

Nutrição Brasil 2018;17(1):72-9

## REVISÃO

### Uso do ômega 3 no controle da artrite reumatoide

### *Use of omega 3 in the control of rheumatoid arthritis*

Jennifer Stephanie Xisto\*, Tatiana de Lima Brito\*, Bruna Raniel Vieira Pinto Cabral\*\*, Drielly Rodrigues Viudes\*\*\*

*\*Acadêmica do curso de Nutrição no Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba/SP, \*\*Nutricionista, Pós-graduada em Alimentos Funcionais, Suplementação e Fitoterápicos pela FAMERP/SP, Orientadora de estágio supervisionado do curso de Nutrição no Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba/SP, \*\*\*Nutricionista, Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional pela Unicsul/CVP, mestrado da disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, docente do curso de Nutrição no Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba/SP*

Recebido 22 de janeiro de 2017; aceito 15 de dezembro de 2017.

**Endereço para correspondência:** Jennifer Stephanie Xisto, rua Euclides de Almeida, 105 Art Ville Birigui SP, E-mail: jenni\_stephanie@hotmail.com; Tatiana de Lima Brito: tatiana\_lima\_brito@hotmail.com; Bruna Raniel Vieira Pinto Cabral: nutricionistabruraniel@gmail.com; Drielly Rodrigues Viudes: drievudes@gmail.com

## Resumo

A artrite reumatoide é uma inflamação das articulações que pode ocorrer por múltiplos fatores. Esta doença pode atingir cerca de 1% da população mundial. O objetivo foi avaliar o uso do ômega 3 no controle desta doença por meio de uma revisão de literatura. Foi possível verificar sua atuação no sistema imune através dos derivados Eicosapentaenoico e Docosahexaenoico que podem diminuir o processo inflamatório. Em contrapartida é necessária cautela com o consumo de peixes e suplementos de ômega 3 que possam conter mercúrio em sua composição, podendo ocasionar danos à saúde, porém não está diretamente relacionado Artrite Reumatoide mas pode agravar a doença. É necessário orientar o paciente a consumir peixes com menor concentração de mercúrio ou suplementar produtos confiáveis.

**Palavras-chave:** ácido eicosapentaenoico, artrite reumatoide, mercúrio, óleos de peixe.

## Abstract

Rheumatoid arthritis is an inflammation of the joints caused by multiple factors. This disease can reach about 1% of the world population. The objective was to evaluate the use of omega 3 in the control of this disease through a literature review. It was possible to verify its role in the immune system through derivatives EPA and DHA and the decreasing the inflammatory process. On the other hand, caution is needed with the consumption of fish and omega 3 supplements that may contain mercury and may cause health problems, and aggravate the disease. It is necessary to guide the patients to consume fish with lower concentrations of mercury or additional reliable products.

**Key-words:** eicosapentaenoic acid, rheumatoid arthritis, mercury, fish oils.

## Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune que causa uma inflamação crônica nas articulações, e sua origem envolve fatores genéticos e ambientais [1]. A AR é resultante da ação das células T e B autorreativas, que levam a sinovite, a infiltração celular e a um processo desorganizado de destruição e remodelação óssea [2].

Entre os possíveis fatores envolvidos na etiologia desta doença pode-se citar a periodontite, o tabagismo e predisposição genética, que atuam de forma associada ou isolada. Os fatores genéticos estão fortemente associados à positividade do anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) e à resposta do paciente ao tratamento. Diversos fatores já foram relacionados com o desenvolvimento da AR, sendo o alelo HLA-DRB1 a principal associação genética, também associado ao desenvolvimento de formas mais graves da doença [2].

De acordo com dados epidemiológicos, a AR atinge uma em cada mil pessoas (1:1000) acometendo cerca de 1% da população mundial [3]. Os principais sintomas clínicos observados para diagnóstico da doença são: o inchaço dolorido, a rigidez muscular, fadiga e perda de peso [4].

