 metros de comprimento

e 6 mm de largura) posicionada no ponto zero com uma mão e com a outra passou-se a fita ao redor da cintura sobre a marcação realizada. Foi conferido se a fita estava no mesmo nível em todas as partes da cintura, não podendo estar larga ou apertada. Solicitou-se à pessoa que inspirasse e, em seguida, que expirasse totalmente. A leitura imediata da medida foi realizada antes que a pessoa inspirasse novamente.

A partir do peso corporal e da altura foi realizado o cálculo do IMC sendo o resultado expresso em kg/m², bem como a classificação do estado nutricional segundo os critérios estabelecidos pela OMS².

3.7.3 Avaliação da gordura corporal relativa

Para avaliação da gordura corporal relativa (RFM) foram utilizados os dados de altura, circunferência da cintura e o sexo. Para estimar a porcentagem de gordura corporal^{74,77} utilizou-se a equação e o cálculo do RFM proposto por Woolcott e Bergman⁷⁶ e as equações são:

$$\text{Equação para mulher: } 76 - \left(20 \times \frac{\text{altura}}{\text{circunferência da cintura}} \right)$$

$$\text{Equação para homem: } 64 - \left(20 \times \frac{\text{altura}}{\text{circunferência da cintura}} \right)$$

Ou

$$RFM = 64 - \left(20 \times \left(\frac{\text{altura}}{\text{circunferência da cintura}} \right) \right) + (12 \times \text{sexo}^*)$$

*sendo 0 para sexo masculino e 1 para sexo feminino. Nas equações utilizar a altura e circunferência da cintura em metros.

3.7.4 Avaliação da qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida na percepção do participante foi utilizado o questionário SF-36 (*“Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey”*)

traduzido e validado por Ciconelli et al.¹⁴¹. Este questionário é *constituído* por 36 questões, que abrangem oito componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A pontuação do questionário varia de zero a 100, considerando-se o zero como a pior qualidade de vida e 100, a melhor. A aplicação do questionário SF-36 aconteceu antes e pós-intervenção.

3.7.5 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^{142,143}. O objetivo deste questionário é medir a qualidade e a intensidade da dor¹⁵⁰. O 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 distribuídos em quatro componentes: padrão sensitivo (respostas de 1-10), afetivo (respostas de 11-15), avaliativo (resposta 16) e subgrupo miscelânea (respostas de 17-20). O questionário contém também um diagrama corporal para representação do local, periodicidade e durabilidade da dor. Para análise dos dados adaptou-se o diagrama (Figura 7) utilizando como base a divisão realizada por Margolis et al.¹⁵¹ e por Southerst et al.¹⁵².

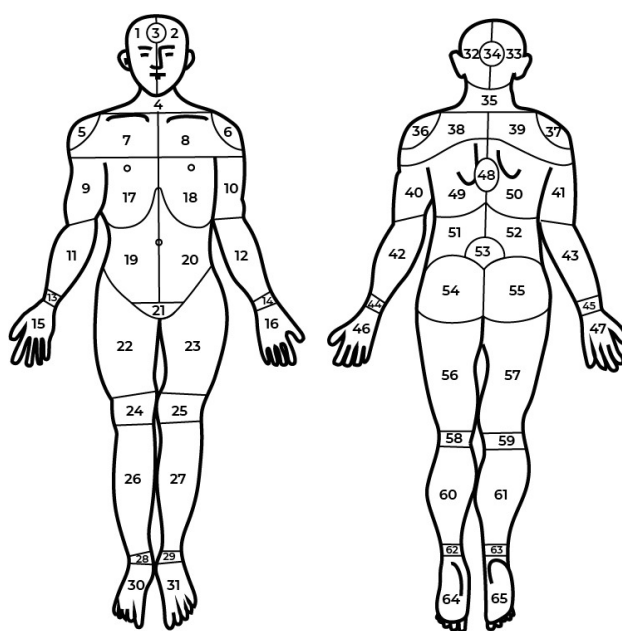


Figura 7. Diagrama corporal do questionário McGill^{142,153} adaptado de Margolis et al.¹⁵¹ e Southerst et al.¹⁵².

3.7.6 Escala visual analógica

A EVA é um instrumento em que o participante irá relatar a intensidade da sua dor. Para avaliar a quantidade de dor que o paciente está sentindo, utiliza-se uma escala que varia de sem dor a dor máxima possível. A escala consiste em uma linha horizontal com 100 mm de comprimento onde o extremo esquerdo da linha consiste em estar “sem dor” e no outro extremo “maior dor possível” (Figura 8). A aplicação consiste em perguntar ao paciente: *Qual a intensidade da sua dor? coloque uma marca vertical na linha abaixo para indicar como você sente que sua dor está hoje.* Para a análise dessa escala o pesquisador devia medir a linha e identificar quantos milímetros o paciente referiu a sua dor^{144,145}. A aplicação da EVA aconteceu no início e ao final da suplementação.

Sem dor | _____ | Maior dor possível

Figura 8. Escala visual analógica^{144,145}

3.7.7 Avaliação dos marcadores inflamatórios

A coleta de sangue foi realizada por técnico de enfermagem ou enfermeiro, 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 repousar 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 serão descartadas adequadamente assim que o estudo terminar.

As análises das concentrações séricas das citocinas, de adiponectina e leptina foram realizadas por Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA). Um volume de 100 µL de soro foi utilizado para mensurar as concentrações de TNF (DY210®), IL-1β (DY201®) 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 serão 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).

3.8 MATERIAL E EQUIPAMENTOS

Para o ensaio clínico os suplementos de ômega-3 foram parte doados pela empresa Essential Nutrition® e outra parte juntamente com o placebo foram adquiridos pela pesquisadora. Para a avaliação antropométrica foi utilizada uma balança (Multilaser®, HC021, capacidade máxima de 180 kg e divisão de 100 g), um estadiômetro portátil (Sanny®, modelo ES-2060, amplitude de medição 2,10 m) e a fita métrica inelástica (Cescorf®, com 2 metros de comprimento e 6 mm de largura).

Em relação as análises bioquímicas e dosagens séricas foram utilizados os seguintes materiais: Kits de ELISA para dosagem das citocinas TNF, IL-1 β , IL-10, IL-6, adiponectina e leptina (R&D Systems®, EUA) e reagentes diversos necessários para os ensaios.

Foram utilizados para as análises bioquímicas o setor de Bioquímica e Biologia Molecular do LaNEx. Os equipamentos necessários para as análises estavam disponíveis nestes laboratórios.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis de estudo, dependentes e independentes, estão especificadas no quadro 4.

Quadro 4 – Variáveis de estudo

(continua)

Variáveis	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Sexo	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Masculino; Feminino Em proporção

(continuação)

Idade em anos completos	Independente	Quantitativa contínua de razão	Número absoluto em anos, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
Estado civil	Independente	Qualitativa nominal policotômica	Solteiro (a); Casado (a); União estável; Separado (a); Divorciado (a); Viúvo (a) Em proporção
Escolaridade	Independente	Quantitativa contínua	Em anos Número absoluto em anos, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
Renda	Independente	Quantitativa contínua	Em reais Número absoluto média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
Suplementação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Ômega-3 ou Placebo
Uso de medicação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim/Não em proporção
Tabagismo	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim/Não em proporção
Álcool	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim/Não em proporção
Peso corporal	Dependente	Quantitativa contínua	kg Número absoluto média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
Altura	Dependente	Quantitativa contínua	Em metros Número absoluto média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
Circunferência da cintura	Dependente	Quantitativa contínua	Cm média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
IMC	Dependente	Quantitativa contínua	kg/m ² média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
Gordura corporal relativa (RFM)	Dependente	Quantitativa contínua	Proporção de gordura média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil

(conclusão)

Percepção de dor	Dependente	Quantitativa contínua	Escore média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
TNF, IL-1 β , IL-10, IL-6, leptina e adiponectina	Dependente	Quantitativa contínua	pg/mg de proteína média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil
Exercício físico	Dependente	Qualitativa nominal policotômica	Sim/Não em proporção
Qualidade de vida	Dependente	Quantitativa contínua	Escore média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil

3.10 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As informações obtidas através dos questionários, medidas antropométricas e das análises bioquímicas foram transcritas em uma planilha do programa Excel e 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). 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 realizada a diferença dos valores pós-suplementação para os valores pré-suplementação, expressa como o delta (Δ) e comparados pelo teste t de Student. Em todas as análises, valores de $P \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.11 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo foi elaborado e conduzido seguindo as diretrizes estabelecidas pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (CEP/UniSul) sob CAAE número 53176721.5.0000.5369 em 17 de dezembro de 2021 (ANEXO D) e atendeu as diretrizes e normas reguladores para pesquisa envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este

estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-2mqrgk7.

A participação dos indivíduos foi voluntária e aconteceu após a assinatura do TCLE, em duas vias, sendo uma do participante e outra do pesquisador.

3.12 RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA

Os riscos de participação na pesquisa foram mínimos, tendo em vista que o procedimento de coleta de dados antropométricos e dos questionários foram não invasivos e realizado em ambiente reservado. No entanto, podia haver um desconforto no momento da coleta de sangue pela entrada da agulha e retirada do sangue, para minimizar os riscos a coleta foi realizada por um profissional devidamente capacitado. O consumo de suplemento com ômega-3 é considerado seguro. Importante destacar que todas as respostas e identidade dos participantes foram mantidas em sigilo. Ao longo da pesquisa não foram identificados outros riscos que necessitassem de intervenção.

Esta pesquisa não teve benefícios diretos ao participante, mas apresentou benefício indireto pela contribuição com a pesquisa científica sobre o uso do ômega-3 na dor crônica e na obesidade. Além de melhora dos parâmetros bioquímicos da inflamação.

