

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PPG – MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

Karine Aparecida Gois Guimarães

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR
COM ÔMEGA 3 NA REMISSÃO DA MIALGIA CRÔNICA
CENTRALMENTE MEDIADA**

Juiz de Fora
2009

KARINE APARECIDA GOIS GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR
COM ÔMEGA 3 NA REMISSÃO DA MIALGIA CRÔNICA
CENTRALMENTE MEDIADA**

Dissertação apresentada ao PPG –
Mestrado em Clínica Odontológica da
Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Juiz de Fora,
como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre. Área de
concentração: Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Josemar Parreira Guimarães

Juiz de Fora

2009

Guimarães, Karine Aparecida Gois

Avaliação da influência da suplementação alimentar com Omega 3 na remissão da mialgia crônica centralmente mediada / Karine Aparecida Gois Guimarães. -- 2009.
83 f. :il.

Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica)-Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009.

1. Miosite. 2. Suplementação alimentar. 3. Ácidos graxos. I.
Titulo.

CDU 616.74-002

KARINE APARECIDA GOIS GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR
COM ÔMEGA 3 NA REMISSÃO DA MIALGIA CRÔNICA
CENTRALMENTE MEDIADA**

Dissertação apresentada ao PPG – Mestrado em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Clínica Odontológica. Aprovada em ____ de _____ de 2009, pela Banca Examinadora composta por:

Prof. Josemar Parreira Guimarães (Orientador)
Doutor – UFJF

Prof. Marcos Vinícius Queiroz de Paula
Doutor – UFJF

Prof. Elson Braga de Mello
Doutor – SUPREMA

Dedico este trabalho aos *meus filhos,*
Bernardo e Gabriela, aos meus pais, e
ao meu querido marido. O amor de vocês
me deu forças para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, onipotente e presente em todos os dias da minha vida, por me dar a oportunidade de completar mais uma etapa das várias que ainda virão, com a presença de pessoas especiais, que são mais do que pais, irmãos, marido e filhos, são verdadeiros amigos.

Ao meu *marido Josemar*, por ter estado sempre ao meu lado com paciência e amor, compartilhando sua sabedoria e orientando qual o melhor caminho a seguir. Seu exemplo foi e sempre será o principal ensinamento. Você é um anjo que Deus enviou e transformou o meu caminho, tornando-o mais feliz e fácil de ser percorrido.

Aos meus *pais Daci e Demócrito*, que mudaram toda sua estrutura de vida para contribuir com a realização de mais um sonho. Com amor incondicional, foi imprescindível a presença de vocês para que eu caminhasse e me levantasse nos momentos mais complicados.

A todos os *professores* do Curso pelos ensinamentos, e também a todos os *professores de outros cursos* que contribuíram para a realização deste trabalho, e em especial, à *Professora Nádia Raposo*, pelo grande apoio nas análises deste estudo.

Aos *amigos mestrandos*, companheiros nos momentos difíceis. E às *amigas “Glaucia Arleu e Patrícia Coelho”*, pelo apoio de sempre.

Aos *pacientes*, pela colaboração. A todos, o meu muito obrigada!

“Ninguém pode livrar os homens da dor, mas será bendito aquele que fizer renascer neles a coragem para a suportar”.

Selma Lagerlof

GUIMARÃES, K. A. G. **Avaliação da influência da suplementação alimentar com ômega 3 na remissão da mialgia crônica centralmente mediada.** Juiz de Fora (MG), 2009. 83 f. Dissertação (Curso de Pós-Graduação *Scripto Sensu* – Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG).

RESUMO

O presente estudo objetivou avaliar a influência da suplementação alimentar com ômega 3, ácido graxo com potencial antiinflamatório, na remissão de quadros de inflamação neurogênica denominado de mialgia crônica centralmente mediada. A amostra foi composta por pacientes do Serviço de Diagnóstico e Orientação a Pacientes com Desordem Temporomandibular da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. Foram selecionadas 24 pacientes com idade entre 19 e 42 anos, com quadro de mialgia crônica centralmente mediada, divididas em Grupo Experimental (n = 12) e Controle (n = 12). As pacientes foram avaliadas quanto à dor espontânea e provocada, respectivamente, por meio de escala visual analógica e palpação dos músculos temporal e masseter; também foram avaliadas por meio de algômetro de pressão para verificação da sensibilidade muscular. Os dados foram registrados em T0 (início), T7 (sete dias), T14 (14 dias), T21 (21 dias) e T28 (28 dias) da aplicação da metodologia. Foram fornecidas às pacientes do Grupo Experimental, concomitantemente ao uso de férula neuromiorrelaxante, cápsulas de 1 g de óleo de peixe, três vezes ao dia. O Grupo Controle fez apenas uso da férula neuromiorelaxante. Para monitorar a relação de ômega 6/ômega 3, foram realizadas, no Grupo Experimental, coletas de sangue antes da terapêutica e após 28 dias do uso da suplementação. A análise dos ácidos graxos foi realizada por cromatografia gasosa. Os resultados demonstraram melhora da dor em ambos os grupos, havendo diferença estatisticamente significativa entre os mesmos somente na avaliação por Algometria de Pressão. A ingestão do ômega 3 foi efetiva para se obter uma melhor proporção de ômega 6/ômega 3 e na redução de citocinas pró-inflamatórias.

Palavras-chave: Mialgia. Ácidos graxos. Suplementação alimentar.

GUIMARÃES, K. A. G. ***Evaluation of the influence of alimentary supplementation with omega 3 in the remission of the centrally mediated chronic myalgia.*** Juiz de Fora (MG), 2009. 83 f. Dissertação (Curso de Pós-Graduação *Scripto Sensu* – Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG).

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the influence of omega 3 supplementation, fatty acid with potential anti-inflammatory, in reference to tables of neurogenic inflammation called centrally mediated chronic myalgia. The sample comprised patients of Serviço de Diagnóstico e Orientação a Pacientes com Desordem Temporomandibular, of Faculdade de Odontologia of Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. Were selected 24 patients, aged between 19 and 42 years, with centrally mediated chronic myalgia, divided in experimental group (n = 12) and control (n = 12). The patients were evaluated for spontaneous and provoked pain, respectively, by visual analogue scale and palpation of masseter and temporal muscles, also through pressure algometer for evaluation muscle sensitivity. The data were recorded at T0 (top), T7 (seven days), T14 (14 days), T21 (21 days) and T28 (28 days) application of the methods. The patients of the experimental group, concomitant use acrylic resin occlusal splint and capsules of 1g of fish oil, three times a day. The control group only made use of acrylic resin occlusal splint. To monitor the ratio of omega 6/ omega 3, were performed in the experimental group, blood samples before and after therapy proposed. Analysis of fatty acid was performed using gas chromatography. The results showed an improvement in the pain in both group, with statistically significant difference between them only by the evaluation of Pressure Algometry. The intake of omega 3 was effective to obtain a better ratio of omega 6/ omega 3 and in the reduction of pro-inflammatory cytokines.

Keywords: Myalgia. Fatty acids. Supplementary feeding.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Representação da relação entre várias disfunções dolorosas da musculatura mastigatória	18
Figura 2 –	Representação das estruturas dos ácidos linoléico (a) e alfa-linolênico (b)	24
Figura 3 –	Esquema do metabolismo dos ácidos graxos da família n-6 e n-3 ...	44
Figura 4 –	Fotografia da Escala Visual Analógica	49
Figura 5 –	Fotografia do aparelho Algômetro de Pressão.....	50
Figura 6 –	Gráfico representativo da avaliação muscular por meio de PM no músculo masseter.....	55
Figura 7 –	Gráfico representativo da avaliação muscular por meio de PM no músculo temporal.....	55
Figura 8 –	Gráfico da representação da avaliação muscular por AP no músculo masseter.....	57
Figura 9 –	Gráfico da representação da avaliação muscular por AP no músculo temporal.....	57
Figura 10 –	Representação gráfica da avaliação da dor pela Escala Visual Analógica.....	58
Figura 11 –	Representação gráfica da variação percentual da EVA T0 -T28.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação muscular por meio de Palpação Manual.....	54
Tabela 2 – Análise descritiva do grau de melhora na palpação muscular.....	56
Tabela 3 – Avaliação muscular por AP expressa em Kg/cm ²	56
Tabela 4 – Comparação da variação na AP inicial e final entre os grupos expressa em Kg/cm ²	58
Tabela 5 – Resultados obtidos no Teste de Correlação de <i>Spearman</i> entre Palpação Manual e Algometria de Pressão.....	59
Figura 6 – Resultados iniciais e finais dos ácidos graxos n-3 (EPA e DHA) e n- 6 (AA).....	60
Figura 7 – Resultados iniciais e finais de marcadores inflamatórios.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALA	- Ácido Alfa-Linolênico
AA	- Ácido Araquidônico
DHA	- Ácido Docosaheptaenóico
EPA	- Ácido Eicosapentaenóico
ETA	- Ácido Eicosatrienóico
PUFA	- Ácidos Graxos Poliinsaturados
AP	- Algometria de Pressão
ATM	- Articulação Temporomandibular
AR	- Artrite Reumatóide
COX	- Ciclooxigenase
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
DTM	- Desordem Temporomandibular
DRI	- <i>Dietary Reference Intakes</i>
EVA	- Escala Visual Analógica
TNF	- Fator de necrose tumoral
FND	- <i>Food and Nutrition Board</i>
G	- Grama
HDL	- <i>High Density Lipoprotein</i>
IL	- Interleucina
Kg	- Kilograma
Kg/cm ²	- Kilograma por centímetro quadrado
LOX	- Lipooxigenase
LDL	- <i>Low Density Lipoprotein</i>
MCCM	- Mialgia Crônica Centralmente Mediada
µm	- Micrômetro
MG	- Miligramas
Mm	- Milímetros
Nm	- Nanômetros
FO	- Óleo de Peixe
n-3	- Ômega 3

n-6	- Ômega 6
PM	- Palpação Manual
pg/mL	- Picograma por mililitro
QSFA	- Questionário Semi-quantitativo de Frequência Alimentar
ACS	- Síndrome Coronária Aguda
SNC	- Sistema Nervoso Central
TA	- Tecido Adiposo
TCM	- Triglicerídeos de Cadeia Média
VLDL	- <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	- World Health Organization
-COOH	- Ácido carboxílico
α	- Alfa
λ	- Gama
°C	- Graus Celsius
CH ₃	- Metil

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 MIALGIA CRÔNICA CENTRALMENTE MEDIADA.....	15
2.2 MENSURAÇÃO DA DOR.....	21
2.3 ÁCIDOS GRAXOS.....	23
2.3.1 Ácidos Graxos Ômega 3.....	26
2.3.2 Ácidos Graxos e Inflamação.....	38
2.3.3 Análise de Ácidos Graxos.....	45
3 PROPOSIÇÃO	47
4 METODOLOGIA	48
4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	48
4.2 AVALIAÇÃO DA DOR.....	49
4.2.1 Anamnese.....	49
4.2.2 Exame Físico.....	49
4.3 SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA 3.....	50
4.3.1 Análise Sanguínea.....	51
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	52
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	53
5 RESULTADOS	54
6 DISCUSSÃO	61
7 CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	78
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	79
ANEXO B – SETOR DE TRIAGEM E ATENDIMENTO DE URGÊNCIA.....	80
ANEXO C – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA DOR.....	81
ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	82

1 INTRODUÇÃO

O consumo escasso ou não-balanceado de certos nutrientes pode exacerbar a dor e a inflamação. Por isso, pesquisas sugeriram alternativas mais naturais e seguras para o tratamento dos sinais e sintomas associados a estas condições. Muitas áreas de pesquisa citaram a suplementação da dieta com ácidos graxos essenciais, pois a regulação da síntese de eicosanóides (mediadores inflamatórios) é um mecanismo clássico para o controle da inflamação (PERCIVAL, 1999).