A investigação completa para diagnóstico de AR engloba exames laboratoriais como o fator reumatoide e anti-CCP (anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos) [5], radiografia e provas imunológicas específicas. O tratamento principal é baseado no uso de anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticóides e imunossupressores, drogas modificadoras do curso da doença como metotrexato, e agentes imunobiológicos como o adalimumabe [6], com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do indivíduo [7].

Associar agentes farmacológicos com suplementação à base de ômega 3 ( $\omega$ -3), um ácido graxo poli-insaturado essencial que possui a capacidade de modular a resposta inflamatória [8], pode auxiliar no controle da AR e de outras doenças inflamatórias [9]. Estudo realizado na University of Massachusetts Medical School mostrou o potencial anti-inflamatório do  $\omega$ -3 em comparação e em associação ao óleo de borragem, para pacientes com AR, mostrando os benefícios do mesmo para esses indivíduos [10]. O  $\omega$ -3 pode ser obtido através da ingestão de alguns tipos de peixes, suplementos e sementes [11]. Em contrapartida, os peixes e suplementos que são as maiores fontes desse ácido graxo podem possuir uma concentração aumentada de mercúrio, um metal pesado e tóxico, relacionado à um mau prognóstico da AR, além de poder ocasionar danos neurológicos, renais, respiratórios, cardiovasculares e hepáticos [12].

A atual pesquisa teve como objetivo analisar a implicação do ácido graxo da série  $\omega$ -3 no tratamento e evolução clínica da AR e sua contribuição para a melhora da qualidade de vida e mobilidade desses doentes.

## Material e métodos

Para entendimento do assunto e elaboração do trabalho final, por meio da revisão de literatura foram coletadas informações de artigos científicos clínicos, revisão simples, experimentais e metanálises. Priorizou-se artigos publicados nos últimos dez anos, em língua portuguesa e inglesa encontrados nas seguintes bases de dados: Lilacs, Scielo, Bireme e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores para realização da pesquisa bibliográfica: ácido graxo (fatty acid), artrite reumatoide (rheumatoid arthritis), ômega 3 (omega 3), ácido eicosapentaenoico (eicosapentaenoic acid), inflamação (inflammation), sistema imune (immune system), peixes e mercúrio (fish and mercury), toxicidade do mercúrio (mercury toxicity), mercúrio e óleo de peixe (mercury and fish oil).

## Revisão de literatura

### *Etiologia e epidemiologia da AR*

De acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011, no país há uma prevalência de até 1% da população adulta com AR, gerando uma estimativa de 1.300.000 pessoas acometidas por essa doença. Embora a AR possa ocorrer em qualquer idade, as mulheres na faixa etária entre 40 e 60 anos são mais afetadas do que os homens. O potencial genético é uma das principais causas de desenvolvimento da doença, sendo que indivíduos que tem familiares próximos com AR tem maior predisposição de desenvolver a doença [5].

O hábito de fumar também é um gatilho para o desenvolvimento da doença ou de agravamento do quadro clínico quando já instalada, devido ao aumento de proteínas citrulinadas no pulmão [5]. Existem outros fatores ambientais envolvidos na etiologia da AR como a periodontite ocasionada pela má higienização bucal [2].

Para um diagnóstico eficaz de AR são utilizados exames de imagem como radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética que avaliam danos articulares estruturais. Para que o médico especialista faça um diagnóstico completo, deve se levar em conta alguns exames como o anti-CCP, fator reumatoide (FR), velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e tipificação do antígeno leucocitário humano HLA [13].

O anticorpo anti-CCP é uma imunoglobulina (IG) produzida na sinóvia reumatoide, com a presença de proteínas citrulinadas no local que leva a uma resposta imunológica. O anti-CCP

pode ser detectado em aproximadamente 80% do soro de pacientes com AR, específico em 95% a 99% dos casos [14]. A ativação de anticorpos IgG na sinóvia, leva a produção de FR de classe IgM (Imunoglobulina M) superiores a 50 U/ml, presente na sorologia do paciente, aumentando o processo inflamatório [2,5].