3.13 BIOSSEGURANÇA

Pelo fato deste estudo ter contato físico entre os participantes e pesquisadores, existia o risco de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, já que a transmissão pode se dar pelo toque, gotículas de saliva, espirro, tosse, objetos ou superfícies contaminadas. Antes de iniciar a aplicação dos questionários e avaliação antropométrica o participante foi questionado se estava apresentando algum sintoma como tosse, febre, coriza, dor de garganta, dificuldade para respirar, perda de olfato (anosmia), alteração do paladar (ageusia), distúrbios gastrintestinais (náuseas/vômitos/diarreia), cansaço (astenia), diminuição do apetite (hiporexia) ou dispneia (falta de ar)¹⁵⁴. Caso a resposta fosse positiva, o paciente não era incluído na pesquisa e era orientado a procurar atendimento médico. No decorrer do estudo não ocorreu nenhum um caso em que se necessitou alguma intervenção.

Todas as vezes em que foi necessário contato presencial entre os participantes do estudo e os pesquisadores, a equipe envolvida seguiu as normas de biossegurança para evitar o contágio pelo SARS-CoV-2, utilizando os equipamentos de proteção individual necessário, além de manter distância uns dos outros e da pessoa que recebia o tratamento. A equipe de pesquisadores envolvidos seguiram os protocolos recomendados durante toda a pesquisa, não havendo grande fluxo de indivíduos pelo local¹⁵⁵.

3.14 SIGILO, ANONIMATO E PRIVACIDADE

O material e informações obtidas poderão ser publicados em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos, sem a identificação dos participantes do estudo.

Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição individualizada dos dados da pesquisa. A participação no estudo foi voluntária e os participantes tiveram a liberdade de se recusar a responder quaisquer questões que lhe ocasionassem constrangimento de alguma natureza.

4. ARTIGO

O artigo com os resultados da tese será submetido a Revista *Clinical Nutrition* com Qualis (Med II) A1 e Fator de impacto – 7,643.

Suplementação de ômega-3 em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade: um ensaio clínico randomizado

Ana Paula Ferreira da Silva¹, Larice Nienkotter², Isabela Becker³, Nayara Medeiros¹, Nathalia Nahas Donatello¹, Guilherme de Azevedo Traebert⁴, Heloiza dos Santos Baldaça¹, Josiel Mileno Mack¹, Daniel Fernandes Martins¹, Jefferson Traebert¹ and Franciane Bobinski^{1,*}

1 Experimental Neuroscience Laboratory (LaNEx), Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, Brazil

2. Faculty of Nursing, Experimental Neuroscience Laboratory (LaNEx), University of Southern Santa Catarina, Palhoça, Brazil

3. Faculty of Nutrition, Experimental Neuroscience Laboratory (LaNEx), University of Southern Santa Catarina, Palhoça, Brazil

4. Faculty of Medicine, Experimental Neuroscience Laboratory (LaNEx), University of Southern Santa Catarina, Palhoça, Brazil

* Autor correspondente: Franciane Bobinski, franciane.bobinski@animaeducacao.com.br

Resumo

Introdução: A obesidade é considerada um problema de saúde pública, caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal anormal ou excessivo sendo um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica. A suplementação com ômega-3 tem sido estudada por seu efeito anti-inflamatório. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 sobre a dor crônica, qualidade de vida, marcadores inflamatórios e hormonais, medidas antropométricas e gordura corporal relativa em indivíduos com obesidade. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo. 40 indivíduos foram alocados aleatoriamente 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, qualidade de vida, citocinas pró-inflamatórias (Fator de necrose tumoral (TNF), interleucina -1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e anti-inflamatória (interleucina-10) e os hormônios adiponectina e leptina no soro dos participantes, pré e pós intervenções. **Resultados:** Não houve alteração no peso corporal, IMC, Circunferência e gordura corporal relativa comparando cada grupo com seus valores pré-intervenções, e ainda, a suplementação com ômega-3 não alterou essas variáveis comparando ao placebo. Nos níveis séricos de IL-6 houve redução significativa no grupo ômega-3 ($p < 0,05$) ao comparado ao placebo. Os níveis dos outros biomarcadores não foram alterados. Na avaliação da dor pelo diagrama de McGill percebeu-se redução do número de pontos de dor autorreferidos de 33,83% no grupo placebo e de 50,84% no grupo ômega-3. O ômega-3 melhorou o aspecto avaliativo da dor crônica, e a saúde mental na avaliação da qualidade de vida. **Conclusão:** O grupo ômega-3 apresentou melhora na avaliação da dor crônica, com redução na IL-6 e melhora na qualidade de vida. Os achados sugerem que o ômega-3 pode ser uma estratégia complementar viável para auxiliar no tratamento da dor crônica em decorrência da obesidade. Número de registro de ensaios clínicos: RBR-2mqrgk7

Palavras-chave: Ácidos graxos poli-insaturados. Dor crônica. Qualidade de vida. Inflamação. Obesidade.

Abstract

Introduction: Obesity is considered a public health problem, characterized by the accumulation of abnormal or excessive body fat, being a risk factor for the development of chronic pain. Omega-3 supplementation has been studied for its anti-inflammatory effect. **Objective:** To evaluate the effect of omega-3 supplementation on chronic pain, quality of life, inflammatory and hormonal markers, anthropometric measurements and relative body fat in obese individuals. **Methods:** Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. 40 participants were randomly allocated into two groups, placebo (n=18) and omega-3 group (n=22). The omega-3 group was supplemented with omega-3 capsules and the placebo group received identical olive oil capsules, both for three months. Sociodemographic data, anthropometric measurements were collected, and pain perception, quality of life, pro-inflammatory cytokines (Tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and anti-inflammatory (interleukin-10) and the hormones adiponectin and leptin in the serum of the participants, pre and post interventions. **Results:** There was no change in body weight, BMI, circumference and relative body fat comparing each group with their pre-intervention values, and yet, supplementation with omega-3 did not change these variables when compared to placebo. There was a significant reduction in serum levels of IL-6 in the omega-3 group ($p < 0.05$) when compared to placebo. The levels of the other biomarkers were not changed. In the evaluation of pain using the McGill diagram, a reduction in the number of self-reported pain points of 33.83% in the placebo group and 50.84% in the omega-3 group was observed. Omega-3 improved the evaluative aspect chronic pain, and mental health in assessing quality of life. **Conclusion:** The omega-3 group showed improvement in the assessment of chronic pain, with a reduction in IL-6 and an improvement in quality of life. The findings suggest that omega-3 may be a viable complementary strategy to help treat chronic pain due to obesity. Clinical trial registration number: RBR-2mqrgk7

Keywords: Polyunsaturated fatty acids. Chronic pain. Quality of life. Inflammation. Obesity.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos neste estudo destaca-se que o uso do ômega-3 comparado ao placebo foi efetivo na redução da citocina pró-inflamatória IL-6, além de promover redução da dor crônica, nas dimensões sensorial e avaliativa. Além disso foi observado que a suplementação com ômega-3 promoveu melhora na qualidade de vida dos participantes. Os achados dessa pesquisa sugerem que o ômega-3 pode ser uma estratégia complementar viável para auxiliar no tratamento da dor crônica decorrente da obesidade.

Como limitações deste estudo, pode se elencar o uso do azeite de oliva como placebo, pois este também apresenta benefícios nas doenças cardiovasculares e nos parâmetros inflamatórios. Esta limitação também nos leva a indagar se o uso de azeite de oliva poderia ser benéfico para indivíduos com dor crônica em decorrência da obesidade, o que poderia vir a se tornar objeto de um novo estudo. Outra limitação foi a redução no número de participantes avaliados após as intervenções, decorrentes da desistência dos participantes em comparecer para nova avaliação.

Como ineditismo destaca-se o uso do ômega-3 em indivíduos com dor crônica autorreferida decorrente da obesidade e as avaliações de mediadores inflamatórios e hormonais. Até onde se sabe, em outros estudos realizados os indivíduos já tinham um diagnóstico clínico bem estabelecido como osteoartrites e artrite reumatoide. Ainda assim, os mecanismos de ação desse ácido graxo que subjazem o efeito analgésico ainda não estão totalmente elucidados. Na avaliação da dor de McGill, apesar de ser um instrumento já validado, muitos estudos subutilizam o diagrama da dor, onde pode-se observar redução nos pontos de dor pós intervenção, em especial no grupo ômega-3.

Em virtude da importância do tema dor crônica e obesidade e suas consequências na qualidade de vida sugere-se que sejam realizados outros ensaios clínicos avaliando a suplementação de ômega-3 juntamente com a dieta, pois a perda de peso corporal pode ter efeito tanto na dor como na obesidade. Além disso, estudos futuros utilizando ômega-3 em pacientes com dor crônica em decorrência da obesidade poderiam aprofundar os mecanismos de ação da leptina, pois alguns estudos têm mostrado relação dessa adipocina com doenças osteoarticulares.