A dieta de nossos ancestrais era pouco calórica, “cheia” de fibras, rica em frutas, vegetais, carne magra e peixe; portanto, possuía pouca quantidade de gorduras no geral e de gorduras saturadas. Continha quantidades balanceadas de ômega 6 (n-6)/ômega 3 (n-3), ácidos graxos essenciais. Porém, esta proporção está muito alterada, variando de população para população, chegando até mesmo a uma razão de 25/1. Isto demonstra uma deficiência na ingestão de n-3 comparada à dieta que os humanos estavam envolvidos no passado (SIMOUPoulos, 2000).

A alimentação ocidental favorece a ingestão de grande quantidade de n-6 em relação ao n-3, e isto pode ser causa primária de várias doenças que acometem a população (EL-BADRY; GRAF; CLAVIEN, 2007; SANGIOVANNI; CHEW, 2008). Mais recentemente, tem sido recomendado um consumo maior de n-3. A ingestão de peixes, sua principal fonte, é baixa. Aliado a isto, a agricultura moderna promoveu, nos últimos anos, redução do teor de n-3 em vários alimentos como ovos e carnes (ANDRADE; RIBEIRO; CARMO, 2006; SIMOUPoulos, 2002).

A função dos óleos e gorduras na nutrição humana tem sido intensamente pesquisada e discutida nas últimas décadas. Como resultado, vem sendo enfatizada a importância da ingestão de ácidos graxos n-3, a redução de ácidos graxos saturados e mais recentemente, o controle da ingestão de ácidos graxos *trans* (formados durante o processo de hidrogenação no qual óleos vegetais são convertidos em margarinas e gorduras vegetais) (MARTIN; MATCHUSHITA; SOUZA, 2004; SIMOUPoulos, 2000).

Os ácidos graxos são importantes componentes de praticamente todas as membranas celulares. Além disto, influenciam o metabolismo de eicosanóides,

expressão genética e comunicação intercelular. Pode-se dizer que a dieta ingerida influencia a composição dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) da membrana celular. Por isso, quantidades apropriadas na dieta de n-6 e n-3 devem ser consideradas dentro das recomendações alimentares (LACERDA et al. 2005; SIMOUPoulos, 2000).

O n-6 possui predominantemente ácido linoléico que é metabolizado em ácido araquidônico (AA); já no n-3 temos o ácido α -linolênico (ALA), metabolizado em ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA). Existe competição dentre as enzimas de conversão do ácido linoléico e α -linolênico. Por isso, a ingestão de n-3 pode ser preventiva ou terapêutica quando introduzida em alimentos outros sem ser o peixe (SIMOUPoulos, 2000).

As pesquisas a respeito do metabolismo dos PUFA no geral são realizadas em modelos animais, culturas de células e em humanos. Os estudos observacionais deram embasamento para os ensaios clínicos controlados. As duas classes de PUFA citadas são metabólica e funcionalmente distintas e apresentam funções fisiológicas opostas. O equilíbrio das mesmas é importante na homeostasia e desenvolvimento normal (SIMOUPoulos, 2000).

A proporção devida entre esses ácidos, n-3 e n-6, na dieta, é essencial para manter um bom metabolismo celular e influencia vários processos biológicos (EL-BADRY; GRAF; CLAVIEN, 2007; LAURETANI et al., 2007); pode reduzir o risco de doenças como hipertensão e problemas cardíacos (BUCKLEY et al., 2008; COVINGTON, 2004; DIN; NEWBY; FLAPAN, 2004; HARRIS, 2008; PERCIVAL, 1997; SIMOUPoulos, 2000); influencia outras doenças crônicas, como artrite reumatóide; melhora a saúde mental (SIMOUPoulos, 2000); além do fato deste equilíbrio em uma proporção 3:1 ser eficaz para controle da dor e inflamação (LACERDA et al., 2005).

A Mialgia crônica centralmente mediada (MCCM) é uma desordem muscular crônica caracterizada por uma inflamação neurogênica e responde ao tratamento com o uso de antiinflamatórios (OKESON, 2006).

Neste sentido, o presente estudo teve o propósito de avaliar a influência de um melhor equilíbrio na relação entre n-3 e n-6 no controle da dor em mialgia crônica centralmente mediada (miosite crônica).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MIALGIA CRÔNICA CENTRALMENTE MEDIADA

As afecções dolorosas faciais de origem músculo-esquelética do aparelho mastigatório são agrupadas sob a denominação de Desordens Temporomandibulares (DTM). As anormalidades musculares são apontadas como uma das principais causas de dor crônica e de dor não-dentária na região orofacial (OKESON, 2000; SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2001; ZARB, 2000).

O tratamento das DTM pode ser realizado por meio de terapias oclusal, farmacológica, fisioterapêutica e psicológica. Hábitos parafuncionais, estresse e hiperatividade muscular parecem estar envolvidos em sua causa. Almeida, Mello e Irikura (2003) realizaram um estudo com o objetivo de comparar a eficácia da terapia oclusal, por placa estabilizadora e a farmacológica, por meio do uso de antiinflamatório, bem como a interação destas duas condutas na remissão de cefaléias associadas às DTM. Foram utilizados 24 pacientes selecionados no Setor de Urgência do Serviço ATM da UFJF, por meio de questionário e exame clínico, separados em três grupos: Grupo "A": constituído por pacientes que usaram placa estabilizadora; Grupo "B": composto por pacientes que usaram VIOXX[®] (Rofecoxib), por 20 dias com dose diária de 50 mg; Grupo "C": composto por pacientes que fizeram uso das duas formas terapêuticas, sob as mesmas condições dos grupos precedentes. Os pacientes fizeram uso da placa durante 45 dias e foram avaliados 30 dias após término da terapêutica empregada. A análise estatística dos resultados permitiu verificar que o uso de placa estabilizadora, associada ou não à medicação antiinflamatória, exibiu melhor comportamento que o uso isolado de Rofecoxib.

Uetanabara, Mazzeto e Hotta (2001) avaliaram em 60 pacientes a ocorrência dos sinais e sintomas de DTM, e verificaram sensibilidade ou sintomatologia dolorosa muscular. Os dados pessoais dos pacientes e a queixa principal foram obtidos por meio de entrevista realizada por alunos de graduação em odontologia. Os pacientes foram avaliados pela palpação bilateral dos seguintes músculos ou regiões: masseter, pterigoideo medial, temporal anterior, temporal

médio, temporal posterior, músculo posterior do pescoço, esternocleidomastoideo, supra-hióideo e infra-hióideo, e pterigoideo lateral. Na faixa etária de 21 a 31 anos, 31,66% dos pacientes apresentavam DTM. Em relação à incidência de dor e sensibilidade à palpação muscular, o músculo pterigoideo lateral foi o mais afetado, com sensibilidade muscular encontrada em 88,66% dos pacientes, seguido pelo músculo pterigoideo medial e pelo músculo masseter. O sexo feminino apresentou maior frequência de DTM, numa proporção de 4/1 em relação ao sexo masculino.

A dor muscular, que varia desde uma leve sensibilidade até um extremo desconforto, recebe o nome de mialgia. Os sintomas estão geralmente associados com uma sensação de fadiga e tensão muscular. A origem exata deste tipo de dor muscular não está definida. A literatura sugere que está relacionada ao acúmulo de subprodutos metabólicos nos tecidos musculares e deficiência de nutrientes devido a uma vasoconstrição. Dentro da área isquêmica do músculo, certas substâncias algógenas (bradicininas, prostaglandinas) são liberadas, causando dor muscular (OKESON, 2000).

As disfunções musculares mastigatórias são classificadas em agudas, que ocorrem e se recuperam num período relativamente curto, e crônicas, onde há sintomas persistentes por um período prolongado (MACIEL, 2003; OKESON, 2000). Para Maciel (2003), a dor crônica está associada a doenças que se desenvolvem lentamente; a condição duradoura (geralmente mais de três meses) e relativamente constante de dor torna-se um componente da rotina do paciente. Já para Vickers, Cousins e Woodhouse (1998), dor crônica é considerada como uma dor presente por mais de seis meses e a intensidade pode ser influenciada por fatores nociceptivos, ambientais e psicológicos.

Algumas desordens da musculatura mastigatória normalmente se apresentam como problemas relativamente agudos (co-contração protetora, sensibilidade muscular local e mioespasmo), uma vez diagnosticado e tratado, o músculo volta ao normal. Quando a sensibilidade muscular não se resolve, mudanças nos tecidos musculares podem se desenvolver, resultando em dor prolongada. Esta dor constante pode afetar o Sistema Nervoso Central (SNC), levando a certas respostas musculares, como um quadro de dor miofascial. Outra desordem muscular influenciada pelo SNC é referida como MCCM, freqüentemente difícil de eliminar e com estratégias de tratamento diferentes das que se emprega para os distúrbios miálgicos agudos (OKESON, 2006).

A efetividade do tratamento em casos de dor crônica é menor se comparada a situações agudas, pois há presença de fatores perpetuantes e dor muscular cíclica que necessitam ser identificados; a área freqüentemente envolvida nessa condição parece ser mais ampla (OKESON, 2006). A dor orofacial crônica pode envolver mecanismos neurais, componentes vasculares e musculoesqueléticos (VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998). Além disto, a dor crônica pode estar associada a um prejuízo comportamental e psicossocial (MACIEL, 2003; VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998). A prevalência, severidade e o custo potencial da dor crônica (incluindo dor orofacial) na sociedade são imensos (VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998).