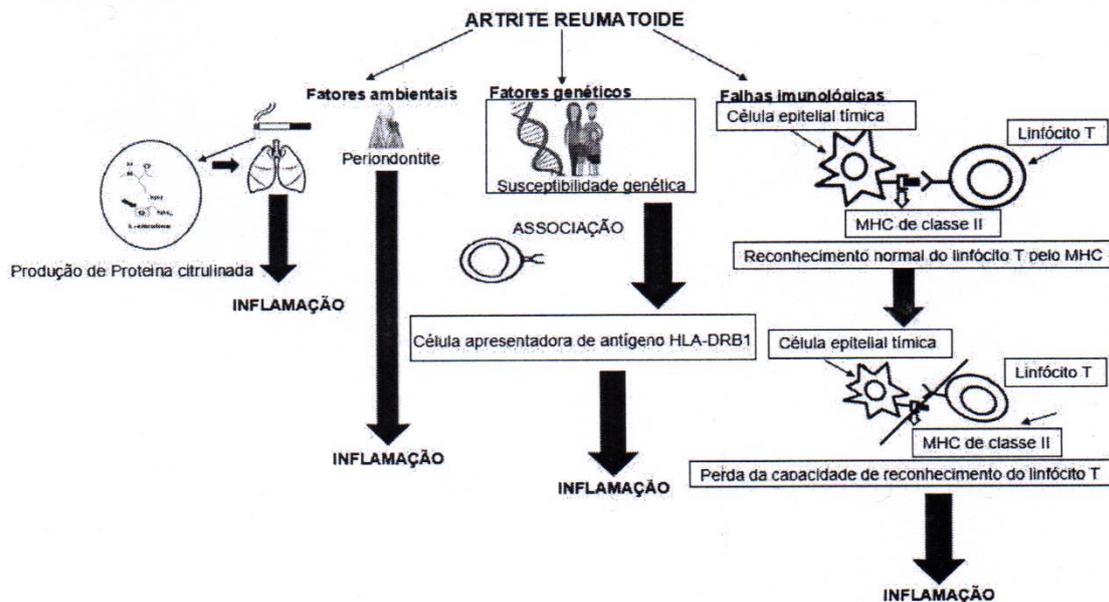
A PCR é uma proteína de fase aguda do processo inflamatório que é sensível para acompanhamento da AR. Níveis aumentados de PCR representam um pior prognóstico da doença. A elevação da VHS provoca aumento de proteínas de fase aguda como o fibrinogênio e imunoglobulinas [15].

O gene HLA está ligado ao risco de desenvolvimento de AR, e associado ao desenvolvimento de anti-CCP. Indivíduos portadores do alelo HLA-DRB1 estão mais suscetíveis à doença, e sua presença pode ocasionar mortalidade por patologias cardiovasculares [13].

Devido ao fato da AR ser uma doença autoimune e multifatorial dificulta a determinação exata de sua origem. Dessa forma, a prevenção através de um estilo de vida saudável pode diminuir os riscos ambientais desencadeantes da doença.

*Patogênese da AR*

Pode-se dizer que o ponto inicial para seu desenvolvimento ainda é incerto, mas há evidências de que a desregulação na ação dos linfócitos T no reconhecimento ou não a um gene MHC (complexo principal de histocompatibilidade) pode ser um fator desencadeador da inflamação pelo sistema imune, culminando no desenvolvimento da doença [16]. Na figura 1 pode-se observar a interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do processo inflamatório da AR.



(Imagem ilustrada pelo próprio autor).

**Figura 1 – Fatores desencadeantes da AR.**

Os neutrófilos presentes no sangue têm papel importante na ativação do processo inflamatório, pois atraem quimiocinas e citocinas. Em um organismo normal eles são eliminados do sangue por meio do processo de apoptose, já em um organismo com doença autoimune, como é o caso da AR, há um distúrbio no processo de apoptose, aumentando no sangue a circulação de materiais tóxicos que elevam a produção de auto anticorpos [17].