REFERÊNCIAS

1. 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
2. World Health Organization, ed. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. World Health Organization; 2000.
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*. 2015;4(3):363-370. doi:10.1007/s13679-015-0169-4
4. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *The American Journal Of Managed Care*. 2016;22(7):10.
5. Kelly T, Yang W, Chen CS, 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
6. OECD. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. OECD; 2019. doi:10.1787/67450d67-en
7. 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.
8. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2021;320(3):C375-C391. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020
9. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. doi:10.1111/eci.12997
10. 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
11. Castro AM, Macedo-de La Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2017;80(2):101-105.

doi:10.1016/j.hgmx.2016.06.011

12. 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
13. 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
14. Silva Figueiredo P, Carla Inada A, 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
15. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus*. 2022;14(2):e22711. doi:10.7759/cureus.22711.
16. 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
17. 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
18. 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
19. Fortini I, Felsenfeld Junior BD. Headaches and obesity. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2022;80(5 suppl 1):204-213. doi:10.1590/0004-282x-anp-2022-s106
20. Bigal ME, Rapoport AM. Obesity and Chronic Daily Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):101-109. doi:10.1007/s11916-011-0232-0
21. Cooper L, Ryan CG, Ellis LJ, et al. Weight loss interventions for adults with overweight/obesity and chronic musculoskeletal pain: a mixed methods systematic review: Weight loss interventions for adults. *Obesity Reviews*. 2018;19(7):989-1007. doi:10.1111/obr.12686
22. Vincent HK, Adams MCB, Vincent KR, Hurley RW. Musculoskeletal Pain, Fear Avoidance Behaviors, and Functional Decline in Obesity: Potential Interventions to Manage Pain and Maintain Function. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2013;38(6):481-491. doi:10.1097/AAP.000000000000013
23. Peltonen M, Lindroos AK, Torgerson JS. Musculoskeletal pain in the obese: a comparison with a general population and long-term changes after conventional and

surgical obesity treatment: *Pain*. 2003;104(3):549-557. doi:10.1016/S0304-3959(03)00091-5

24. Brady SRE, Mousa A, Naderpoor N, de Courten MPJ, Cicuttini F, de Courten B. Adipsin Concentrations Are Associated with Back Pain Independently of Adiposity in Overweight or Obese Adults. *Front Physiol*. 2018;9:93.

doi:10.3389/fphys.2018.00093

25. Leboeuf-Yde C. Body Weight and Low Back Pain: A Systematic Literature Review of 56 Journal Articles Reporting on 65 Epidemiologic Studies. *Spine*. 2000;25(2):226. doi:10.1097/00007632-200001150-00015

26. Özkuk 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

27. 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

28. Francisco V, Pérez T, Pino J, et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: When the levee breaks: adipokines in biomechanics, obesity, and osteoarthritis. *J Orthop Res*. Published online November 28, 2017. doi:10.1002/jor.23788

29. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas*. 2016;89:22-28. doi:10.1016/j.maturitas.2016.04.006

30. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - A Link between Obesity and Osteoarthritis. Applications for Prevention and Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):103-108. doi:10.1111/bcpt.12160

31. King LK, March L, Anandacoomarasamy & A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res*. 2013;138:185-193.

32. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408. doi:10.2147/JPR.S55598

33. 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

34. 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

35. Okifuji A, Hare B. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015;8:399-408. doi: 10.2147/JPR.S55598.

36. Goessl CL, Befort CA, Pathak RD, Ellerbeck EF, VanWormer JJ. Chronic pain and weight regain in a lifestyle modification trial. *Obes Sci Pract*. 2021;7(2):192-198. doi:10.1002/osp4.471
37. Liu SH, Chiu CY, Wang LP, Chiang MT. Omega-3 Fatty Acids-Enriched Fish Oil Activates AMPK/PGC-1 α Signaling and Prevents Obesity-Related Skeletal Muscle Wasting. *Marine Drugs*. 2019;17(6):380. doi:10.3390/md17060380
38. Jordão Candido C, Silva Figueiredo P, Del Ciampo Silva R, et al. Protective Effect of α -Linolenic Acid on Non-Alcoholic Hepatic Steatosis and Interleukin-6 and -10 in Wistar Rats. *Nutrients*. 2019;12(1):9. doi:10.3390/nu12010009
39. Zhang E, Kim JJ, Shin N, et al. High Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in fat-1 Mice Reduce Inflammatory Pain. *Journal of Medicinal Food*. 2017;20(6):535-541. doi:10.1089/jmf.2016.3871
40. Shirouchi B, Nagao K, Inoue N, Ohkubo T, Hibino H, Yanagita T. Effect of Dietary Omega 3 Phosphatidylcholine on Obesity-Related Disorders in Obese Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats. *J Agric Food Chem*. 2007;55(17):7170-7176. doi:10.1021/jf071225x
41. Martínez-Victoria E, Yago MD. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and body weight. *Br J Nutr*. 2012;107(S2):S107-S116. doi:10.1017/S000711451200150X
42. 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
43. Munro IA, Garg ML. Prior supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids promotes weight loss in obese adults: a double-blinded randomised controlled trial. *Food Funct*. 2013;4(4):650. doi:10.1039/c3fo60038f
44. Özkuk 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
45. 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
46. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med*. 2003;61(6):194-212.
47. Martínez-Victoria E, Yago MD. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and body weight. *Br J Nutr*. 2012;107(S2):S107-S116. doi:10.1017/S000711451200150X

48. Carballo-Casla A, García-Esquinas E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ortolá R. Fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and risk of pain: the Seniors-ENRICA-1 cohort. *Clinical Nutrition*. 2022;41(11):2587-2595.
doi:10.1016/j.clnu.2022.09.007
49. Raad T, Griffin A, George ES, et al. Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(10):3506. doi:10.3390/nu13103506
50. Mendonça CR, Noll M, Cardoso CK de S, Santos ASA de C, Rodrigues AP dos S, Silveira EA. Reduction in Pain and Pain Intensity with Nonpharmacological Treatment in Severely Obese Patients: A Randomized Clinical Trial. *IJERPH*. 2021;18(21):11112. doi:10.3390/ijerph182111112
51. Redivo DDB, Jesus CHA, Sotomaior BB, Gasparin AT, Cunha JM. Acute antinociceptive effect of fish oil or its major compounds, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on diabetic neuropathic pain depends on opioid system activation. *Behavioural Brain Research*. 2019;372:111992.
doi:10.1016/j.bbr.2019.111992
52. Senfteleber N, Nielsen S, Andersen J, et al. Marine Oil Supplements for Arthritis Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients*. 2017;9(1):42. doi:10.3390/nu9010042
53. Hozumi J, Sumitani M, Matsubayashi Y, et al. Relationship between Neuropathic Pain and Obesity. *Pain Research and Management*. 2016;2016:1-6.
doi:10.1155/2016/2487924
54. Redivo DDB, Schreiber AK, Adami ER, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid treatment over mechanical allodynia and depressive-like behavior associated with experimental diabetes. *Behavioural Brain Research*. 2016;298:57-64. doi:10.1016/j.bbr.2015.10.058
55. Takkouche B. Polyunsaturated Fatty Acids and Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Phys*. 2016;8;19(8;11):521-535.
doi:10.36076/ppj/2016.19.521
56. 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
57. 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

58. World Health Organization. Obesity and overweight. Accessed October 17, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

59. Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ*. 2018;360:k1274. doi: 10.1136/bmj.k1274

60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas em Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.

61. Okorodudu DO, Jumeau MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2010;34(5):791-799. doi:10.1038/ijo.2010.5

62. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018;21(5):360-365. doi:10.1097/MCO.0000000000000485

63. Després Jean-Pierre. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2012;126(10):1301-1313. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264

64. Pinho CPS, Diniz A da S, Arruda IKG de, Leite APDL, Petribu M de MV, Rodrigues IG. Waist circumference measurement sites and their association with visceral and subcutaneous fat and cardiometabolic abnormalities. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2018;62(4):416-423. doi:10.20945/2359-39970000000055

65. Ministério da Saúde (Brasil) Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações Para a Coleta e Análise de Dados Antropométricos Em Serviços de Saúde : Norma Técnica Do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério Da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2011.

66. Sommer I, Teufer B, Szelag M, et al. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12699. doi:10.1038/s41598-020-69498-7

67. Barreto Silva MI, Avesani CM, Vale B, Lemos C, Bregman R. Agreement Between Anthropometry and Bioelectrical Impedance for Measuring Body Fat in Nonobese and Obese Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2008;18(4):355-362. doi:10.1053/j.jrn.2007.11.005

68. Watts K, Naylor LH, Davis EA, et al. Do Skinfolts Accurately Assess Changes in Body Fat in Obese Children and Adolescents?: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2006;38(3):439-444. doi:10.1249/01.mss.0000191160.07893.2d
69. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *European Journal of Radiology*. 2016;85(8):1481-1492. doi:10.1016/j.ejrad.2016.04.004
70. Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition*. 2019;62:25-31. doi:10.1016/j.nut.2018.11.028
71. Associação Brasileira de Nutrologia. Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. Published online 2009:13. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/utilizacao-da-bioimpedancia-para-avaliacao-da-massa-corporea.pdf
72. Santoro A. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;10:17.
73. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing Body Composition With DXA and Bioimpedance: Effects of Obesity, Physical Activity, and Age. *Obesity*. 2008;16(3):700-705. doi:10.1038/oby.2007.94
74. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage — A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep*. 2018;8(1):10980. doi:10.1038/s41598-018-29362-1
75. Darsini D, Hamidah H, Notobroto HB, Cahyono EA. Health Risks Associated with High Waist Circumference: A Systematic Review. *Journal of Public Health Research*. 2020;9(2):jphr.2020.1811. doi:10.4081/jphr.2020.1811
76. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage — A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep*. 2018;8(1):10980. doi:10.1038/s41598-018-29362-1
77. Corrêa CR, Formolo NPS, Dezanetti T, Speretta GFF, Nunes EA. Relative fat mass is a better tool to diagnose high adiposity when compared to body mass index in young male adults: A cross-section study. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;41:225-233. doi:10.1016/j.clnesp.2020.12.009
78. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):230-238. doi:10.1590/S0004-27302006000200009

79. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148(2):209-214. doi:10.1016/S0021-9150(99)00463-3
80. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction: A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972-978. doi:10.1161/01.ATV.19.4.972
81. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-2282. doi:10.1210/en.2003-1336
82. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Involvement of multiple signaling pathways in the post-bariatric induction of IL-6 and IL-8 mRNA and release in human visceral adipose tissue. *Biochemical Pharmacology*. 2005;69(9):1315-1324. doi:10.1016/j.bcp.2005.02.009
83. Poitou C, Viguerie N, Cancellou R, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia*. 2005;48(3):519-528. doi:10.1007/s00125-004-1654-6
84. Hannerz J, Ericson K. The Relationship Between Idiopathic Intracranial Hypertension and Obesity. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49(2):178-184. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01240.x
85. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621-636.
86. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001;280(5):E745-E751. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745
87. Orban Z. The Differential Effect of Food Intake and -Adrenergic Stimulation on Adipose-Derived Hormones and Cytokines in Man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(6):2126-2133. doi:10.1210/jc.84.6.2126
88. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- α , in Vivo ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4196-4200. doi:10.1210/jcem.82.12.4450