As desordens funcionais dos músculos mastigatórios são, provavelmente, a queixa mais comum de DTM dos pacientes que procuram tratamento no consultório odontológico. Com relação à dor, as desordens funcionais são secundárias apenas às odontalgias em termos de freqüência. Elas são geralmente agrupadas em uma categoria conhecida como desordens da musculatura mastigatória. Tal como em qualquer estado patológico, existem dois principais sintomas que podem ser observados: dor e disfunção (OKESON, 2000; OKESON, 2006).

A fisiopatologia da dor miofacial mastigatória não é totalmente compreendida. A dor muscular facial decorrente de afecções predominantemente dos músculos mastigatórios pode ser difusa ou referida, além de ter apresentação atípica, pois a complexa anatomia e a fisiologia do aparelho mastigatório contribuem para a variabilidade de sua expressão, incluindo seu caráter migratório. É habitualmente unilateral, podendo também se apresentar bilateralmente. Nem sempre se localiza na mesma região, o que dificulta a avaliação e a precisão diagnóstica, predispondo à iatrogenia (SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2001).

Para compreender melhor o relacionamento entre as diferentes dores das desordens musculares, Okeson (2000) propôs um modelo clínico de evolução da dor na musculatura mastigatória:

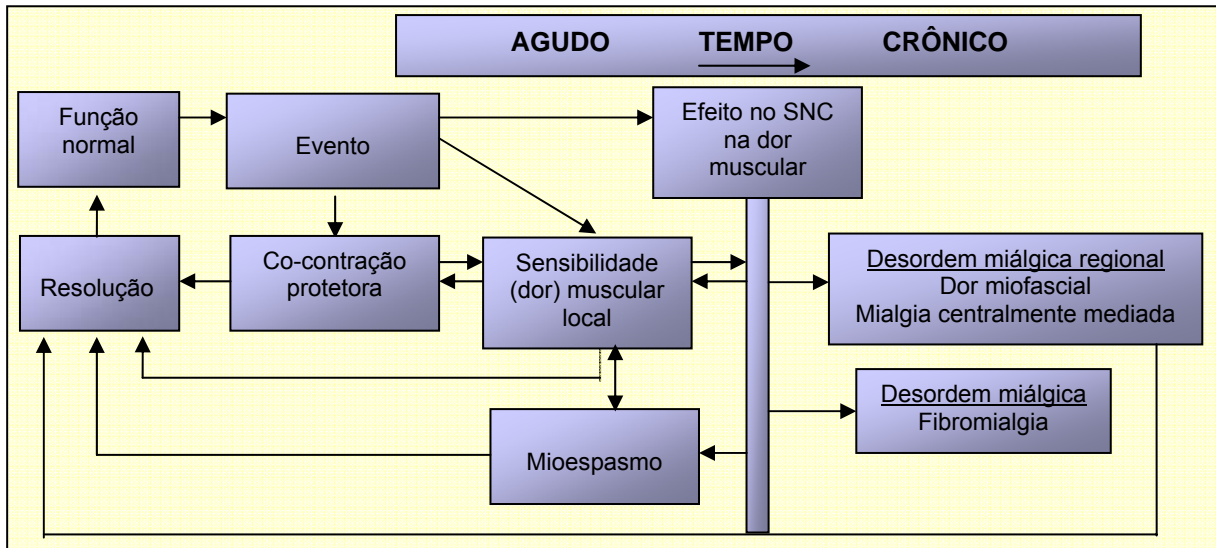


Figura 1 – Representação da relação entre várias disfunções dolorosas da musculatura mastigatória.

As dores somáticas originam-se de estruturas do organismo e podem ser divididas em dois grupos principais: superficial e profunda. As estruturas somáticas profundas são musculoesqueléticas ou estruturas viscerais. Nessas duas categorias estão algumas das dores mais comuns do sofrimento humano, principalmente as dores muscular e vascular. A dor muscular não-inflamatória é o tipo mais comum de dor somática (OKESON, 2006).

As desordens da musculatura mastigatória não são iguais clinicamente, e ser capaz de distingui-las é importante, porque o tratamento de cada uma tem sua particularidade. Os cinco tipos são co-contração protetora (espasmo muscular), dor muscular local (mialgia não inflamatória), dor miofascial (mialgia de pontos gatilho), mioespasmo (mialgia de contração tônica) e MCCM (miosite crônica). Uma sexta condição conhecida como fibromialgia também deve ser citada. As três primeiras condições (co-contração protetora, dor muscular local, dor miofascial) são comumente encontradas no consultório odontológico, sendo as outras menos vistas (OKESON, 2000).

Ocasionalmente as dores musculares podem se originar da combinação de fatores periféricos e do SNC. Isso pode induzir contração de todo o músculo, chamada de mioespasmo. Quando a dor muscular torna-se prolongada, a miosite pode ser a apresentação clínica que predomina. A inflamação muscular verdadeira, entretanto, é rara, a menos que esteja associada ao trauma ou outra lesão, sendo a dor muscular originária do SNC. Esta condição é denominada de MCCM e é

dependente da inflamação neurogênica produzida antidromicamente (condição onde o estímulo nervoso desloca-se no sentido contrário ao normal) pelos mecanismos centrais (OKESON, 2006).

A MCCM é um distúrbio muscular crônico contínuo originário predominantemente de efeitos do SNC, que são sentidos periféricamente nos tecidos musculares (OKESON, 2006; ZARB, 2000). Esta condição, entretanto, não é caracterizada por sinais clínicos clássicos associados com inflamação (hiperemia, edema). Porém, este distúrbio clínico apresenta características próximas a outras disfunções inflamatórias, e responde ao tratamento com o uso de antiinflamatórios (OKESON, 2006).

Esta patologia em um músculo elevador da mandíbula (temporal, masseter e pterigóideo medial) é acentuada durante movimentos de abertura devido ao estiramento dos músculos, e durante a mastigação e oclusão dos dentes, devido à contração do músculo dolorido. Portanto, para manter o conforto do paciente, é preciso restringir os movimentos dentro de uma amplitude que não cause o aumento do nível de dor. Esta disfunção (diminuição da amplitude dos movimentos mandibulares) é um sintoma clínico associado com as desordens da musculatura mastigatória (OKESON, 2000). Os efeitos da dor sobre os movimentos parecem ser devidos às alterações funcionais nas conexões dos reflexos centrais (LUND; SESSLE, 2000).

Muitas vezes, o diagnóstico da dor miofascial, mialgia mastigatória e outras síndromes musculares é feito pela rejeição de outras patologias definitivas, isto é, diagnóstico por exclusão. Sem provas radiográficas ou clínicas de patologias de tecidos duros e moles, ou provas laboratoriais de doenças sistêmicas, o clínico deve fazer um diagnóstico baseado na história e no exame físico (FRICTON; DUBNER, 2003).

Os nociceptores sinalizam a dor, mas também têm um papel essencial no processo da inflamação. A estimulação antidrômica dos nervos sensoriais causa vasodilatação e inflamação nas áreas que inervam. Esta resposta, chamada inflamação neurogênica, não é apenas um artefato experimental, porque os ramos periféricos dos nervos sensoriais são intimamente envolvidos na resposta local à lesão. Quando as terminações nervosas do local da lesão são despolarizadas, potenciais de ação são gerados nas fibras aferentes. Além de fazerem um trajeto central, na direção do SNC, onde provavelmente contribuem com a sensação de

dor, os potenciais de ação são também conduzidos de volta, ao longo dos ramos colaterais, na direção da periferia. A liberação de neuropeptídeos (como a substância P, a neurocinina A, a somatostatina, o peptídeo da calcitonina associada ao gene e ao peptídeo intestinal vasoativo), das terminações nervosas das fibras finas aferentes é o evento essencial da inflamação neurogênica. A substância P, particularmente, é considerada uma importante transmissora ou moduladora dos trajetos nociceptivos, porque excita a medula espinhal e os neurônios nociceptivos trigeminais. Na periferia, a substância P tem muitas ações: causa vasodilatação, aumenta a permeabilidade vascular, ativa os linfócitos, inicia a pavimentação dos linfócitos e a liberação de histamina e hidroxitriptamina 5 dos mastócitos. É provavelmente por meio dos mecanismos citados previamente, que a tensão que aumenta a atividade simpática, exacerba os sinais e sintomas da artrite e das DTM (LUND; SESSLE, 2000).

A inflamação neurogênica dos tecidos musculares e a sensibilização central crônica que a produz, freqüentemente demandam algum tempo até se resolverem. Quando o diagnóstico de MCCM é estabelecido, o paciente deve ser informado sobre os resultados esperados e o tempo de tratamento, pois a redução dos sintomas é inicialmente lenta (OKESON, 2006).

A sensibilização das terminações nervosas nociceptivas é um importante mecanismo de defesa que protege o tecido de danos repetidos, oferecendo um “lembrete” para cessar o movimento ou o contato quando o tecido for acidentalmente perturbado. No entanto, outras características da dor profunda, como uma difícil localização e o fato de ser referida, têm mais a ver com alterações centrais do que periféricas (LUND, SESSLE, 2000).

A causa mais comum de uma MCCM é a sensibilidade muscular prolongada. Isto quer dizer que, quanto mais longa for a queixa do paciente de uma dor miogênica, maior será a probabilidade de desenvolvimento deste distúrbio muscular. Os músculos são muito sensíveis à palpação e a disfunção estrutural é comum. Outra característica clínica comum é a duração prolongada dos sintomas (OKESON, 2006). Dependendo da situação, uma infecção bacteriana ou viral pode espalhar para o músculo, produzindo uma verdadeira miosite infecciosa. Esta condição não é comum, mas quando presente deve ser identificada e adequadamente tratada (OKESON, 2000).

Em uma MCCM, como já foi dito, pode ser utilizada medicação antiinflamatória no regime de tratamento ou empregado tratamento fisioterápico com bastante cautela, já que qualquer manipulação pode aumentar a dor (OKESON, 2006).

2.2 MENSURAÇÃO DA DOR

O termo “dor” é definido como uma “experiência” sensorial e emocional desagradável associada com dano atual ou potencial ao tecido. Vários fatores podem contribuir para a dor orofacial, em particular o complexo anatômico da região da cabeça e pescoço, envolvendo a distribuição de nervos sensoriais, musculatura local (músculos da mastigação, músculos da expressão facial, músculos do pescoço), disfunção das glândulas salivares e os mecanismos intrínsecos e inervação da articulação temporomandibular (ATM). A dor fisiológica é um sistema altamente complexo envolvendo eventos bioquímicos e neurofisiológicos interrelacionados. Adicionado à dificuldade do diagnóstico, uma condição dolorosa é o potencial de desenvolvimento da dor neuropática na cavidade oral, com hiperalgesia, alodinia e possíveis contribuições do Sistema Nervoso Simpático associadas (VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998).