No processo inflamatório os macrófagos ativam os linfócitos T e B, liberando citocinas pró-inflamatórias como: interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e quimiocinas. As quimiocinas respondem aos estímulos de inflamação, contribuindo para a resposta imune adaptativa. Os mastócitos são células CD34+ e estão presentes no tecido sinovial de uma pessoa saudável, e em maior concentração na de pessoas que possuem AR com conseqüente aumento na destruição das articulações e cartilagem. O

Sistema Complemento (SC) é ativado pelo antígeno-anticorpo chamado imunocomplexo, levando a inflamação tecidual que resulta na AR [17].

Os linfócitos Th1 estão ligados a patogênese da AR, pois eles aumentam a produção de citocinas. Estudos recentes indicam o envolvimento dos linfócitos Th17 no processo da doença por elevarem a produção de IL-22, IL-26 e IL-17 responsáveis por mediar a inflamação, reabsorção óssea e ativação de osteoclastos [18].

A IL-18, uma citocina pró-inflamatória, eleva os níveis do TNF- $\alpha$  podendo ser inibida através de medicamentos ou fitoquímicos reduzindo ou retardando a inflamação das articulações. As IL-1 e IL-6 atuam no agravamento das inflamações [19]. No tecido sinovial e no líquido sinovial também encontra-se a IL-8 [17].

A ausência de células T reguladoras de ocorrência natural, desencadeia a AR, elevando os anticorpos antinúcleo causando defeitos e alterações funcionais na sinóvia [16]. Em suma, uma resposta imune desordenada pode causar a AR pela elevação do TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 e de outras citocinas que caracterizam o processo inflamatório da doença.

### *Ômega 3 e o sistema imune*

O  $\omega$ -3 é considerado um ácido graxo de cadeia longa, tendo duas ou até mais duplas ligações, que possuem 20 carbonos, e uma última dupla ligação no terceiro carbono. Os ácidos graxos poli-insaturados pertencem à família do  $\omega$ -3, que a partir de um processo de metabolização são transformados em ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA-C - 18:3 - 18 carbonos com 3 insaturações), ácido eicosapentaenoico (EPA - C20:5 - 20 carbonos e 5 insaturações), e o ácido docosahexaenóico (DHA - C22:6 - 22 carbonos e 6 insaturações), sendo possível a conversão destes em ácidos graxos essenciais [20,21].

Os eicosanoides são provenientes dos ácidos graxos essenciais (AGE), sintetizados a partir do ácido araquidônico (AA) que se converte em prostaglandinas e tromboxano (PGE2 e TXE2), e agem imediatamente no local afetado, ocasionando várias ações principalmente a resposta inflamatória e autoimune [9-8]. Sua formação se dá através da metabolização dos ácidos graxos por ciclooxigenase (COX), em consequência desta via ativada há aumento de prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs) e prostaciclina (PCI). Há também outra via de formação de eicosanoides, a lipooxigenase (LOX) que faz a síntese de leucotrieno A (LTs) e ácido hidroperoxieicosanóico [21]. Com o aumento do consumo de  $\omega$ -3 as prostaglandinas e tromboxanos são convertidos em segunda série e os leucotrienos em quarta série, tendo efeito anti-inflamatório [22].

Na AR ocorre um processo de estresse oxidativo relacionado a produção de prostaglandinas, citocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS) e radicais livres (RLs) que leva a inflamação. Uma célula para ser oxidada é ativada pelo NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina) e induzida por citocinas, IFN- $\gamma$ , IL-1 e TNF- $\alpha$ . Eicosanoides são liberados e induzirão o aumento dos níveis de AMPc (adenosina 3', 5'- monofosfato cíclico), dessa forma a cascata de mediadores inflamatórios será ativada [21,23].

Uma dieta com aumento da ingestão de EPA e DHA pode diminuir a formação de eicosanoides de origem inflamatória e ativar eicosanoides anti-inflamatórios [8].

### *Ômega 3 e AR*

A AR é caracterizada pela produção de citocinas e eicosanoides provenientes do AA como, PGE2, leucotrieno (LTB4) e hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), que culminarão no quadro inflamatório e conseqüente surgimento de sintomas de dor, vermelhidão e rigidez. Quando surge esse quadro no local inflamado (sinóvia), ocorrerá a ativação das linhas de defesa com o surgimento de macrófagos, monócitos, granulócitos e linfócitos, com o objetivo de reparar o tecido destruído [24].