89. Bastard JP, Maachi M. Adipose Tissue IL-6 Content Correlates with Resistance to Insulin Activation of Glucose Uptake both in Vivo and in Vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2084-2089.
90. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 Depletion Selectively Improves Hepatic Insulin Action in Obesity. *Endocrinology.* 2005;146(8):3417-3427. doi:10.1210/en.2004-1468
91. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Spak M, et al. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int J Obes.* 2003;27(3):355-361. doi:10.1038/sj.ijo.0802240
92. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of Weight Loss on Inflammatory Proteins and Their Association With the Insulin Resistance Syndrome in Morbidly Obese Patients. *ATVB.* 2003;23(6):1042-1047. doi:10.1161/01.ATV.0000073313.16135.21
93. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, et al. Effects of Changes in Body Weight and Insulin Resistance on Inflammation and Endothelial Function in Morbid Obesity after Bariatric Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(1):316-322. doi:10.1210/jc.2003-032059
94. Laimer M, Ebenbichler C, Kaser S, et al. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obes.* 2002;26(5):659-662. doi:10.1038/sj.ijo.0801970
95. Hotamisligil G, Shargill N, Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91. doi:10.1126/science.7678183
96. Warne J. Tumour necrosis factor α : a key regulator of adipose tissue mass. *Journal of Endocrinology.* 2003;177(3):351-355. doi:10.1677/joe.0.1770351
97. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, et al. Association of Low Interleukin-10 Levels with the Metabolic Syndrome in Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(3):1055-1058. doi:10.1210/jc.2002-021437
98. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, et al. Association between Circulating Adiponectin and Interleukin-10 Levels in Android Obesity: Effects of Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(10):5876-5879. doi:10.1210/jc.2005-0281
99. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular

- Disease. *Circulation Research*. 2005;96(9):939-949.
doi:10.1161/01.RES.0000163635.62927.34
100. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. In: Pollock DM, ed. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.; 2018:1031-1063.
doi:10.1002/cphy.c170046
101. Speretta GF, Leite RD, Duarte AC de O. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista HUPE*. 2014;13(1).
doi:10.12957/rhupe.2014.9807
102. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316(2):129-139.
doi:10.1016/j.mce.2009.08.018
103. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*. 2017;45(5):1105-1115.
doi:10.1042/BST20160474
104. Han YH, Lee K, Saha A, et al. Specialized Proresolving Mediators for Therapeutic Interventions Targeting Metabolic and Inflammatory Disorders. *Biomolecules & Therapeutics*. 2021;29(5):455-464. doi:10.4062/biomolther.2021.094
105. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101. doi:10.1038/nature13479
106. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel Functional Sets of Lipid-Derived Mediators with Antiinflammatory Actions Generated from Omega-3 Fatty Acids via Cyclooxygenase 2–Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Transcellular Processing. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(8):1197-1204. doi:10.1084/jem.192.8.1197
107. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving Lipid Mediators and Mechanisms in the Resolution of Acute Inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):315-327.
doi:10.1016/j.immuni.2014.02.009
108. IASP Terminology - IASP. Accessed October 25, 2020. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
109. Tsang A, Von Korff M, Lee S, et al. Common Chronic Pain Conditions in Developed and Developing Countries: Gender and Age Differences and Comorbidity With Depression-Anxiety Disorders. *The Journal of Pain*. 2008;9(10):883-891.
doi:10.1016/j.jpain.2008.05.005
110. Bigal ME, Rapoport AM. Obesity and Chronic Daily Headache. *Curr Pain*

Headache Rep. 2012;16(1):101-109. doi:10.1007/s11916-011-0232-0

111. Dong HJ, Dragioti E, Rivano Fischer M, Gerdle B. Lose Pain, Lose Weight, and Lose Both: A Cohort Study of Patients with Chronic Pain and Obesity Using a National Quality Registry. JPR. 2021;Volume 14:1863-1873.

doi:10.2147/JPR.S305399

112. Basem JI, White RS, Chen SA, et al. The effect of obesity on pain severity and pain interference. Pain Management. 2021;11(5):571-581. doi:10.2217/pmt-2020-0089

113. Narouze S, SouzdaInitski D. Obesity and Chronic Pain: Systematic Review of Prevalence and Implications for Pain Practice. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2015;40(2):91-111. doi:10.1097/AAP.0000000000000218

114. Anandacoomarasamy A, Caterson I, Sambrook P, Fransen M, March L. The impact of obesity on the musculoskeletal system. Int J Obes. 2008;32(2):211-222. doi:10.1038/sj.ijo.0803715

115. Stokes AC, Xie W, Lundberg DJ, et al. Increases in BMI and chronic pain for US adults in midlife, 1992 to 2016. SSM - Population Health. 2020;12:100644. doi:10.1016/j.ssmph.2020.100644

116. Delgado-Gallén S, Soler MD, Albu S, et al. Cognitive Reserve as a Protective Factor of Mental Health in Middle-Aged Adults Affected by Chronic Pain. Front Psychol. 2021;12:752623. doi:10.3389/fpsyg.2021.752623

117. Arranz LI, Rafecas M, Alegre C. Effects of Obesity on Function and Quality of Life in Chronic Pain Conditions. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(1):390. doi:10.1007/s11926-013-0390-7

118. Mendonça CR, Noll M, Castro MCR, Silveira EA. Effects of Nutritional Interventions in the Control of Musculoskeletal Pain: An Integrative Review.

Nutrients. 2020 Oct 9;12(10):3075. doi: 10.3390/nu12103075.

119. Samma L, Rasjad C, Prihantono, et al. Correlation between Body Mass Index (BMI), Visual Analogue Scale (VAS) score and knee osteoarthritis grading. Medicina Clínica Práctica. 2021;4:100228. doi:10.1016/j.mcpsp.2021.100228

120. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. Abdom Radiol. 2012;37(5):730-732. doi:10.1007/s00261-012-9862-x

121. Thomazeau J, Perin J, Nizard R, et al. Pain management and pain characteristics in obese and normal weight patients before joint replacement. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2014;20(5):611-616.

doi:<https://doi.org/10.1111/jep.12176>

122. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011:13172. doi:10.17226/13172

123. Amy EA, Kozak AT. "The More Pain I Have, the More I Want to Eat": Obesity in the Context of Chronic Pain. *Obesity*. 2012;20(10):2027-2034. doi:10.1038/oby.2012.39

124. Sigaux J, Mathieu S, Nguyen Y, et al. Impact of type and dose of oral polyunsaturated fatty acid supplementation on disease activity in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):100. doi:10.1186/s13075-022-02781-2

125. 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

126. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochemical Society Transactions*. 2005;33:5. doi: 10.1042/BST0330423.

127. Martin CA, Almeida VV de, Ruiz MR, et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev Nutr*. 2006;19(6):761-770. doi:10.1590/S1415-52732006000600011

128. 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

129. 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.

130. Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y, et al. Highly Purified Eicosapentaenoic Acid Increases Interleukin-10 Levels of Peripheral Blood Monocytes in Obese Patients With Dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2631-2639. doi:10.2337/dc12-0269

131. Rogero M, Calder P. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(4):432. doi:10.3390/nu10040432

132. Carrillo JLM, Campo JOMD, Coronado OG, Gutiérrez PTV, Cordero JFC, Juárez JV. Adipose Tissue and Inflammation. In: Szablewski L, ed. *Adipose Tissue*.

InTech; 2018. doi:10.5772/intechopen.74227

133. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017;58:114-129. doi:10.1016/j.mam.2017.03.005

134. Reis FBD, Ciconelli RM, Faloppa F. Pesquisa científica: a importância da metodologia. 2002;37:5.

135. Nedel WL, Silveira F da. Different research designs and their characteristics in intensive care. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2016;28(3).

doi:10.5935/0103-507X.20160050

136. Oliveira MAP de, Parente RCM. Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. *Bras J Video-Sur*. 2010;3:5.

137. Gammelmark A, Madsen T, Varming K, Lundbye-Christensen S, Schmidt EB. Low-dose fish oil supplementation increases serum adiponectin without affecting inflammatory markers in overweight subjects. *Nutrition Research*. 2012;32(1):15-23.

doi:10.1016/j.nutres.2011.12.007

138. Dong HJ, Dragioti E, Rivano Fischer M, Gerdle B. Lose Pain, Lose Weight, and Lose Both: A Cohort Study of Patients with Chronic Pain and Obesity Using a National Quality Registry. *JPR*. 2021;Volume 14:1863-1873.

doi:10.2147/JPR.S305399

139. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European Journal of Pain*. 2004;8(4):283-291.

doi:10.1016/j.ejpain.2003.09.004

140. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-158. doi:10.1016/S0304-3959(01)00349-9

141. Ciconelli, RM; Ferraz MB; Santos, W; Meinão, I; Quaresma, MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev.bras.reumatol*; 1999; 39(3):143-150

142. Pimenta CA de M, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev Esc Enferm USP*. 1996;30(3).

doi:10.1590/S0080-62341996000300009

143. Varoli FK, Pedrazzi V. Adapted version of the mcgill pain questionnaire to Brazilian Portuguese. *Braz Dent J*. 2006;17(4):328-335. doi:10.1590/S0103-