A sensação de dor não é uma entidade unitária. Como outras sensações (paladar ou temperatura), a dor pode ser descrita pela dimensão da intensidade e de desagrado, desconforto ou angústia (FRICTON; DUBNER, 2003). A descrição da dor e o relato da intensidade da dor pelos pacientes podem promover informações valiosas para o diagnóstico (VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998).

A escala dos descritores verbais possui confiabilidade e validade determinadas. Eles podem ser usados como substitutos semânticos para a dor atual, permitindo o uso de métodos nos quais os pacientes comparam sua dor com critérios múltiplos, aumentando potencialmente a confiabilidade dos relatos subjetivos de dor (FRICTON; DUBNER, 2003).

Rizzatti-Barbosa e colaboradores (2000) realizaram um estudo de caso clínico no qual foi proposto o tratamento por abordagem interdisciplinar utilizado no Núcleo de Estudos da Dor da UNICAMP, a um paciente portador de DTM. A

efetividade do tratamento foi acompanhada por meio da avaliação diária de dor e desagradabilidade por meio de uma escala visual analógica (EVA), com acompanhamento de 251 dias após o tratamento. Desta forma, concluíram que as escalas visuais analógicas são eficientes em oferecer uma contribuição prática na avaliação multidimensional da dor crônica e ao grau de desagradabilidade que esta cause no paciente, pois permitem evidenciar aspectos subjetivos da dor crônica e associá-los à evolução do tratamento.

Outros estudos fizeram uso dessa escala para avaliar a dor dos pacientes, como no estudo de Conti (1997), que objetivou avaliar a eficácia da terapia com laser de baixa potência em pacientes com DTM. Foi utilizada uma amostra de 20 pacientes com queixa de dor muscular e/ou articular, e para avaliação da efetividade do tratamento com relação à dor foi utilizada uma EVA, a qual demonstrou ser satisfatória para análise desejada.

A EVA acessa a intensidade da dor e tem mostrado confiabilidade, validade e versatilidade entre as variações existentes. Vickers, Cousins e Woodhouse (1998) desenvolveram um estudo onde foram pesquisados 120 pacientes com dor orofacial crônica. A dor foi mensurada usando a EVA e um questionário denominado de questionário de dor de MacGill. Os resultados deste estudo demonstraram que 65% dos pacientes foram diagnosticados com mais de uma região de dor e que tanto o questionário e a EVA são instrumentos relativamente simples que fornecem informações valiosas para o acesso e condução da aflição do paciente. Porém, ambos são limitados.

A palpação muscular é a técnica clínica mais amplamente empregada para avaliar a dor muscular (FRICTON; DUBNER, 2003; GOMES et al., 2008). Muitas variações na técnica têm sido relatadas. Pode-se pedir aos pacientes para diferenciar entre “pressão” e “dor”, indicar a dor associada com a palpação por meio da marcação de uma EVA, ou classificar sua dor por uma escala ordinária. Entretanto, os diversos métodos de Palpação Manual (PM) têm problemas óbvios: são subjetivos e difíceis de quantificar ou padronizar (FRICTON; DUBNER, 2003).

Muitas evidências indicaram que a avaliação da sensibilidade à dor do músculo pode ser melhorada se em vez de usar o(s) dedo(s), o examinador utiliza um instrumento que aplica pressão sobre uma área específica, com um índice uniforme constante (algômetro de pressão). Nesse método, no momento em que a pressão aplicada pelo aparelho gera sensação dolorosa, o paciente informa ao

profissional. Além de se obter o limiar de dor à pressão, ele produziu medidas confiáveis e válidas deste limiar tanto em pacientes com várias síndromes de dor musculoesqueléticas quanto em indivíduos assintomáticos (FRICTON; DUBNER, 2003).

Gomes e colaboradores (2008) compararam a confiabilidade interexaminador da PM e da Algometria de Pressão (AP) na ATM e nos músculos masseter e temporal; avaliaram as diferenças de sensibilidade das duas técnicas em pacientes sintomáticos e assintomáticos; avaliaram a validade dos dois testes por meio da sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo. Os indivíduos com idade entre 20 a 50 anos foram distribuídos em Grupo Experimental com 40 pacientes portadores de DTM e Grupo Controle com 40 indivíduos assintomáticos. Os resultados demonstraram diferença estatisticamente significativa, com maiores valores de sensibilidade a PM e AP para os pacientes com DTM em todos os pontos de avaliação muscular. Demonstraram valores aceitáveis de especificidade, porém a sensibilidade apresentou baixos valores para a maior parte dos pontos avaliados. Os testes isolados apresentaram validade na identificação dos sujeitos do Grupo Controle, porém foram ineficientes no diagnóstico dos pacientes com DTM.

O mais importante é que, a dor é conceitual e definida somente por meio de relato verbal. Portanto, a dor só pode ser verdadeiramente medida pela descrição verbal humana da experiência subjetiva. Todas as outras medidas em humanos ou animais são apenas inferências dessa experiência. O relato verbal ainda é o padrão da mensuração da dor, e medidas não-verbais são validadas pela comparação com esse padrão (FRICTON; DUBNER, 2003).

2.3 ÁCIDOS GRAXOS

Como carboidratos complexos, cada ácido graxo compõe-se de uma cadeia de 2 a 22 radicais CH_2 . A parte oleosa do ácido graxo consiste nessa cadeia com um grupo metil (CH_3). Como o nome sugere, a porção oleosa de um ácido graxo é solúvel em gordura e insolúvel em água. Na outra extremidade, há um grupo ácido carboxílico solúvel em água – insolúvel em gordura ($-\text{COOH}$) -, pelo qual ele se liga ao “tronco” de glicerol da molécula. Esses ácidos graxos são muito

pequenos: uma única gota de óleo contém bilhões deles. Pequenas diferenças na estrutura de ácidos graxos distinguem vários tipos de gordura. Embora as diferenças estruturais sejam sutis, resultam em diferenças dramáticas nas interações bioquímicas, nas quais o ácido graxo pode participar com graves implicações para a saúde (KURZWEIL; GROSSMAN, 2006).

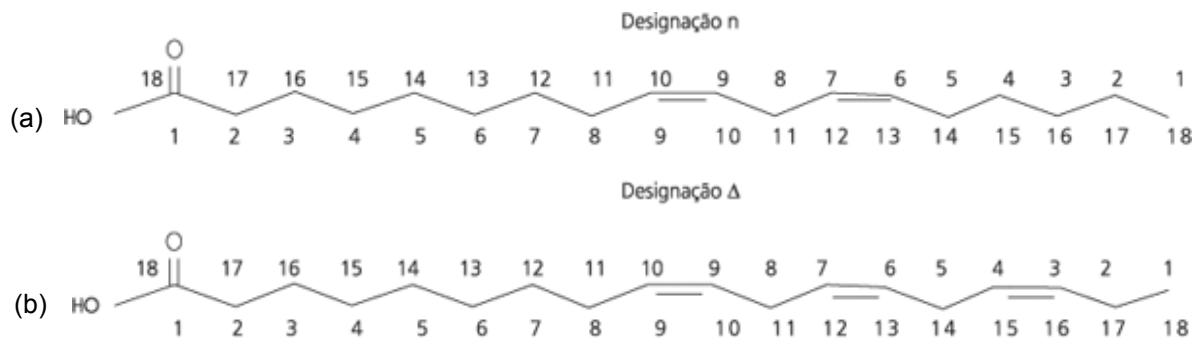


Figura 2 – Representação das estruturas dos ácidos linoléico (a) e α -linolênico (b).
Fonte: Martin et al. (2006).

As gorduras insaturadas, líquidas à temperatura ambiente (ou corporal), distinguem-se pela posição da primeira ligação dupla de carbono. O sistema de numeração ômega refere-se à localização da primeira ligação dupla, a partir da extremidade CH_3 do ácido graxo. Portanto, a primeira ligação dupla de carbono nos ácidos graxos n-3 está no terceiro átomo de carbono a partir da extremidade CH_3 . Ambas as famílias, n-3 e n-6, são compostas por PUFA, pois possuem várias duplas ligações (FRIEDMAN; MOE, 2006; KURZWEIL; GROSSMAN, 2006).

N-3 e n-6 são ácidos graxos essenciais porque não são sintetizados pelo organismo e devem ser obtidos por meio da dieta. São chamados de ácidos α -linolênico e ácido linoléico, respectivamente (COVINGTON, 2004; DIN; NEWBY; FLAPAN, 2001; FRIEDMAN; MOE, 2006; KURZWEIL; GROSSMAN, 2006; LOGAN, 2004; MAZUR, 2007).

Há um século, duas famílias de gorduras insaturadas – n-6, encontradas, sobretudo, em óleos vegetais, e n-3, encontradas em peixes, nozes e sementes de linhaça – mantinham relativo equilíbrio, o qual praticamente já não existe. Como os processos inflamatórios têm papel importante na doença degenerativa, esse desequilíbrio em longo prazo representa uma contribuição importante para a doença crônica (KURZWEIL; GROSSMAN, 2006; SIMOPOULOS, 2002).

Há 150 anos o consumo destes ácidos graxos vem sendo diminuído nas dietas ocidentais devido ao agronegócio e processamento de alimentos. A necessidade de retorno do n-3 dentro da suplementação alimentar tem sido reconhecida pelas indústrias, e estas têm enriquecido vários produtos com este ácido graxo. Existe uma necessidade de retorno para uma relação mais fisiológica de n-6/n-3 em torno de 1-4/1 ao invés de 16-20/1 obtidos nas dietas ocidentais (SIMOPOULOS, 2002).

Kurzweil e Grossman (2006) relataram uma dieta moderna que enfatiza gorduras n-6 na proporção 25:1. Para que se consiga o equilíbrio ideal entre n-3 e n-6, é necessário uma diminuição do uso de óleos vegetais ricos em n-6, substituindo-os por óleos ricos em n-3, como óleo de canola. Outra mudança na alimentação seria o aumento da ingestão de peixes (duas a três vezes por semana) ou suplementação de n-3 por meio de cápsulas de óleo de peixe (SIMOPOULOS, 2002). Em casos onde os pacientes apresentam dificuldade para alterar o tipo de alimentação, o uso de cápsulas de n-3 é uma boa opção para suplementar a dieta (DIN; NEWBY; FLAPAN, 2004). Este tipo de suplementação é uma opção de baixo custo e bem tolerada pelos pacientes, sendo raras as ocorrências de efeitos adversos, somente em doses muito elevadas (BEMRAH et al., 2008; CALDER, 2002; LOGAN, 2004;). Peixes contêm muitas moléculas de n-3 e são importantes na pesquisa desses nutrientes. Porém, potencialmente, muitos peixes podem ser suficientemente contaminados com poluentes ambientais, tirando parcial ou completamente seus benefícios (BEMRAH et al., 2008; MAZUR, 2007).