As principais fontes de EPA e DHA são encontradas normalmente em peixes marinhos de água fria: atum, sardinha, arenque, salmão, bacalhau e linguado (126 a 3725 mg/100g de peixe), também em óleos de fonte vegetal como linhaça e canola, bem como a ingestão de suplementação por cápsulas. De acordo com as DRIs (*Dietary reference intakes*) a recomendação de  $\omega$ -3 é de 1,6 g por dia para homens e 1,1 g por dia para mulheres [25].

O  $\omega$ -6 é de origem do AA, encontrado principalmente em óleos vegetais de milho, soja e girassol. O seu consumo eleva a produção de eicosanoides inflamatórios (PGE2 e LTB4). Uma dieta rica em  $\omega$ -3 diminui a produção de PGE2, porém eicosanoides derivados do EPA

são menos ativos do que os provenientes do AA, mas associados podem inibir a produção de TNF- $\alpha$  por monócitos [26]. Para que haja um equilíbrio nas funções do  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 é necessário fazer uma dieta com balanço entre suas proporções que fica em torno 1-2:1 e atualmente é de 15-17:1 devido a ocidentalização da dieta [27].

Foram acompanhados 34 pacientes com AR por 6 meses. Os mesmos foram divididos em 3 grupos, sendo o grupo I com 2 g suplementação de  $\omega$ -3 em duas capsulas por dia (460 mg de EPA e 380 mg de DHA); o grupo II iniciou uma dieta mediterrânea rica em peixes e fontes vegetais de  $\omega$ -3; e por fim o grupo III que continuou com a dieta habitual. Os resultados mostraram que a suplementação com o  $\omega$ -3 reduziu a VHS nos doentes e diminuiu a ingestão de anti-inflamatórios não esteroides [28].

Em uma pesquisa realizada em pacientes com AR, mantidos em tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, e submetidos a intervenções com peixe e óleo de linhaça em forma líquida ou em cápsulas, com doses que variaram de 1,7 a 9,6 g, com duração de até 15 meses, apontou em 3 meses de estudo que a suplementação com  $\omega$ -3 de peixe e óleo de linhaça melhorou o quadro de dor dos pacientes comparado com o grupo placebo [29].

Em um estudo feito com 18 ratos durante 20 dias, os animais foram divididos em 3 grupos. No grupo I (Grupo controle), os animais receberam 0,2 ml de soro fisiológico; no grupo II (Grupo tenoxicam) receberam 1 mg/kg de tenoxicam (anti-inflamatório); e no grupo III (Grupo ômega 3) foram suplementados com 200 mg/kg de  $\omega$ -3, sendo 180 mg/g de EPA e 120 mg/g de DHA. O tratamento foi realizado uma única vez ao dia por 20 dias. Foi aplicada formalina no dorso da pata para verificar a dor, sendo realizado em duas fases de tempos distintos. Observou-se que os grupos GT e GC iniciaram com o peso de 389,8 g e 384,0 g e ao final pode-se verificar o aumento de peso 72,03 g e 39,01 g totalizando 461,83 g e 423,01 g, GO iniciou com peso 411,0 g e teve ganho de 24,16 g finalizando com 435,16 g. Os autores deste estudo concluíram que o tenoxicam por ser um anti-inflamatório pode apresentar efeitos colaterais como a retenção de sódio e água podendo ocorrer devido ao aumento de peso que pode ocasionar doenças crônicas não transmissíveis. O efeito do  $\omega$ -3 é semelhante ao tenoxicam, mas com menor efeito colateral [22].

Por fim, o  $\omega$ -3 produz eicosanoides de série ímpar (PGE3, TXA3 e LTB5) que possuem atividade anti-inflamatória que auxiliam no equilíbrio do sistema imune e menor formação de citocinas pró inflamatórias [4].