64402006000400012

144. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4):227-236. doi:10.1002/nur.4770130405
145. Silva FC da, Deliberato PCP. Análise das escalas de dor: revisão de literatura. *Revista de Atenção à Saúde*. 2009;7(19). doi:10.13037/rbcs.vol7n19.337
146. Qin Y, Zhou Y, Chen SH, et al. Fish Oil Supplements Lower Serum Lipids and Glucose in Correlation with a Reduction in Plasma Fibroblast Growth Factor 21 and Prostaglandin E2 in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with Hyperlipidemia: A Randomized Clinical Trial. Herder C, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133496. doi:10.1371/journal.pone.0133496
147. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decreased serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2009;32(11):1004-1008. doi:10.1038/hr.2009.145
148. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(mar23 1):c869-c869. doi:10.1136/bmj.c869
149. WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Accessed November 15, 2020. https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/
150. Menezes Costa Lda C, Maher CG, McAuley JH, Hancock MJ, de Melo Oliveira W, Azevedo DC, Freitas Pozzi LM, Pereira AR, Costa LO. The Brazilian-Portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible, valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(8):903-12. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.12.009.
151. Margolis RB, Tait RC, Krause SJ. A rating system for use with patient pain drawings: Pain. 1986;24(1):57-65. doi:10.1016/0304-3959(86)90026-6
152. Southerst D, Stupar M, Côté P, Mior S, Stern P. The Reliability of Measuring Pain Distribution and Location Using Body Pain Diagrams in Patients With Acute Whiplash-Associated Disorders. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2013;36(7):395-402. doi:10.1016/j.jmpt.2013.05.023
153. Varoli FK, Pedrazzi V. Adapted version of the mcgill pain questionnaire to Brazilian Portuguese. *Braz Dent J*. 2006;17(4):328-335. doi:10.1590/S0103-64402006000400012

154. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. COVID-19, 2020. Acesso em 08/10/2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#sintomas>.

155. Brasil. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (sars-cov-2). Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims_ggtes_anvisa-04_2020-25-02-para-o-site.pdf

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Universidade do Sul de
Comitê de Ética em



Santa Catarina
Pesquisa – CEP UNISUL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O Senhor(a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA RELACIONADA A OBESIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”, coordenada pela Dra. Franciane Bobinski. O objetivo deste estudo é Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade na dor, qualidade de vida, marcadores inflamatórios, medidas antropométricas e gordura corporal relativa.

Caso aceite participar, serão coletados dados de identificação e dados clínicos, por meio de entrevista, dados antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura), aplicado questionário sobre qualidade de vida SF-36, questionário de Dor de McGill e escala visual analógica da dor, o que deve despendar cerca de 1 hora para responder aos questionários e para que sejam coletadas amostras de sangue para avaliação bioquímica, no próprio local de realização da pesquisa. Os participantes serão distribuídos em dois grupos (*grupo Experimental*, que receberá 168 cápsulas, cada uma contendo 360g de EPA 240g de DHA para ser consumida duas vezes ao dia, durante 12 semanas; e o *grupo Placebo*, que receberá 168 cápsulas para consumo oral de 1 g de placebo (cápsula de gelatina) duas vezes ao dia, durante 12 semanas).

Mensalmente você será contatado via telefone para verificar se está consumindo o suplemento e se apresenta alguma dificuldade ou efeito adverso.

Destaca-se que será utilizado o placebo para verificar se a suplementação com ômega-3 tem efeito na obesidade e comorbidades associadas a esta condição, comparado aos participantes que receberam a suplementação com ômega-3. Os participantes serão distribuídos nos grupos por sorteio e o (a) Senhor (a) não poderá escolher em qual dos grupos quer iniciar a pesquisa. Durante todo o período da pesquisa, nem o (a) Senhor (a), nem o pesquisador terão conhecimento de qual grupo o (a) Senhor (a) estará alocado.

Riscos e Benefícios

Caso o (a) Senhor (a) aceite participar do estudo e ocorra algum desconforto após o início da suplementação, favor interromper o consumo e entrar em contato com o pesquisador. Importante: Se você for alérgico a peixe, NÃO aceite participar do estudo. Os riscos de participação na pesquisa são mínimos, tendo em vista que o procedimento de coleta de dados antropométricos e dos questionários é não invasivo e será realizado em ambiente reservado. No entanto, pode haver um desconforto no momento da coleta de sangue pela entrada da agulha e retirada do sangue, para minimizar os riscos a coleta será realizada por um profissional de enfermagem, devidamente capacitado. O consumo de suplemento com ômega-3 é considerado

TCLE - 1

Rubrica do participante ou
representante legal


Rubrica do pesquisador responsável

Universidade do Sul de
Comitê de Ética em



Santa Catarina
Pesquisa – CEP UNISUL

seguro. Importante destacar que todas as respostas e identidade dos participantes serão mantidas em sigilo.

Embora os pesquisadores não consigam identificar outros riscos, caso identificável, estes serão controlados e caso ocorra alguma intercorrência, favor entrar em contato imediatamente com o pesquisador responsável.

Esta pesquisa não tem benefícios diretos ao participante, mas espera-se um benefício indireto pela contribuição com a pesquisa científica sobre o uso do ômega3 na obesidade.

Sigilo, Anonimato e Privacidade

O material e informações obtidas podem ser publicados em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos, sem sua identificação.

Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição individualizada dos dados da pesquisa. Sua participação é voluntária e o Senhor(a) terá a liberdade de se recusar a responder quaisquer questões que lhe ocasionem constrangimento de alguma natureza.

Autonomia

O Senhor(a) também poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que a recusa ou a desistência lhe acarrete qualquer prejuízo. É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, e garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Se com a sua participação na pesquisa for detectado que você apresenta alguma condição que precise de tratamento, você receberá orientação da equipe de pesquisa, de forma a receber um atendimento especializado. Você também poderá entrar em contato com os pesquisadores, em qualquer etapa da pesquisa, por e-mail ou telefone, a partir dos contatos dos pesquisadores que constam no final do documento.

Devolutiva dos resultados

Os resultados da pesquisa poderão ser solicitados a partir de dezembro de 2022 por e-mail. Ressalta-se que os dados coletados nesta pesquisa (dados de identificação, clínicos antropométricos e bioquímicos) somente poderão ser utilizados para as finalidades da presente pesquisa, sendo que para novos objetivos um novo TCLE deve ser aplicado.

Ressarcimento e Indenização

Lembramos que sua participação é voluntária, o que significa que você não poderá ser pago, de nenhuma maneira, por participar desta pesquisa. De igual forma, a participação na pesquisa não implica em gastos a você. Se ocorrer algum dano

TCLE - 2

Rubrica do participante ou
representante legal

Franciana Bobinski
Rubrica do pesquisador responsável

Universidade do Sul de
Comitê de Ética em



Santa Catarina
Pesquisa – CEP UNISUL

decorrente da sua participação na pesquisa, você será indenizado, conforme determina a lei.

Após ser esclarecido sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine o consentimento de participação em todas as páginas e no campo previsto para o seu nome, que é impresso em duas vias, sendo que uma via ficará em posse do pesquisador responsável e a outra via com você.

Consentimento de Participação

Eu _____ concordo em participar, voluntariamente da pesquisa intitulada "SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA RELACIONADA A OBESIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO" conforme informações contidas neste TCLE.

Local e data: _____

Assinatura: _____

Pesquisador (a) responsável (orientadora): Dra. Franciane Bobinski

E-mail para contato: franciane.bobinski@institutoanimaeducacao.org.br

Telefone para contato: 48 99118-0960

Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável: Franciane Bobinski

Outros pesquisadores (aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS):

Nome: Ana Paula Ferreira da Silva

E-mail para contato: ana.pferreira@gmail.com

Telefone para contato: 48 99927 6747

Assinatura do (a) aluno (a) pesquisador (a): Ana Paula Ferreira da Silva

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando pelas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O CEP tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética da UNISUL pelo telefone (48) 3279-1036 entre segunda e sexta-feira das 13h às 17h e 30min ou pelo e-mail cep.contato@unisul.br.

TCLE - 3

Rubrica do participante ou
representante legal

Franciane Bobinski

Rubrica do pesquisador responsável

APÊNDICE B – Instrumento para coleta de dados

I – IDENTIFICAÇÃO:

Nome e número de identificação	
Sexo	
Data de nascimento	
e-mail	
Telefone	
Idade completa em anos	
Estado civil	☐ Solteiro (a) ☐ Casado (a) ☐ União estável ☐ Separado (a) ☐ Divorciado (a) ☐ Viúvo (a)
Escolaridade Ao final preencher os anos	☐ Ensino fundamental incompleto ☐ Ensino fundamental completo ☐ Ensino médio incompleto ☐ Ensino médio completo ☐ Ensino superior incompleto ☐ Ensino superior completo ☐ Pós graduação incompleta ☐ Pós graduação completa
Renda	R\$

II – DADOS CLÍNICOS

Suplementação	☐ Não
	☐ Sim. Qual(is) tipo(s) de suplementação? Quantidade(s)?
Consumo de ômega-3	☐ Sim
	☐ Não
Medicamentos utilizados	
Tabagista	☐ Sim. Quantos cigarros por dia?
	☐ Não
Consumo de álcool	☐ Sim
	☐ Não
Exercício físico	☐ Sim. Quantas vezes por semana?
	☐ Não

III- AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Peso		
Altura		
Circunferência da cintura		
IMC		
Relative Fat Mass (RFM)		

IV AVALIAÇÃO LABORATORIAL

	Pré-intervenção	Pós-intervenção
TNF (pg/mg de proteína)		
IL-1 β (pg/mg de proteína)		
IL-10 (pg/mg de proteína)		
IL-6 (pg/mg de proteína)		
Adiponectina (pg/mg de proteína)		
Leptina (pg/mL)		

V – DADOS DA INTERVENÇÃO:

	Pós-intervenção
Número de suplementos consumidos (dias)	
Intercorrência durante o consumo da suplementação	

APÊNDICE C – Formulário para registro do consumo do suplemento

Nome: _____

Data de início da suplementação:

Lembre-se de consumir duas (2) cápsulas por dia (almoço e jantar). Cada cápsula deve ser consumida com água, aproximadamente 30 minutos antes das refeições. O suplemento deve ser consumido todos os dias até completar 3 meses.