Os ácidos graxos n-6 são encontrados em grandes concentrações nas carnes vermelhas e em óleos vegetais, como óleo de milho, girassol e soja. Comidas processadas, assim como frituras, freqüentemente contêm grande quantidade de n-6. Comidas ricas em n-3 incluem: óleo de canola, nozes, óleo de linhaça, peixes (como atum, cavala, salmão, sardinha, truta), frutos do mar, algas (BEMRAH et al., 2008; COVINGTON, 2004; FETT et al., 2001; KURZWEIL; GROSSMAN, 2006; LAURETANI et al., 2007; LOGAN, 2004; MAZUR, 2007).

2.3.1 Ácidos Graxos Ômega 3

Os efeitos hipolipidêmicos, antitrombóticos e antiinflamatórios dos n-3 têm sido extensivamente estudados em diversos modelos de obesidade ou mesmo de doenças crônicas não transmissíveis (ANDRADE; RIBEIRO; CARMO, 2006; COVINGTON, 2004).

PUFA n-3 agem como antagonistas do ácido araquidônico (CALDER, 2006; CALDER; GRIMBLE, 2002), e podem afetar componentes tanto da imunidade natural quanto da adquirida, incluindo a produção de citocinas (chaves da inflamação), modulando as quantias e tipos de eicosanóides produzidos (CALDER; GRIMBLE, 2002; COVINGTON, 2004; SIMOPOULOS, 2002).

Estes ácidos graxos diminuem a produção de citocinas inflamatórias clássicas (fatores de necrose tumoral - TNF, interleucinas - IL 1 e 6), e a expressão e adesão de moléculas envolvidas nas interações inflamatórias entre leucócitos e células endoteliais. Outros efeitos podem ocorrer por meio de mecanismos eicosanóide-independentes incluindo a modulação da sinalização intracelular e ativação de fatores de transcrição e de expressão genética (CALDER, 2006; SIMOPOULOS, 2002). EPA e DHA reduzem prostaglandinas E_2 , diminuem tromboxanos A_2 (potente vasoconstritor e agregador plaquetário), diminuem leucotrienos B_4 (indutor da inflamação e potente indutor da quimiotaxia leucocitária), aumentam tromboxanos A_3 (potencial baixo de agregação plaquetária e vasoconstritor) e aumentam as prostaglandinas 12 (inibidores de agregação plaquetária) (SIMOPOULOS, 2000).

Ao contrário do n-3, o ácido araquidônico contribui para a formação de trombos e ateromas, para o desenvolvimento de desordens inflamatórias e alérgicas, particularmente em pessoas susceptíveis. Pro-trombótico e pró-inflamatório, aumenta a viscosidade sangüínea, vasoconstrição e diminui o tempo de sangramento (COVINGTON, 2004; SIMOPOULOS, 2000).

O n-3 pode ser usado como terapia para inflamação aguda ou crônica, e para desordens que envolvem a ativação inapropriada da resposta imune, as doenças auto-imunes (CALDER, 1998, 2006; CALDER; GRIMBLE, 2002; FRIEDMAN; MOE, 2006; SIMOPOULOS, 2002).

Entre os ácidos graxos, o n-3 é o que possui a maior atividade imunomoduladora; e entre os PUFA n-3, os derivados de óleo de peixe (EPA e DHA) são biologicamente mais potentes que o ácido α -linolênico (CALDER; GRIMBLE, 2002; SIMOPOULOS, 2002).

Foi estabelecido pelo *Food and Nutrition Board* (FNB), por meio das *Dietary Reference Intakes* (DRI), que o nível de ingestão adequada de n-3 seria de 1,6 g/dia no sexo masculino e 1,1 g/dia no feminino; a dose de n-6 seria 17 g/dia para o sexo masculino e 12 g/dia no feminino. Estas dosagens foram citadas considerando a faixa etária de 19 a 50 anos. Já a *World Health Organization* (WHO) recomendou 0,3 a 0,5 g/dia de EPA + DHA e 0,8 a 1,1 g/dia do ALA.

As gorduras n-3 incluem o ALA, o EPA e o DHA. Sua utilização pode ser indicada para vários fins. O ALA é responsável por melhorar a oxigenação dos tecidos, melhorar a oxidação dos alimentos nas mitocôndrias, agilizar a recuperação muscular durante o exercício, agilizar a cicatrização, melhorar a sensação de tranquilidade, reduzir a inflamação, reduzir a agregação de plaquetas, reduzir a pressão arterial. O EPA e o DHA, derivados do ácido α -linolênico, são dois nutrientes fundamentais. Quando consumidos em quantidades corretas ajudam a reduzir os níveis de triglicérides em até 65%, e de colesterol em até 25%; auxiliar a dispersão de outras gorduras, combatendo os efeitos nocivos da gordura saturada e de ácidos graxos *trans*; reduzir a agregação plaquetária, que contribui para aterosclerose e ataques cardíacos; reduzir níveis de fibrinogênio, fator de risco para a aterosclerose; aumentar a produção de prostaglandina série 3, as quais reduzem a pressão arterial; e inibir o desenvolvimento e metástase de células cancerígenas (FAROOQUI et al., 2007; FETT et al., 2001; KURZWEIL;GROSSMAN, 2006).

Estudos com macacos e recém-nascidos indicaram que o DHA é essencial para o desenvolvimento funcional normal da retina e do cérebro, principalmente em crianças prematuras (SIMOPOULOS, 2000). Corroborando com este achado, em estudo de revisão de literatura realizado por Cheatham, Colombo e Carlson (2006) relataram haver aumento da acuidade visual em crianças prematuras após a suplementação pós-natal com DHA. Sangiovanni e Chew (2008), também citaram em sua revisão de literatura o papel de proteção e ações terapêuticas do n-3 na retina.

Jorge e colaboradores (1997) estudaram o efeito dos ácidos graxos n-3 sobre o relaxamento-dependente do endotélio, o colesterol plasmático (low density

lipoprotein - LDL, very low density lipoprotein - VLDL, high density lipoprotein - HDL), triglicérides e a peroxidação lipídica das partículas de LDL-nativas, oxidadas e da parede arterial. Estas substâncias foram medidas por meio de kits enzimáticos específicos para cada. Foram utilizados coelhos da raça Nova Zelândia que foram submetidos à dieta enriquecida com colesterol (0,5%) e gordura de côco (2%), por 30 dias, e separados em dois grupos: hipercolesterolemia (H) e n-3. Foram administrados 300 mg/kg/dia (EPA = 180 mg e DHA = 120 mg), durante 15 dias. Foi verificado um aumento do colesterol plasmático e das VLDL, sem interferência nos níveis de LDL e HDL, no n-3. Houve ainda uma redução significativa dos triglicérides. O relaxamento-dependente do endotélio foi significativamente menor no n-3.

Estudos epidemiológicos suportaram uma conexão entre dieta rica no consumo de peixes e frutos do mar e queda da prevalência de depressão e outros distúrbios como transtorno bipolar, desvio de personalidade e esquizofrenia (LOGAN, 2004; ROSS; SEGUIN; SIESWERDA, 2008). Ross, Seguin e Sieswerda (2008) relataram que não há nada conclusivo sobre a aplicação do n-3 em doenças mentais, porém as evidências encontradas são fortes o suficiente para justificar novos estudos, principalmente para casos de ansiedade e desvios de comportamento. Logan (2004) citou um estudo onde foi avaliada a dieta e tentou-se correlacionar com proteção contra depressão pós-parto, transtorno bipolar e transtorno afetivo temporário. Porém, há um número de fatores culturais, econômicos e sociais que podem confundir os resultados. Em um estudo duplo cego, alta dose de óleo de peixe (9,6 g/dia) foi adicionada ao arsenal terapêutico de 28 pacientes com Distúrbio Depressivo. Neste estudo os pacientes que receberam as cápsulas de n-3 óleo de peixe, tiveram um decréscimo significativo dos sintomas depressivos, de acordo com um questionário aplicado específico para identificar este transtorno (*Hamilton Rating Scale for Depression*), comparados ao grupo placebo. Dessa forma, o óleo de peixe, nesta dose alta, foi efetivo e bem tolerado, sem causar efeitos adversos.

O ALA foi associado com baixo risco de infarto do miocárdio e doenças cardíacas isquêmicas fatais tanto em mulheres como em homens, por vários pesquisadores (COVINGTON, 2004; KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2002). Foi levantada também a hipótese de diminuição da incidência de derrame cerebral. Porém, os mecanismos envolvidos na promoção de uma melhor saúde

cardiovascular não estão bem definidos (KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2002).

Din, Newby e Flapan (2004) revisaram sobre o papel exercido pelos óleos de peixe nas doenças cardiovasculares, seus possíveis mecanismos de ação, o potencial de desenvolvimento futuro de estratégias de pesquisa. Os autores demonstraram uma associação inversa entre o consumo de peixe e o risco de doenças cardiovasculares. Além disso, tanto o consumo de peixe como as altas concentrações sangüíneas de n-3 são associadas com a redução dos riscos de morte súbita e que a ingestão elevada de ácidos graxos *trans* contribuiu para a elevação do risco de doenças cardiovasculares (AARSETOY et al., 2008; FAROOQUI et al., 2007; MARTIN; MATCHUSHITA; SOUZA, 2004; VON SCHACKY; HARRIS, 2007). Sociedades cardíacas recomendaram a ingestão de 1 g/dia de ácidos graxos n-3 (EPA e DHA) para prevenir doença cardiovascular (BUCKLEY et al., 2008; GALAN et al., 2008; VON SCHACKY; HARRIS, 2007; WALSER; STEBBINS, 2008).

Svensson e colaboradores (2006) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego com 206 pacientes recrutados em 11 centros de hemodiálise e em tratamento no mínimo por seis meses. Foram avaliadas condições de doenças cardiovasculares no início do estudo. Pacientes faziam uso de duas cápsulas de 1,7 g de n-3 ao dia e foram acompanhados por dois anos. Foram obtidas quatro amostras de sangue no período de avaliação (0, 3, 12 e 24 meses). As amostras sangüíneas foram armazenadas a -80°C em tubos com N₂ para prevenir oxidação até a análise, que foi realizada por exame de cromatografia gasosa. Foi observada redução significativa de infarto do miocárdio, o que pode ser explicado pelo poder antitrombótico, antiinflamatório ou efeito antioxidante do n-3.