### *Mercúrio e ômega 3 – impacto imunológico*

O mercúrio pode ser encontrado na natureza nas formas líquida, gasosa e sólida sendo dos tipos metálico ou elementar. Pode ser inorgânico nas formas de mercúricos e mercurosos, e orgânico como metilmercúrio e etilmercúrio [30].

De todas as formas existentes deste metal, o metilmercúrio é o mais tóxico sendo encontrado principalmente no sistema aquático. É um metal tóxico que pode atingir o organismo de várias formas [12], conforme pode-se observar na figura 2.

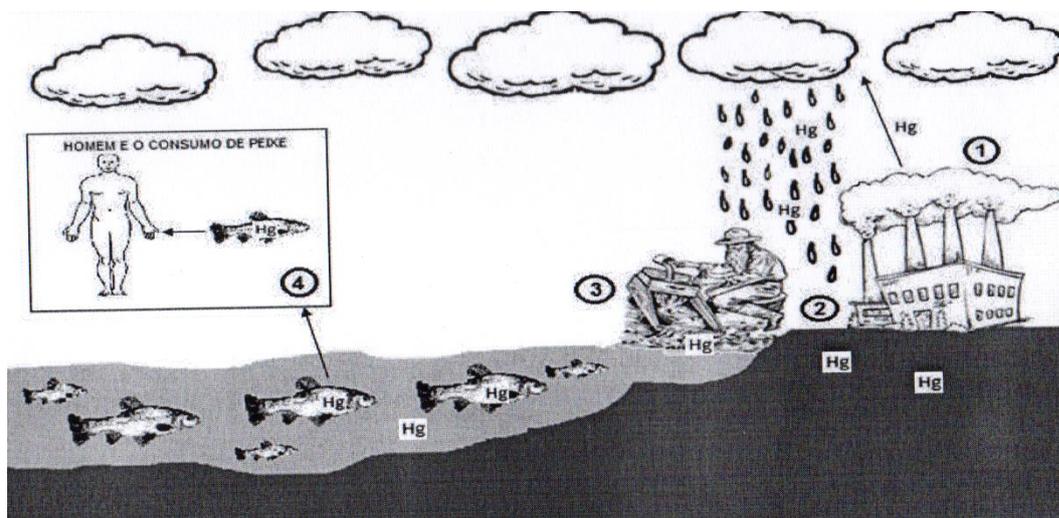
O metilmercúrio pode ter concentrações muito elevadas em peixes de água doce e salgada [31] e, conseqüentemente, nos seres humanos por ser de fácil absorção e difícil eliminação [30]. No Brasil, mais precisamente em Belém, três espécies de peixe foram analisadas em relação ao teor de mercúrio em diferentes períodos do ano. Os resultados encontrados indicaram que nenhuma das espécies analisadas ultrapassaram o limite permitido, entretanto na espécie *Brachyplatystoma rousseauxii* (dourada) o valor da concentração de mercúrio se aproximou do limiar de 1  $\mu$ g/g para peixes predadores e 0,5  $\mu$ g/g para peixes não predadores, sendo necessário cuidados em relação ao consumo frequente desta espécie [32].

Estudo semelhante realizado em Portugal observou que a maioria dos peixes analisados se enquadra dentro do limite estabelecido, com apenas duas espécies apresentando valores mais elevados. Ainda, foi realizada uma avaliação com a população para identificar grupos de risco de intoxicação por mercúrio com o alto consumo de peixes. Os resultados apontaram as lactantes como o maior grupo de risco [12].

Há indícios de que a idade, peso e tamanho do peixe possam influenciar na quantidade de mercúrio que ele contém. O ciclo de contaminação do mercúrio pode ocorrer de várias formas, sendo a aquática a mais exposta a contaminação, por isso os peixes, principalmente os de grande porte, podem ter altas concentrações de mercúrio [30,33].

O mercúrio não tem efeitos diretos na AR, mas pode agravar o estado da doença devido aos efeitos colaterais e tóxicos quando em excesso [31]. Este metal tóxico é difícil de

ser encontrado em suplementos de  $\omega$ -3, mas são necessários certos cuidados na escolha do produto optando-se pelos que possuem laudos técnicos que indicam a isenção deste metal [34].