Em caso de dúvidas ou problemas com o consumo, entrar em contato com Ana Paula Ferreira da Silva pelo telefone (48) 99151-2521 ou e-mail: ana.pferreira@gmail.com

Mensalmente você será contatado via telefone para verificar se está consumindo o suplemento e se apresenta alguma intercorrência ou efeito colateral.

Ao final dos três meses os pesquisadores entrarão em contato para agendar a realização da coleta de sangue. No dia da coleta de sangue você deverá levar o formulário do registro do consumo do suplemento e os frascos do suplemento para ser entregue aos pesquisadores.

Semana 1

Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / /

Semana 2

Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / /

Semana 3

Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / /

Semana 4

[illegible]

Semana 5

Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / / Dia / /

ANEXOS

ANEXO A – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida - SF-36¹

Nome e número de identificação _____

1- Em geral você diria que sua saúde é:

1	2	3	4	5
Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

1	2	3	4	5
Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

¹ adaptado para língua portuguesa por Ciconelli et al.¹⁴¹

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

1	2	3	4	5
De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

1	2	3	4	5	6
Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

1	2	3	4	5
De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta

que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

1	2	3	4	5
Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Etapa 1 – Cálculo da pontuação

Questão 1	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
Questão 2	Considerar os mesmos valores	
Questão 3	Somar todos os valores	
Questão 4	Somar todos os valores	
Questão 5	Somar todos os valores	
Questão 6	1	5,0
	2	4,0
	3	3,0
	4	2,0
	5	2,0
Questão 7	1	6,0

	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0

Questão 8 - A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7.	Se 7=1 e se 8=1 o valor da questão é 6. Se 7=2 a 6 e se 8=1 o valor da questão é 5. Se 7=2 a 6 e se 8=2 o valor da questão é 4. Se 7=2 a 6 e se 8=3 o valor da questão é 3. Se 7=2 a 6 e se 8=4 o valor da questão é 2. Se 7=2 a 6 e se 8=5 o valor da questão é 1. Se a questão 7 não for respondida basta fazer e esta conta. Se a resposta for (1), a pontuação será (6) Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75) Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5) Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25) Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)
Questão 9	Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação: Se a resposta for 1, o valor será (6) Se a resposta for 2, o valor será (5) Se a resposta for 3, o valor será (4) Se a resposta for 4, o valor será (3) Se a resposta for 5, o valor será (2) Se a resposta for 6, o valor será (1) Para os demais itens (b, c, f, g, i), o valor será mantido o mesmo
Questão 10	Considerar os mesmos valores
Questão 11	Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação: Se a resposta for 1, o valor será (5) Se a resposta for 2, o valor será (4) Se a resposta for 3, o valor será (3) Se a resposta for 4, o valor será (2) Se a resposta for 5, o valor será (1)

O questionário SF-36 é dividido em domínios, são eles capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

Cálculo do Raw Scale

A fórmula deve ser aplicada para cada domínio

$$\text{Domínio} = \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Limite inferior e variação (Score Range) são fixos e serão informados na tabela de referência do questionário SF-36

Tabela de referência questionário SF-36

	Questões	Limite inferior	Variações
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 e 08	2	10
Estado geral de saúde	1 e 11	5	20
Vitalidade	09 (somente para os itens a, e, g, i)	4	20
Aspectos sociais	06 e 10	2	8
Aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente para os itens b, c, d, f, h)	2	25

O valor obtido para cada domínio numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor. Fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

ANEXO B – Questionário de dor McGill²

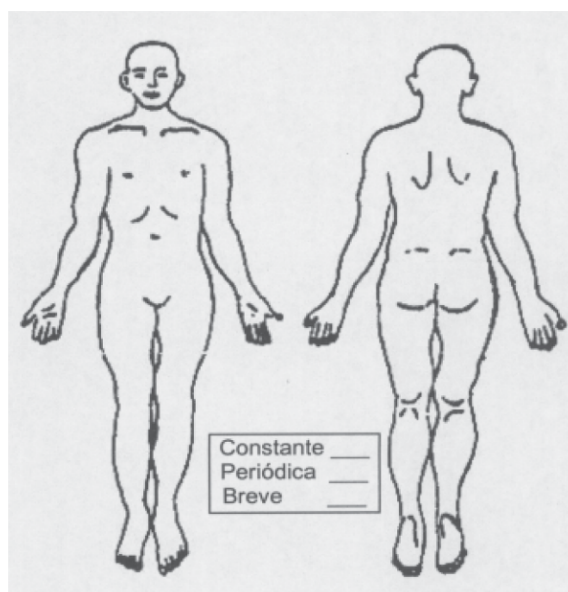
Nome e número de identificação _____

Algumas palavras que eu vou ler descrevem a sua dor atual. Diga-me quais palavras melhor descrevem a sua dor. Não escolha aquelas que não se aplicam. Escolha somente uma palavra de cada grupo. A mais adequada para a descrição da sua dor.

- | | | |
|----------------|------------------|--------------|
| 1 | 9 | 17 |
| 1-vibração | 1-mal localizada | 1-espalha |
| 2-tremor | 2-dolorida | 2-irradia |
| 3-pulsante | 3-machucada | 3-penetra |
| 4-latejante | 4-doida | 4-atraversa |
| 5-como batida | 5-pesada | 18 |
| 6-como pancada | | 1-aperta |
| 2 | 10 | 2-adormece |
| 1-pontada | 1-sensível | 3-repuxa |
| 2-choque | 2-esticada | 4-espreme |
| 3-esfolante | 3-esfolante | 5-rasga |
| 3 | 4-rachando | 19 |
| 1-agulhada | | 1-fria |
| 2-perfurante | 11 | 2-gelada |
| 3-facada | 1-cansativa | 3-congelante |
| 4-punhalada | 2-exaustiva | 20 |
| 5-em lança | | 1-aborrecida |
| 4 | 12 | 2-dá náusea |
| 1-fina | 1-enjoada | 3-agonizante |
| 2-cortante | 2-sufocante | 4-pavorosa |
| 3-estrapalha | | 5-torturante |
| 5 | 13 | |
| 1-beliscão | 1-amedrontadora | |
| 2-aperto | 2-apavorante | |
| 3-mordida | 3-terrorizante | |
| 4-cólica | | |
| 5-esmagamento | 14 | |
| 6 | 1-castigante | |
| 1-fisgada | 2-atrimenta | |
| 2-puxão | 3-cruel | |
| 3-em torção | 4-maldita | |
| 7 | 5-mortal | |
| 1-calor | 15 | |
| 2-queimação | 1-miserável | |
| 3-fervente | 2-enlouquecedora | |
| 4-em brasa | 16 | |
| 8 | 1-chata | |
| 1-formigamento | 2-que incomoda | |
| 2-coceira | 3-desgastante | |
| 3-ardor | 4-forte | |
| 4-ferroada | 5-insuportável | |

Número de Descritores	Índice de Dor
Sensorial.....	Sensorial.....
Afetivo.....	Afetivo.....
Avaliativo.....	Avaliativo.....
Miscelânea.....	Miscelânea.....
Total.....	Total.....

Os sub-grupos de 1 a 10 representam respostas sensíveis à experiência dolorosa (tração, calor, torção, entre outros); os descritores dos sub-grupos de 11 a 15 são respostas de caráter afetivo (medo, punição, respostas neurovegetativas etc.); o sub-grupo 16 é avaliativo (avaliação da experiência global) e os de 17 a 20 são miscelânea



² adaptado da versão para língua portuguesa de Pimenta; Teixeira, 1996⁹³, Varoli; Pedrazzi, 2006⁹⁹

ANEXO C – Escala visual analógica³

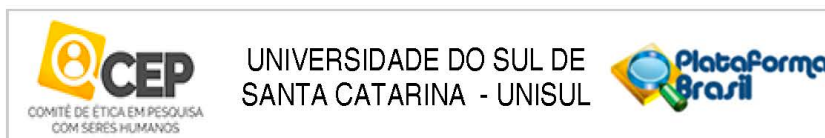
Nome e número de identificação _____

Qual a intensidade da sua dor? coloque uma marca vertical na linha abaixo para indicar como você sente que sua dor está hoje.

Sem dor | _____ | Maior dor possível

³ Wewers et al., 1990¹⁴⁴

ANEXO D – Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA-3 EM PACIENTES COM DOR CRÔNICA RELACIONADA A OBESIDADE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: FRANCIANE BOBINSKI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53176721.5.0000.5369

Instituição Proponente: SOCIEDADE DE EDUCACAO SUPERIOR E CULTURA BRASIL S.A.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA E INOVACAO DO ESTADO DE SANTA CATARINA

DADOS DO PARECER

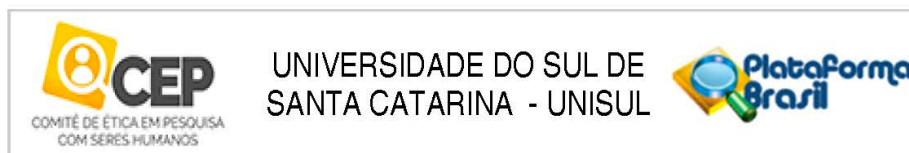
Número do Parecer: 5.173.362

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo "PB_INFORMACOES_BASICAS_DOPROJETO_1703241.pdf", postado na Plataforma Brasil em 08/12/2021 e documentos complementares em resposta à pendência.