Testou-se a hipótese de a redução no n-3 sangüíneo e/ou o aumento dos ácidos graxos *trans* estarem associados com o risco de uma síndrome coronária aguda (ACS), pois altos níveis de n-3 têm sido associados com uma diminuição do risco de morte cardíaca súbita. Para isto foi verificada a composição dos ácidos graxos no sangue de 94 indivíduos com ACS, média de 47 anos, por meio de cromatografia gasosa capilar após extração e conversão dos ácidos graxos em ésteres metílicos. Concluíram que baixos níveis sanguíneos de n-3 (EPA+DHA) podem influenciar o aumento do risco da ACS (HARRIS et al., 2007).

Como estudos em animais vêm demonstrando o efeito antiarrítmico dos ácidos graxos n-3, Aarsetoy e colaboradores (2008) fizeram uma pesquisa para demonstrar que o mesmo mecanismo pode ocorrer em humanos, pois observaram uma redução do risco de morte cardíaca súbita associada com a ingestão de peixe. Mediram, por meio de cromatografia gasosa, os níveis de EPA e DHA em 460 pacientes hospitalizados (Hospital Universitário de Stavanger) com síndrome coronária aguda e verificaram que elevados índices sanguíneos de n-3 estiveram associados com 48% de redução do risco de fibrilação ventricular durante a fase isquêmica aguda de infarto do miocárdio.

Walser e Stebbins (2008) desenvolveram um estudo onde verificaram os efeitos benéficos do n-3 na função cardiovascular. Utilizaram em seu Grupo Experimental, que recebeu uma dieta contendo 2 g/dia de DHA e 3 g/dia de EPA, 12 pacientes (8 homens e 4 mulheres). No Grupo Controle, que recebeu placebo, havia seis pacientes do sexo masculino e três do sexo feminino. O estudo durou seis semanas e os participantes possuíam idade entre 20 e 51 anos. Cada grupo realizou 20 minutos de exercício na bicicleta (10 minutos de baixa intensidade e 10 minutos de intensidade média) antes de receber a dieta e depois de decorridas as seis semanas. Após cada uma das intensidades dos exercícios, foram medidos débito cardíaco, pressão arterial, resistência vascular sistêmica, frequência cardíaca. No Grupo Experimental a frequência cardíaca não se alterou, a pressão arterial reduziu, o débito cardíaco aumentou e amenizou a diminuição da resistência vascular sistêmica durante a carga moderada. No Grupo Controle não houve nenhum efeito. Concluíram que dieta rica em EPA e DHA pode aumentar oxigenação durante exercícios, o que pode ter implicações clínicas importantes para indivíduos portadores de doença cardiovascular e tolerância reduzida para exercícios físicos.

Middleton e colaboradores (2002) investigaram os possíveis benefícios da terapêutica com ácidos graxos na quiescência da colite ulcerativa para reduzir a frequência de recidiva da doença. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com tratamento de 12 meses de duração. Pacientes com recidivas de doença receberam medicação (ácido gama-linolólico, 1,6 g/dia; EPA, 270 mg; DHA 45 mg/dia) ou placebo (óleo de girassol 500 mg/dia). Sessenta e três pacientes, com idade de 18 a 70 anos, foram selecionados aleatoriamente: 31 receberam tratamento com ácidos graxos e 32 placebos. As análises foram realizadas por meio de exame histológico. As recidivas da doença foram similares

nos 12 meses (placebo 38%; ácidos graxos essenciais, 55%). Nesta pesquisa a suplementação da dieta com a combinação de ácidos graxos essenciais não prolongou o período de remissão da colite ulcerativa.

Calder (1998) citou que 20 semanas de suplementação com cápsulas de n-3 (2,4 g/dia) em mulheres saudáveis, de 51 a 68 anos, resultaram na diminuição da resposta mitogênica das células mononucleares do sangue periférico.

No entanto, Kew e colaboradores (2003), fizeram uma pesquisa com o objetivo de determinar os efeitos do enriquecimento da dieta com ALA ou EPA+DHA na imunidade responsável pela representação das funções-chaves dos neutrófilos, linfócitos e monócitos humanos. Foi realizado um estudo placebo controlado, duplo-cego, com 150 indivíduos (homens e mulheres), entre 25 e 72 anos, randomizado em uma das cinco intervenções: placebo (sem adição de n-3); 4,5 ou 9,5 g ALA/dia e 0,77 ou 1,7 g EPA + DHA/dia por seis meses. Foram coletadas amostras de sangue no início do experimento, depois de três e seis meses. Chegou-se a conclusão que uma ingestão de ALA menor ou igual a 9,5 g/dia ou EPA + DHA menor ou igual a 1,7 g/dia, não alterou a atividade funcional de neutrófilos, monócitos ou linfócitos, mas mudou a composição de ácidos graxos das células mononucleares.

Estudos sugeriram que tanto n-6 como n-3 possuem benefícios na função dos nervos periféricos. Alimentação de ratos com dieta rica em PUFA mostrou modificação da composição dos ácidos graxos das membranas dos nervos e aumento da velocidade de condução no nervo ciático (LAURETANI et al., 2007).

Em estudo realizado com 384 homens e 443 mulheres com idade variando entre 24 a 97 anos, foi verificada a hipótese de aceleração da “queda” da função de nervos periféricos de acordo com dosagens de n-3 e n-6 no sangue. Análise das dosagens destes ácidos graxos foi realizada por meio de exame de cromatografia gasosa. Observaram que baixos níveis de n-3 e n-6 estiveram associados ao declínio acelerado da função nervosa periférica com o envelhecimento. Para avaliar a condução nervosa, foram colocados eletrodos presos nos dedos, foi dada a estimulação nervosa e feito registro do impulso nervoso. As amostras de sangue foram coletadas com 12 horas de jejum e foram analisados PUFA do plasma sanguíneo. Os pesquisadores concluíram que dietas ricas em ácidos graxos previnem o desenvolvimento e o progresso clínico de deficiências de condução nervosa em animais diabéticos e na população geral, pois 60% da constituição cerebral é composta por lipídeos. Esta foi uma pesquisa de base onde

os efeitos observados foram moderados. Isto pode ter ocorrido em parte por causa dificuldade de quantificar os ácidos graxos na circulação, e por causa também do declínio da função dos nervos periféricos ser provavelmente, multifatorial (LAURETANI et al., 2007).

Os n-3 de óleo de peixe, EPA e DHA, têm efeitos neuroprotetor, antioxidante e antiinflamatório similares nos tecidos cerebrais. Então, os mediadores lipídicos, resolvinas, protectinas e neuroprotectinas, derivadas do EPA e DHA retardam a neuroinflamação, oxidação acentuada e apoptose celular nos tecidos. As evidências coletadas sugeriram que as propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e anti-apoptóticas das estatinas e do óleo de peixe contribuem para a eficácia clínica do tratamento das desordens neurológicas (FAROOQUI et al., 2007).

Estatinas e óleo de peixe são potentes drogas redutoras de colesterol. Em adição, ainda exercem um número de efeitos psicotrópicos, neuroprotetores, incluindo a melhora da função endotelial, aumento da regulação da síntese de óxido nítrico, propriedades antioxidantes, estabilização de placas ateroscleróticas, redução da pressão sangüínea, regulação de células progenitoras, inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, e ação imunomodulatória. Esses processos resultam no decréscimo da oxidação aumentada e da inflamação vascular (FAROOQUI et al., 2007).

DHA é um componente essencial da membrana celular e foi implicado em funções cognitivas. Baixos níveis do n-3 na circulação ou no cérebro podem estar associados com desordens neurocognitivas incluindo doença de Alzheimer (estudos com modelos animais). Vários mecanismos celulares foram propostos para os efeitos comportamentais, incluindo aumento da “fluidez” da membrana celular e inibição de apoptose. Entretanto, existe pouca evidência relacionada ao fato do DHA afetar estruturas sinópticas em animais vivos (ratos da raça Gerbil: estudo com suplementação DHA aumentou o número de “coluna dendrítica” no hipocampo). Também foi avaliado o papel do n-6 e nenhum efeito comportamental foi encontrado. Outros estudos em animais e humanos têm demonstrado que o aumento de quantias de óleo de linhaça (rico em PUFA n-3, ALA) ou óleo de peixe (rico em cadeias longas de n-3 EPA e DHA) na dieta pode diminuir o número de marcadores da função imune (SAKAMOTO; CANSEV; WURTMAN, 2007).

No estudo de Wallace, Miles e Calder (2003), em humanos, foram investigados os efeitos imunológicos do ALA e do EPA + DHA em 40 indivíduos do

sexo masculino, de 18 a 39 anos. Os sujeitos da pesquisa foram randomicamente alocados em cinco grupos de intervenção acompanhados por 12 semanas. Um grupo consumiu óleo de linhaça (placebo), outro 3,5 g/dia de ALA e os demais 0,44, 0,94 ou 1,09 g/dia de EPA + DHA. Este período foi escolhido porque estudos anteriores demonstraram efeitos significantes da suplementação com n-3 na proliferação e produção de citocinas por células mononucleares em 12 semanas. O sangue foi coletado imediatamente antes de se iniciarem as intervenções e por 12 semanas. A suplementação com ALA aumentou o nível de EPA, mas não do DHA. A suplementação com óleo de peixe diminuiu as proporções de ácido linoléico e ácido araquidônico e aumentou as proporções de EPA e DHA nos fosfolípidos plasmáticos. As intervenções não alteraram as células mononucleares circulantes ou a produção de TNF e interleucinas. Pouco foi o efeito sobre linfócitos. As duas dosagens maiores de óleo de peixe utilizadas reduziram significativamente a produção de IL-6. Concluíram que, com exceção da produção de IL-6, um aumento modesto na ingestão de ALA ou EPA + DHA não influenciou a atividade funcional das células mononucleares.

Nos últimos anos foi mostrado que a dieta com n-3 remodela a composição de fosfolípidos na membrana de células T de ratos murinos. As propriedades antiinflamatórias das dietas ricas em n-3 na função das células T têm sido firmemente estabelecidas em animais. Em geral, o consumo de dietas ricas em n-3 associado com a redução da resposta pró-inflamatória atribuída às células T, em parte, pelo decréscimo da capacidade proliferativa, resultou na redução da produção/função de IL-2 e no aumento da indução da morte celular de células T. O estudo investigou a promoção da indução da morte celular de células T CD₄⁺ *in vitro* para um fenótipo Th-1 polarizado. Chegou-se a conclusão de que o n-3 promove a polarização e deleção das células Th-1 pró-inflamatórias, possivelmente como resultado de alterações na composição de ácidos graxos da membrana (SWITZER et al., 2004).