1 - As indústrias utilizam o mercúrio para diversas finalidades liberando gases ricos em metais pesados na atmosfera. 2 - O mercúrio contamina o solo através da chuva que já contém o mercúrio presente no ar. 3 - Os garimpeiros utilizam mercúrio na limpeza do ouro e com conseqüente contaminação dos rios. 4 - Os peixes são contaminados por mercúrio presente na água, e o homem se contamina ao consumir peixes, principalmente os grandes que concentram maior quantidade deste metal. (Imagem ilustrada pelo próprio autor)

**Figura 2 - Ciclo de contaminação do mercúrio.**

## Conclusão

Com base no exposto pode-se concluir que o  $\omega$ -3 é efetivo no auxílio ao controle da AR e na prevenção da mesma por sua ação imunomoduladora. O consumo de forma adequada de fontes de  $\omega$ -3 como os peixes, associado ao uso de medicamentos pode trazer melhorias na qualidade de vida e diminuição dos sintomas da doença, como a dor e a degeneração articular.

O consumo de  $\omega$ -3 deve ser estimulado por meio da ingestão de alimentos de origem vegetal ou animal fontes desse nutriente, além da suplementação que deve ser indicada por profissional capacitado quando se fizer necessário. Não há doses estabelecidas de ingestão de  $\omega$ -3 para portadores de AR, dessa forma o profissional deve-se atualizar constantemente visto as inúmeras publicações sobre este assunto na literatura científica.

Por fim, o mercúrio não está diretamente relacionado a AR, mas a intoxicação por este metal pode agravar o estado geral do paciente. Portanto, é necessário orientar o consumo de peixes com menor concentração de mercúrio e, se necessário, realizar a suplementação de  $\omega$ -3 com produtos idôneos.

## Referências

1. Scheinberg M, Golmia R, Rollo C. O uso de agentes biológicos no tratamento de artrite reumatoide. *Rev Bras Med* 2015;72(9):403-13.
2. Goeldner I, Skare TL, Reason ITM, Utiyama SRR. Artrite reumatóide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab* 2011;47(5):495-503.
3. Roma I, Almeida ML, Mansano NS, Viani GA, Assis MR, Barbosa PMK. Qualidade de vida de pacientes adultos e idosos com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2014;54(4):279-86.
4. Costa P, Beck ST. Avanços nos diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Saúde (Santa Maria)* 2011;37(1):65-76. Disponível em: <http://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/2592/2041>
5. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Consenso da sociedade brasileira de reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):135-174.

6. Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespash GV, Pereira IA, Zimmermann AF, Storb BH et al. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(1) 20-39
7. Mota LMH, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Consenso 2012 da sociedade brasileira de reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):135-174.
8. Perini JAL, Stevanato FB, Sargi SC, Visentainer JEL, Dalalio MMO, Matshushita M et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. *Rev Nutr* 2010;23(6):1075-86.
9. Gomes TKCG, Oliveira SL. O papel dos ácidos graxos essenciais no perfil de eicosanoides e sua repercussão na resposta imune. *J Brazilian Soc Food Nutr* 2010;35(1):167-86.
10. Reed GW, Leung K, Rossetti RG, VanBuskirk S, Sharp JT, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: na 18-month, randomized, and double – blind trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014 Mar;19(3):1-9.
11. Martins MB, Suaiden AS, Piotto RF, Barbosa M. Propriedades dos ácidos graxos poliinsaturados – Ômega 3 obtidos de óleo de peixe e óleo de linhaça. *Rev Inst Ciênc Saúde* 2008;26(2) 153-6.
12. Santos LMP. Avaliação da exposição da população portuguesa ao metilmercúrio por consumo de pescado proveniente dos grandes mercados fornecedores. [Dissertação]. Lisboa; 2015 [acesso em 2016 mar 22]. Disponível em: [http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/20763/1/](http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/20763/1/Tese_MCQTA_Luciana_Santos.pdf)
13. Tese\_MCQTA\_Luciana\_Santos.pdf
14. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2013;53(2):141-57.
15. Alarcon RT, Andrade LEC. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007;47(3):180-7.
16. Neto NSR, Carvalho JF. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. *Rev Bras Reumatol* 2009;49(4) 413-30.
17. Souza AWS, Junior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Cruvinel WM, Andrade LEC et al. Sistema imunitário- Parte III O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os polos de tolerância e autoimunidade. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(6):665-94.
18. Cruvinel WM, Junior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP et al. Sistema imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(4):434-61.
19. Junior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Cruvinel WM, Andrade LEC et al. Sistema imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(5):552-80.
20. Farias TDJ, Canto LM, Medeiros MD, Sereia AFR, Back LKFC, Mello FM et al. Ausência de associação entre os polimorfismos do gene interleucina-18 e artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;53(2):199-205.
21. Coqueiro DO, Bueno PCS, Simões MJ. Uso da suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 associado ao exercício físico: uma revisão. *Pensar a Prática*. 2011;14(2)1-15. Disponível em: <http://www.revistas.ufg.br/fef/article/view/12444/9562>
22. Andrade PMM, Carmo MGT. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanoides, inflamação e imunidade. *Mn Metabólica* 2006;8(3):135-42. Disponível em: <http://laszlo.ind.br/admin/artigos/arquivos/prisciladematto%20machadoandrademmeta b%C3%83%C2%B3licav8n3.pdf>
23. Mesquita TR, Souza AA, Constantino E, Pelógia NCC, Posso IP, Pires OC. Efeito anti-inflamatório da suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3, em ratos. *Rev Dor* 2011;12(4) 337-41.
24. Filippin LI, Vercelino R, Marroni NP, Xavier RM. Influência de processos redox na resposta inflamatória da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2008;48(1):17-24.
25. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1505-19.
26. Padovani RA, Farfán já, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr* 2006;19(6):741-60.
27. Calder PC. Ômega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2010;2(3) 355-74.

28. Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Souza NE et al. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev Nutr* 2006;19(6):761-70.
29. Araújo ACP. Dieta mediterrânica e ácidos gordos ômega-3 que papel na artrite reumatoide. [Dissertação] Coimbra; 2014. [citado 2016 mar 22]. Disponível em: <http://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/27792/1/Tese%20%20v5.2.pdf>
30. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of ômega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *J Fam Pract* 2007;129(1):210-223.
31. Kasper D, Botaro D, Malm EFAPO. Mercúrio em peixes – fontes e contaminação. *Oecol Bras* 2007;11(2):228-39. Disponível em: <http://www.oecologiaaustralis.org/ojs/index.php/oa/article/download/182/108>
32. Bueno PC, Rodrigues JC, Lemos AF, Malaspina FG, Matsui CT, Rohlf DB. Exposição humana a mercúrio: subsídios para o fortalecimento das ações de vigilância em saúde. *Cad Saúde Colet* 2011;19(4):443-7. Disponível em: [http://www.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2011\\_4/artigos/csc\\_v19n4\\_443-447.pdf](http://www.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2011_4/artigos/csc_v19n4_443-447.pdf)
33. Amaro CSO, Junior DR, Silva MCF, Lima AAS, Santos GFS, Pinheiro, MCN. Concentração de mercúrio total (Hg-T) em peixes comercializados em diferentes períodos sazonais no Mercado do Ver-o-Peso, Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde* 2014;5(1):53-60.
34. Silva MW, Estanislau CAM. Concentração de mercúrio em peixes da Amazônia. *Boletim ABLimno* 2015;41(1):08-14. Disponível: [http://www.ablimno.org.br/boletins/pdf/bol\\_41\\_1-4.pdf](http://www.ablimno.org.br/boletins/pdf/bol_41_1-4.pdf)
35. Magalhães DMO. Ácidos gordos ômega 3 na gravidez. Porto; 2012 [citado 2016 mar 22]. Disponível em: [http://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub\\_geral.show\\_file?pi\\_gdoc\\_id=w113457](http://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=w113457).