Introdução: A obesidade é um problema de saúde pública mundial, que pode ocasionar uma série de comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, câncer, dor crônica, entre outras. Caracteriza-se por um processo inflamatório de baixa intensidade que altera a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e adipocinas. O ômega-3 tem sido estudado por sua ação anti-inflamatória na redução dos níveis circulatórios de citocinas e proteínas da fase aguda da inflamação. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade na dor, qualidade de vida, marcadores inflamatórios, medidas antropométricas e gordura corporal relativa. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo cego com placebo. Participarão da pesquisa 108 pacientes de ambos os sexos, entre 20 e 59 anos e com obesidade grau II participantes de ambos os sexos com idade entre 20 e 59 anos, com IMC 30 – 39,99 kg/m², segundo a classificação do IMC e circunferência da cintura para homens maior igual 94 cm e mulheres maior igual 80 cm. Eles

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.173.362

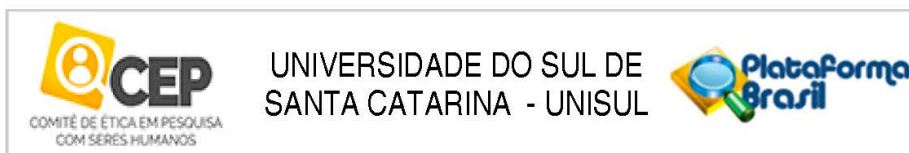
receberão suplemento de ômega-3 ou placebo durante 3 meses. Antes e após a suplementação serão realizadas coleta de sangue, medidas antropométricas e aplicação de questionários de dados sociodemográficos, qualidade de vida e dor. Os resultados serão apresentados em média, desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Os dados paramétricos serão comparados usando análise de variância (ANOVA) de duas vias e os resultados não paramétricos serão avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis. Os dados serão considerados estatisticamente significativos para valores de $P < 0,05$. Resultados esperados: contribuir com evidências científicas sobre os benefícios do uso do ômega-3 para o tratamento da dor crônica em pacientes com obesidade, pois o excesso de peso pode desencadear dores crônicas, em especial as musculoesqueléticas que podem impactar na qualidade de vida desses indivíduos. Além do conhecimento dos mecanismos de ação da suplementação com o ômega-3 acerca da modulação de mediadores inflamatórios como a adiponectina, leptina, TNF, IL-6 e IL-10 e PCR.

Hipótese: Considerando as pesquisas já realizadas com o ômega-3, desde estudos experimentais pré-clínicos in vivo até estudos clínicos e seus impactos no metabolismo, levanta-se a hipótese de que a suplementação com ômega-3 pode ser benéfica para indivíduos com obesidade pelos mecanismos de ação da supressão da resposta inflamatória sistêmica contribuindo para a redução da dor associada à obesidade com consequente melhora da qualidade de vida dessa população.

Metodologia Proposta:

Os participantes serão convidados a participar da pesquisa e os que se enquadrarem nos critérios de inclusão, assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e aceitarem participar da pesquisa serão randomizados pelo programa Research Randomizer® (www.randomizer.org) em blocos de 6 e alocados em dois grupos (suplementação com ômega-3 e placebo) e receberão orientação para administração via oral de ômega-3 ou placebo, na dose de 2g/dia, dividida em duas doses diárias (almoço e jantar) de 1g, por três meses. Durante a randomização a pesquisadora responsável será cegada em relação a alocação nos grupos. O uso do placebo não caracteriza maleficência ao paciente. A suplementação de ômega-3 será o Super Ômega-3 da empresa Essential Nutrition e o placebo serão cápsulas e frascos similares, sem ômega-3 preparado por uma farmácia de manipulação. A suplementação e o placebo serão adquiridos pela pesquisadora. O suplemento de ômega-3 ou placebo serão disponibilizados aos participantes sem nenhum custo. Os participantes serão orientados a realizarem um registro diário do consumo da suplementação. Mensalmente os pacientes serão contatados via telefone para verificar se estão consumindo o suplemento e se apresentam alguma intercorrência ou efeito colateral. Ao final dos três meses os participantes serão convidados a

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1086 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.173.362

virem novamente a Unisul para responderem novamente aos questionários, tomadas das medidas antropométricas e nova coleta de sangue para as análises bioquímicas.

Critério de Inclusão:

- participantes de ambos os sexos;- idade entre 20 e 59 anos;- participantes com IMC de 30 – 39,99 kg/m²;- circunferência da cintura 94 cm para homens e 80 cm para mulheres;- dor crônica musculoesquelética relacionada a obesidade;- assinar o TCLE.

Critério de Exclusão:

- pacientes em uso de anti-inflamatório (esteroidal e não-esteroidal);
- pacientes em uso de analgésicos;
- pacientes que já tomam suplementação com ômega-3;
- pacientes que tiverem COVID-19 durante o estudo serão excluídos da análise.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade na dor, qualidade de vida, marcadores inflamatórios, medidas antropométricas e gordura corporal relativa.

Objetivo Secundário:

Caracterizar a população estudada;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 na dor crônica em pacientes com obesidade;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 na qualidade de vida em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade;

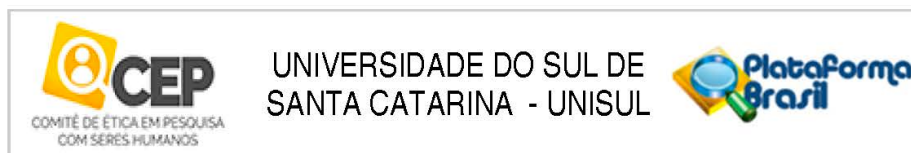
Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 nos níveis de citocinas inflamatórias como adiponectina, leptina, TNF, IL-6 e IL-10 em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 nos níveis da PCR em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade;

Avaliar o efeito da suplementação de ômega-3 nas medidas antropométricas e na gordura corporal relativa em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade.

Correlacionar os resultados obtidos através das escalas de dor, qualidade de vida, medidas antropométricas e gordura corporal relativa com os níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias e PCR em pacientes com dor crônica relacionada a obesidade após a suplementação com ômega-3 ou placebo.

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.173.362

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação nessa pesquisa apresenta certos riscos. O procedimento de coleta de dados antropométricos e dos questionários é não invasivo e será realizado em ambiente reservado, portanto possui riscos mínimos. No entanto, pode haver um desconforto no momento da coleta de sangue pela entrada da agulha e retirada do sangue, para minimizar os riscos a coleta será realizada por um profissional devidamente capacitado. O consumo de suplemento com ômega-3 é considerado seguro. Importante destacar que todas as respostas e identidade dos participantes serão mantidas em sigilo. Embora os pesquisadores não consigam identificar outros riscos, caso identificável, estes serão controlados e caso ocorra alguma intercorrência, favor entrar em contato imediatamente com o pesquisador responsável.

Benefícios:

Esta pesquisa tem como benefícios diretos ao participante, a possível redução da dor crônica e melhoria na liberação de mediadores inflamatórios em pacientes com obesidade e possível melhoria na qualidade de vida desses pacientes. Espera-se um benefício indireto pela contribuição com a pesquisa científica sobre o uso do ômega-3 na dor crônica e nos mecanismos de liberação de mediadores inflamatórios em pacientes com obesidade. Além de melhora dos parâmetros bioquímicos da inflamação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de tese de doutoramento em Ciências da Saúde pela UNISUL, com financiamento de edital FAPESC/CNPq. Este estudo caracteriza-se como um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo. Para a realização desta pesquisa serão recrutados participantes de ambos os sexos com idade entre 20 e 59 anos, com diagnóstico de obesidade grau I e II, segundo a classificação do IMC e circunferência da cintura para homens maior igual a 94 cm e mulheres maior igual 80 cm. Serão alocados 54 pacientes em cada grupo, totalizando 108 pacientes. O TCLE apresenta os detalhes da pesquisa.

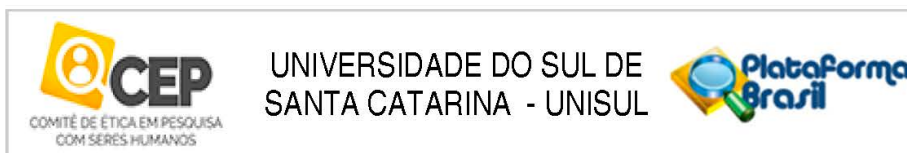
Esta pesquisa prevê a formação de biorrepositório. Todos os procedimentos de armazenamento das amostras durante a realização da pesquisa obedecerão aos requisitos estabelecidos na Resolução Nº 441 de 12 de maio de 2011, do Conselho Nacional de Saúde.

Coleta de dados prevista para ocorrer de fevereiro a abril de 2022, com previsão de finalização até dezembro de 2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1086 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.173.352

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram respondidas e as alterações realizadas. Não foram encontrados óbices éticos no novo protocolo apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente protocolo de pesquisa encontra-se em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 e/ou 510/16.

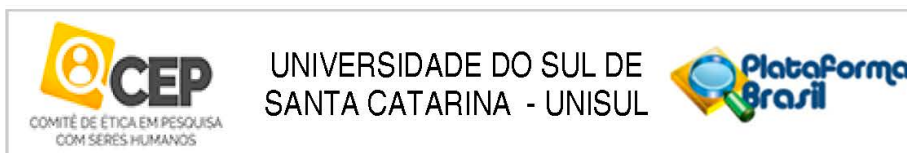
O projeto apresentado está aprovado. Ressalta-se que qualquer modificação na pesquisa deve ser comunicada por escrito, via emenda e dentro do cronograma da pesquisa, ao CEP-UNISUL.

Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; quando aplicável, aplicar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente assinado pelos pesquisadores responsáveis; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; realizar a devolutiva dos resultados da pesquisa aos participantes, e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1703241.pdf	08/12/2021 11:09:52		Aceito
Outros	Carta_Resposta_as_pendencias_Ana_Paula_Ferreira_da_Silva.pdf	08/12/2021 11:08:30	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_tese_Ana_Paula_Ferreira_da_Silva_modificado_dezembro.pdf	08/12/2021 11:07:23	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Ana_Paula_modificado.pdf	08/12/2021 10:57:39	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_Ana_Paula_corrigida.pdf	08/12/2021 10:56:48	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1086 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.173.352

Orçamento	Orcamento_Ana_Paula_Ferreira_da_Silva.pdf	09/11/2021 09:17:01	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
Cronograma	Cronograma_Ana_Paula_Ferreira_da_Silva.pdf	09/11/2021 09:13:34	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_ciencia_e_concordancia_das_instituicoes_envolvidas_Ana_Paula_F.pdf	09/11/2021 09:07:28	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escarecido_TCLE_Ana_Paula_pos_qualific.pdf	09/11/2021 09:05:24	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_tese_Ana_Paula_Ferreira_da_Silva_pos_qualificacao.pdf	09/11/2021 09:04:09	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_Biorrepositorios_CEP_Ana_pos_quali.pdf	09/11/2021 09:02:32	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura_LANEX_CEP_Ana_Paula.pdf	09/11/2021 09:00:47	Ana Paula Ferreira da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

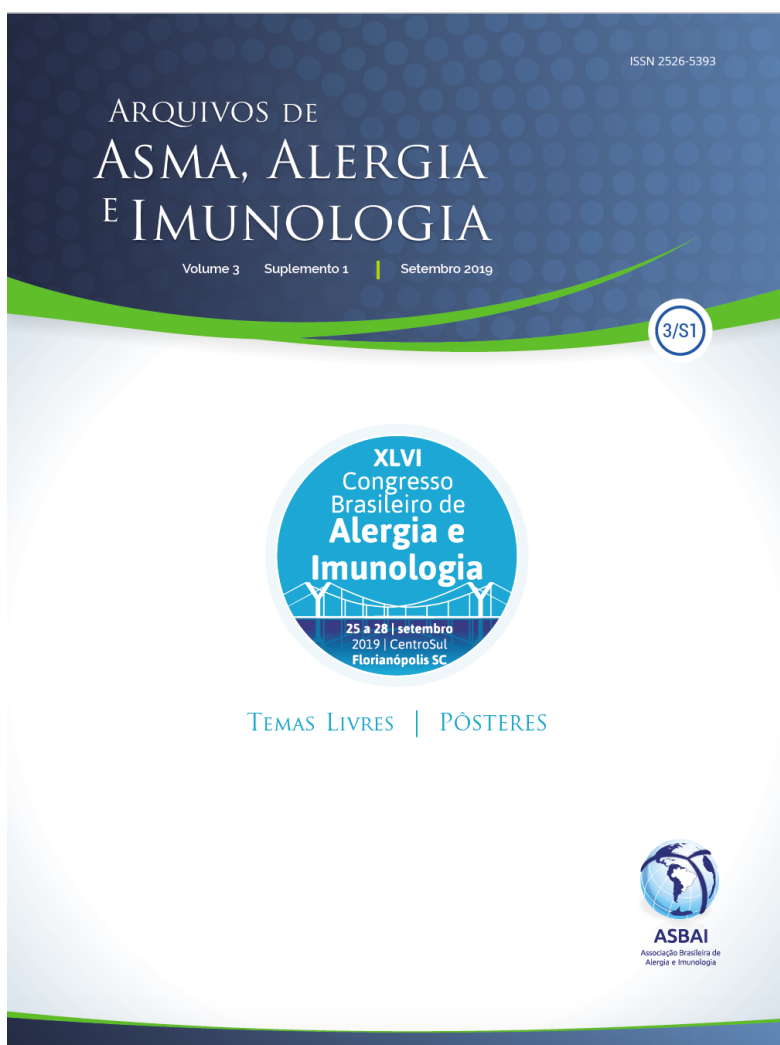
Não

PALHOCA, 17 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Silvana Cristina Trauthman
 (Coordenador(a))

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOCA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

ANEXO E – Produção científica publicada durante o período do doutorado



Autoimunidade e Transplantes

- S97 PC067 - Efeito da suplementação com pastilhas sublinguais de resveratrol sobre biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes hemodialisados**
 Gustavo Silveira da Silva, Daniele da Silva Hermes, Flávia de Souza Fernandes, Alexandre Santana Hilel, Ana Paula Ferreira da Silva, Marcos Vinícius Augustinho de Lima, Maicon Roberto Kwiecinski
- S98 PC068 - Extrato de *Dillenia indica* e ácido betulínico no tratamento de lesões psoriasiformes em camundongos**
 Gustavo Silveira da Silva, Flávia de Souza Fernandes, Ana Paula Ferreira da Silva, Marcos Vinícius Augustinho de Lima, Alexandre Santana Hilel, Daniele da Silva Hermes, Maicon Roberto Kwiecinski



Anais do XXVI Congresso Brasileiro de Nutrição - CONBRAN 2020

NUTRIÇÃO CLÍNICA

SUPLEMENTAÇÃO PREVENTIVA DE ÔMEGA-3 REDUZ A HIPERALGESIA E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS EM UM MODELO ANIMAL DE SÍNDROME DA DOR REGIONAL COMPLEXA DO TIPO-I

TAYNAH DE OLIVEIRA GALASSI; AFONSO SHIGUEMI INOUE SALGADO; PAULA
FRANSON FERNANDES; FRANCIANE BOBINSKY; DANIEL FERNANDES MARTINS;
ANA PAULA FERREIRA DA SILVA.
UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA, - BRASIL.



R. Assoc. bras. Nutr. 2020; 11 (2): 424-890
ISSN 2357-7894

715

EFEITO IMUNOMODULATÓRIO DA SUPLEMENTAÇÃO PREVENTIVA DO ÁCIDO GRAXO ÔMEGA-3 EM UM MODELO ANIMAL DA SÍNDROME DA DOR REGIONAL COMPLEXA DO TIPO I

PAULA FRANSON FERNANDES; ANA PAULA FERREIRA DA SILVA; TAYNAH DE
OLIVEIRA GALASSI; FRANCIANE BOBINSKY; VERONICA VARGAS HOREWICZ;
DANIEL FERNANDES MARTINS.
UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA, - BRASIL.



R. Assoc. bras. Nutr. 2020; 11 (2): 424-890
ISSN 2357-7894

728



Immunoregulatory Effect of Preventive Supplementation of Omega-3 Fatty Acid in a Complex Regional Pain Syndrome Type I Model in Mice

Paula Franson Fernandes¹, Taynah de Oliveira Galassi¹, Verônica Vargas Horewicz¹, Afonso Shiguemi Inoue Salgado², Josiel Mileno Mack^{1,3,4}, Heloiza dos Santos Balança^{1,5}, Ana Paula Ferreira da Silva¹, Stephen Bruehl⁶, Edsel B. Bittencourt⁷, Lynsey A. Seim⁸, Daniel Fernandes Martins^{1†} and Franciane Bobinski^{1*†}

OPEN ACCESS

Edited by:

Fraser D. Russell,
University of the Sunshine Coast,
Australia

Reviewed by:

Joachim Roth,
University of Giessen, Germany
Joice Maria Cunha,
Federal University of Paraná, Brazil
Gisela Dellamora Ortiz,
Federal University of Rio de Janeiro,
Brazil

*Correspondence:

Franciane Bobinski
franciane.bobinski@
animaeducacao.com.br

[†]These authors have contributed
equally to this work and share senior
authorship

Received: 19 November 2021

Accepted: 18 February 2022

Published: 22 March 2022

Citation:

Fernandes PF, Galassi TO,
Horewicz VV, Salgado AS, Mack JM,
Balança HS, Ferreira da Silva AP,
Bruehl S, Bittencourt EB, Seim LA,
Martins DF and Bobinski F (2022)
Immunoregulatory Effect of Preventive
Supplementation of Omega-3 Fatty
Acid in a Complex Regional Pain
Syndrome Type I Model in Mice.
Front. Integr. Neurosci. 16:818692.
doi: 10.3389/fnint.2022.818692

¹ Experimental Neuroscience Laboratory (LaNEX), Graduate Program in Health Sciences, University of Southern Santa Catarina, Palhoça, Brazil, ² Natural Quanta Wellness Center, Windermere, FL, United States, ³ Graduate Program in Medical Sciences, Department of Medical Clinic, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil, ⁴ Faculty of Medicine, University of Southern Santa Catarina, Palhoça, Brazil, ⁵ Faculty of Physical Therapy, University of Southern Santa Catarina, Palhoça, Brazil, ⁶ Department of Anesthesiology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, United States, ⁷ Coastal Health Institute, Jacksonville, FL, United States, ⁸ Department of Hospital Internal Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, United States

Objective: Complex regional pain syndrome (CRPS) is usually triggered by trauma or a surgical procedure, and it typically becomes an established one after an intense inflammatory process with chronic pain and edema as the main symptoms. Available treatments for CRPS have low efficacy. This study aimed to evaluate the clinical and immunoregulatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation on paw edema and anti- and pro-inflammatory cytokines and macrophage phenotypes in the chronic post-ischemia pain (CPIP) preclinical model of CRPS-Type I.

Methods: Female Swiss mice were supplemented with omega-3, corn oil, or saline and then submitted to the CPIP model of ischemia/reperfusion (I/R) injury. Supplementation was carried out for 30 days prior to and up to 2 or 15 days after the induction of CPIP, according to experimental protocols. The supplementation protocol included 1,500 mg/kg of omega-3 or corn oil through an intragastric route (gavage). Paw edema, interleukin- (IL-) 4, IL-10, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and tumor necrosis factor (TNF) were then measured in the paw skin and muscle by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and macrophage phenotypes (M1 and M2) assessed in the paw muscle by Western blotting.

Results: The CPIP model induced an increase in paw thickness up to 72 h post-I/R. Mice supplemented with omega-3 compared to the saline group displayed reduced edema but neither altered skin IL-4 or skin and muscle TGF- β 1, TNF, and MCP-1 concentrations, nor did they exhibit significantly altered muscle macrophage phenotype