A suplementação com 1,8 g/dia de n-3 tem sido reportada como benéfica no tratamento de doença inflamatória do intestino, eczema, psoríase e artrite reumatóide (GIL, 2002; LOGAN, 2004; MIDDLETON et al., 2002). Além disso, estudos experimentais, em ratos com colite ulcerativa induzida, tiveram resultado de redução do dano à mucosa avaliado por marcadores bioquímicos e histológicos da inflamação. Além disso, o sistema de defesa antioxidante neste modelo foi

aumentado nos animais tratados, contanto que a suplementação com n-3 fosse adequadamente preservada da oxidação (GIL, 2002; LOGAN, 2004).

Andrade, Ribeiro e Carmo (2006) verificaram os efeitos da suplementação com ácidos graxos n-3 no perfil lipídico sanguíneo, no período pré-competitivo, em atletas de natação. Quatorze atletas de natação do sexo masculino foram voluntários para este estudo. A seleção da amostra foi realizada em um clube de natação do Rio de Janeiro, RJ, por meio de entrevista pessoal. Como critério de inclusão foi exigido um mínimo de dois anos de treinamento regular, não ser fumante, não ser etilista, não fazer uso de esteróides anabólicos ou similares e não possuir histórico de doenças metabólicas. Para análise quantitativa da ingestão alimentar pré-suplementação foi aplicado o registro alimentar de três dias. A análise qualitativa dos ácidos graxos n-3 foi avaliada por meio do questionário de frequência alimentar seletivo para alimentos fontes de n-3. O estudo foi randomizado, controlado por placebo. Os atletas foram divididos em dois grupos por sorteio aleatório: grupo óleo de peixe ($n = 10$, $21,17 \pm 2$ anos; $76,78 \pm 1,89$ kg) e grupo placebo ($n = 10$, $20,5 \pm 1$ ano; $77,13 \pm 0,86$ kg). Os grupos receberam a suplementação durante um período de 45 dias; coletas de sangue foram realizadas imediatamente antes (T0), aos 15 (T15), aos 30 (T30) e aos 45 (T45) dias de suplementação. Após a separação do soro ou plasma, o material foi encaminhado ao laboratório para análise de ácidos graxos plasmáticos e lipoproteínas. O perfil dos ácidos graxos plasmáticos foi determinado por cromatografia gasosa e os resultados foram expressos sobre o percentual de ácidos graxos totais. Os resultados revelaram que os atletas não ingeriram regularmente fontes alimentares de n-3 e que o consumo de peixes, em 85% da amostra, era inferior ou igual a uma vez na semana. O perfil de ácidos graxos plasmáticos evidenciou aumento dos PUFA n-3 e redução do ácido araquidônico no grupo suplementado. A suplementação com óleo de peixe ocasionou efeito hipocolesterolêmico, com redução nos teores sanguíneos de VLDL, LDL e colesterol total. Os valores de HDL não apresentaram diferenças significativas entre os grupos em nenhum momento estudado. Com base nos resultados, concluíram que a suplementação de ácidos graxos n-3 em atletas nadadores altera os indicadores bioquímicos do metabolismo lipídico, influenciando na redução das lipoproteínas plasmáticas, ricas em colesterol e na prevenção de doenças cardiovasculares.

Em outro estudo, foram avaliados os efeitos dos ácidos graxos n-3 e triglicerídios de cadeia média (TCM) sobre a força de indivíduos em treino hipertrófico de musculação. Fett e colaboradores (2001) realizou um estudo dividido em duas fases principais: fase de pré-suplementação (28 dias); e outra fase suplementada (28 dias), onde os indivíduos foram subdivididos em dois grupos: um grupo com 4 g/dia de n-3, e outro com 4 g/dia de TCM. Concluiu que no período suplementado o aumento de força foi significativamente maior que no período de pré- suplementação, e também houve aumento de massa muscular e potência.

Sabe-se que o n-3 reduz o nível de triglicéride no plasma e tem um efeito cardioprotetor em sujeitos com função renal normal. Para confirmação desta ação, foi realizado um estudo com 33 pacientes em hemodiálise e níveis séricos altos de triglicérides (200 mg/dia) e nível alto de colesterol (220 mg/dia). Foi utilizado 2 g/dia n-3 em cápsulas (duas vezes ao dia), durante um período de 12 semanas, e foi feita a mensuração dos lipídeos no plasma antes e após o uso de n-3. Houve redução do nível sérico de triglicéride no Grupo Experimental. O Grupo Controle não ingeriu n-3. No estudo foi relatado que tanto a ingestão regular de peixe como a suplementação com n-3 em cápsulas tem um efeito positivo em lipídeos séricos em pacientes em hemodiálise (TAZIKI et al., 2007).

O déficit de atenção de hiperatividade é uma condição neurológica muito comum em crianças. Sorgi e colaboradores (2007) fizeram um estudo piloto que avaliou os efeitos da alta-dose de suplementação de EPA e DHA nos fosfolipídeos isolados do plasma e o comportamento de crianças com tal desordem. Nove crianças foram inicialmente suplementadas com 16,2 g EPA + DHA por dia. A dosagem foi ajustada de acordo com a razão de AA para EPA no fosfolipídeo plasmático isolado por quatro semanas para alcançar um nível normalmente encontrado na população japonesa. No final da oitava semana, a suplementação resultou num aumento signficante de EPA e DHA, bem como uma signficante redução na proporção de AA/EPA. Um psiquiatra avaliou, por meio de questionário, e relatou haver signficante melhora no comportamento. Houve também signficante correlação entre a redução de AA/EPA e a severidade global dos índices da enfermidade.

Fibrinogênio elevado, fator XII ativado e a atividade coagulante ao fator VII são associados ao risco aumentado da doença cardíaca isquêmica fatal. Um estudo realizado por Sanders e colaboradores (2006) testou a hipótese de que a

diminuição da proporção de n-6:n-3 na dieta podem modificar esses fatores de risco em homens e mulheres. Foi realizado um estudo randomizado em 258 sujeitos entre 45-70 anos. Foram comparadas quatro dietas com ácidos graxos poliinsaturados na proporção de 5:1 a 3:1 de n-6:n-3. O aumento da ingestão de EPA e DHA diminuiu as concentrações de triacilglicerol plasmático em jejum e após as refeições em pessoas mais velhas, mas não influenciou os fatores hemostáticos de risco.

Thies e colaboradores (2001) determinaram o efeito da suplementação com níveis moderados de ALA, GLA (ácido λ -linoléico), AA (ácido araquidônico), DHA ou FO (óleo de peixe) na proliferação das células mitogênicas mononucleares do sangue periférico humano e na produção de citocinas por essas células. O estudo foi randomizado, placebo-controlado, duplo-cego. Indivíduos saudáveis entre 55-75 anos consumiram foram acompanhados por 12 semanas; as cápsulas continham óleo placebo (mistura 80:20 de óleo de palmito e girassol) ou mistura de óleo placebo com óleos ricos em ALA (2 g), GLA (770 mg), AA (680 mg) ou DHA (720 mg) ou FO. O FO utilizado foi um óleo Chileno contendo 720 mg de EPA + 280 mg de DHA. A composição dos ácidos graxos na mistura do óleo foi determinada por cromatografia gasosa. O número de linfócitos foi analisado somente nas amostras de sangue colhidas com 0 (linha de base), 12 (fim da suplementação) e 16 semanas (*Washout*). Houve um aumento significativo na proporção de EPA nos fosfolípidos das células mononucleares do sangue periférico dos sujeitos suplementados com FO, bem como a proporção de EPA foi significativamente aumentada depois de quatro, oito ou 12 semanas de suplementação do que a linha de base, e foi significativamente maior do que em cada um dos outros grupos incluindo o placebo, após quatro, oito ou 12 semanas de suplementação. O aumento na proporção de EPA nos fosfolípidos das células mononucleares do sangue periférico foi máximo depois de quatro semanas de suplementação com FO. Os grupos GLA e FO causaram uma redução significativa na proliferação de linfócitos. Esta redução foi parcialmente revertida quatro semanas após o fim da suplementação. Nenhum dos tratamentos afetou a produção de IL-2 ou interferon- λ pelas células mononucleares do sangue periférico e o número ou proporção de linfócitos T e B, helper ou citotóxico. Concluíram que, níveis moderados de GLA ou EPA e não dos outros (n-6) ou (n-3) PUFA puderam diminuir a proliferação de linfócitos, mas não a produção de IL-2 ou interferon- λ .

Foi sugerido que o potencial antitrombótico dos óleos de peixe teoricamente aumentaria o risco de sangramento, o qual pode ocorrer em algumas situações. Entretanto, evidências clínicas não suportam a hipótese de aumento do tempo de sangramento com uso de n-3, a não ser combinado com outros agentes que possam influenciar o sangramento como Aspirina (BAYS, 2007). Contrário ao autor citado, Covington (2004) relatou que não há interações medicamentosas com n-3. Porém citou que o n-3 pode ter efeito no tempo de sangramento e pode aumentar os níveis de LDL (quando em altas doses). Friedman e Moe (2006) também relataram existir risco de aumento do tempo de sangramento em doses acima de 3 g/dia de óleo de peixe, mas isto não foi comprovado cientificamente.

Outros efeitos adversos citados podem ser incômodos gastrointestinais como náuseas, desarranjo intestinal e gosto de peixe na boca (COVINGTON, 2004; FRIEDMAN; MOE, 2006; KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2002; ROSS; SEGUIN; SIESWERDA, 2008); todos dose-dependente (COVINGTON, 2004).

Grandes quantidades de consumo de peixe podem resultar em experiências adversas devido a potencial presença de toxinas ambientais como mercúrio, bifênil policlorado, dioxinas e outros contaminantes (BAYS, 2007; KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2002). Esta exposição aos contaminantes é reduzida ao se utilizar concentrados de óleo de peixe. Para se escolher a terapia com óleo de peixe recomendada é importante verificar a *Food and Drug Administration* e a *Environmental Protection Agency*, para verificar a eficácia e a segurança do uso do suplemento. Como todo medicamento, o potencial de efeitos adversos existe (BAYS, 2007).

Hogg e colaboradores (2006) realizaram um estudo randomizado com 96 pacientes, controlado por placebo e duplo-cego para avaliar o papel da prednisona e ácidos graxos n-3 em pacientes com Nefropatia por IgA. Trinta e três pacientes receberam prednisona 60 mg/dia durante três meses, e em seguida, receberam 40 mg por dia durante nove meses, e 30 mg diários durante doze meses. Trinta e dois pacientes foram triados para receber 4 g/dia do ácido graxo n-3 durante dois anos (1,88 g do EPA e 1,48 g do DHA) e 31 pacientes foram selecionados para receber o placebo. Setenta e três por cento dos doentes completaram dois anos de tratamento. Nenhum dos grupos tratados mostrou benefício sobre o grupo placebo.

Porém existem certas inconsistências em alguns estudos devido a diferenças nos métodos, populações estudadas ou variações na dose ou

composição do óleo de peixe utilizado (DECKELBAUM et al., 2008; DIN; NEWBY; FLAPAN, 2004; HOGG et al., 2006). Os achados a respeito da suplementação n-3 apresentam notáveis limitações como amostras pequenas, curto tempo de acompanhamento para definir os efeitos sobre sua utilização em longo prazo e pesquisas não conclusivas (DECKELBAUM et al., 2008; FRIEDMAN; MOE, 2006). Existe a necessidade de estudos para reforçar recomendações de ingestões específicas de n-3 para diferentes condições, definindo assim efeitos e dosagens para cada fim (DECKELBAUM et al., 2008).

2.3.2 Ácidos Graxos e Inflamação

A reação inflamatória é uma resposta protetora do organismo com objetivo principal de cura, e pode ser imunologicamente específica ou uma reação inata sem nenhuma base imunológica (GIL, 2002; LACERDA et al., 2005). Na antigüidade, os gregos já a definiam pelos seus sinais e sintomas típicos, considerados sinais cardinais: calor, rubor, tumor e dor. Só muito mais tarde, no século passado, foi dada importância às alterações funcionais que quase sempre acompanham uma reação inflamatória (BRASILEIRO FILHO, 2000).

A meta principal da inflamação é a de liberar o ser humano de lesões celulares, causadas por microorganismos, toxinas, fatores alergênicos ou irritantes, bem como evitar suas conseqüências: a morte celular e a necrose dos tecidos (GIL, 2002).

Os estímulos nocivos danificam o tecido, causando a liberação de várias substâncias endógenas e mediadores inflamatórios. Alguns destes agentes produzem dor quando são aplicados localmente (por exemplo, histamina, bradicinina, serotonina e potássio), porque estimulam as terminações nervosas dos nociceptores. Outras substâncias como as prostaglandinas facilitam a dor provocada por estímulos químicos e físicos (LUND; SESSLE, 2000).

A inflamação e a resposta inflamatória são parte da resposta imune inata normal. Entretanto, quando a inflamação ocorre de forma descontrolada surgem as doenças. Altos níveis de TNF- α , IL-1B e IL-6 são particularmente destrutivos. Como

exemplo, a produção crônica excessiva de TNF- α e IL-1 pode causar debilidade muscular e diminuição da massa óssea (CALDER, 2002).

Uma lesão tecidual pode iniciar uma reação inflamatória que caracteristicamente induz à dor e ocorre principalmente devido à ação de prostaglandinas e bradicininas, substâncias liberadas pelo processo inflamatório que aumentam a vasodilatação local e a permeabilidade capilar, assim como alteram a sensibilidade e receptividade dos receptores na área (OKESON, 2006).

O aparecimento e evolução do processo inflamatório envolvem uma complexa interação de mediadores, sinérgicos ou antagonistas, liberados em diferentes fases do processo; portanto, o surgimento e a manutenção do processo inflamatório dependem do predomínio da ação dos mediadores pró-inflamatórios sobre os anti-inflamatórios (BRASILEIRO FILHO, 2000).

A inflamação aguda é um termo utilizado para as respostas celulares e vasculares primárias, enquanto a inflamação crônica é um termo aplicado para os eventos celulares tardios envolvendo monócitos e/ou macrófagos e linfócitos. A atividade dessas células é induzida por certos desencadeadores. Entre os processos agudos e crônicos, distinguem-se, basicamente, os seguintes tipos celulares: 1) inflamação aguda: neutrófilos e eosinófilos; 2) inflamação crônica: basófilos e mastócitos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos (CALDER, 2002).

A seqüência evolutiva do processo inflamatório envolve diversos fenômenos ou momentos. Os fenômenos irritativos consistem num conjunto de modificações provocadas pelo agente inflamatório que resultam na liberação de mediadores químicos responsáveis pelos fenômenos subseqüentes da inflamação. Os fenômenos vasculares são representados por modificações hemodinâmicas e reológicas da microcirculação comandada pelos mediadores químicos liberados durante os fenômenos irritativos e, menos freqüentemente, por ação direta de agente flogógeno (inflamatório). Os fenômenos exsudativos, por sua vez, são fenômenos complexos e variados, conferindo às inflamações características próprias e muito utilizadas na sua classificação e nomenclatura. Podem ser classificados em exsudação plasmática ou exsudação celular. Têm-se ainda os fenômenos alterativos, representados pela ocorrência de degeneração e necrose produzidas por ação direta ou indireta do agente inflamatório, podendo aparecer no início ou no decurso da inflamação. Os fenômenos reparativos consistem na neo-formação conjuntivo-vascular destinada a reparar os tecidos e ocorrem toda vez que o

fenômeno alterativo (necrose) não é seguido de reparação. E, enfim, os fenômenos produtivos, representados pelas modificações das células do exsudato após sua migração para o interstício. São mais facilmente observadas em inflamações crônicas e geralmente se associam aos fenômenos reparativos (BRASILEIRO FILHO, 2000).

Os mediadores químicos da inflamação são derivados do plasma sanguíneo ou da atividade de diferentes tipos de células, e os mais importantes mediadores dos processos inflamatórios são as aminas biogênicas, eicosanóides e citocinas (GIL, 2002).

As células que participam da reação inflamatória podem ser classificadas da seguinte forma: células endoteliais, células próprias do tecido (mastócitos, fibroblastos e macrófagos fixos) e células migratórias (leucócitos sanguíneos: eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos) (BECHARA; SZABÓ, 2007).

Para entender os mecanismos de auto-regulação da reação inflamatória, deve ser considerado que: 1) entre os mediadores liberados existem ativadores ou estimuladores de um determinado fenômeno, ao lado de outros com efeito inverso (fala-se de mediadores pró-inflamatórios e antiinflamatórios); e 2) muitos mediadores têm duplo efeito, dependendo do receptor em que atuam, como é o caso da histamina. Os mediadores da inflamação são liberados em tempos diferentes durante o processo inflamatório. Isso significa que os fenômenos irritativos atuam não só no início, mas podem perdurar por tempo variável durante o processo, razão pela qual a duração das inflamações varia de caso para caso. Os mediadores de liberação imediata são responsáveis pelo início dos fenômenos vasculares e exsudativos, enquanto os de liberação mediata ou tardia atuam na manutenção dos fenômenos vasculares e exsudativos, ou nos fenômenos reparativos e produtivos, levando à cura ou à cronificação do processo (BRASILEIRO FILHO, 2000).

Toda prostaglandina contém 20 átomos de carbono, incluindo um anel de 5 carbonos e apresentam fortes efeitos fisiológicos. Embora tecnicamente sejam hormônios, elas raramente são classificadas como tais. As prostaglandinas são derivadas enzimaticamente dos ácidos graxos, por ação de diferentes enzimas como a ciclooxigenase (COX), lipooxigenase (LOX), o citocromo P-450. São formadas por muitas células no nosso corpo e agem como mediadores lipídicos autócrinos e parácrinos (FUNK, 2001).

Cientistas têm acompanhado por muitos anos os mecanismos específicos de como as prostaglandinas medeiam seus efeitos nos sinais cardinais da inflamação aguda: dor, vasodilatação (rubor e inchaço) e febre. A COX-1 é expressa em aproximadamente todos os tecidos, enquanto a COX-2 é ausente em muitos (algumas exceções são os glomérulos e certas regiões cerebrais) a não ser que haja indução de vários estímulos inflamatórios nos monócitos ou mastócitos, ou por meio do cisalhamento inflamatório no endotélio. Em muitos instantes, a expressão da COX-1 é marginalmente afetada por estímulos inflamatórios. A vasodilatação e a permeabilidade aumentada dos capilares, eventos precoces da resposta inflamatória, refletem os efeitos das prostaglandinas derivadas de COX-2 e de leucotrienos nos locais da inflamação. As prostaglandinas podem agir tanto como pró quanto como mediador antiinflamatório, dependendo do contexto. Além disto, podem agir nos neurônios sensitivos periféricos e nos sítios centrais dentro da medula espinhal e cérebro, provocando hiperalgesia (FUNK, 2001).

A célula endotelial tem papel destacado na inflamação. É capaz de mostrar diversas propriedades metabólicas, de síntese e regenerativas, estando implicada na regulação de vários fenômenos, tais como: fluxo sanguíneo, coagulação, proliferação de células da parede vascular, reatividade imunológica, resposta do organismo a estímulos patogênicos (BRASILEIRO FILHO, 2000).

O acúmulo de leucócitos, principalmente neutrófilos e células derivadas de monócitos, é a característica mais importante da reação inflamatória. Os leucócitos incorporam e degradam bactérias, complexos imunes e restos de células necróticas; suas enzimas lisossomais contribuem de outras formas com a resposta defensiva do hospedeiro. Entretanto, leucócitos podem prolongar a inflamação e aumentar o dano tecidual pela liberação de enzimas, mediadores químicos e radicais livres, que são tóxicos para os tecidos. A seqüência desses eventos leucocitários pode ser dividida, para fins didáticos, em: marginação, adesão, migração e quimiotaxia, fagocitose e degradação intracelular; e liberação extracelular de produtos leucocitários (BECHARA; SZABÓ, 2007).

A atração dos leucotrienos para os tecidos é essencial para a inflamação e para a resposta principal à infecção. O processo é controlado pelas quimiocinas, as quais são citocinas quimiotáticas. A secreção destes mediadores é detectada em uma grande variedade de doenças. É provável que elas causem acúmulo e ativação de leucócitos nos tecidos. A capacidade de controlar precisamente o movimento das

células inflamatórias sugere que várias citocinas e seus receptores poderiam prover objetivos modernos para as intervenções terapêuticas (LUSTER, 1998).

Como grande número de doenças humanas e de animais é de natureza inflamatória, para seu tratamento empregam-se, com freqüência, drogas antiinflamatórias. Há duas categorias de medicamentos antiinflamatórios: os esteróides (corticoesteróides) e os não-esteróides. Os corticoesteróides atuam por vários mecanismos no processo inflamatório: a) estabilizam membranas, diminuindo a fagocitose e a exocitose dos fagócitos; b) reduzem a permeabilidade vascular e a ativação das células endoteliais, bloqueando parcialmente a expressão de moléculas de adesão; c) têm ação antifibrinogênica. Os não-esteroidais interferem na síntese das prostaglandinas e leucotrienos e são excelentes bloqueadores do edema inflamatório, mas com menor ação na exsudação celular. Novas substâncias antiinflamatórias a surgir no futuro serão aquelas com a propriedade de bloquear seletivamente a adesão e a migração de leucócitos, interferindo com a expressão das moléculas de adesão, ou de modular a síntese, liberação e efeitos das principais citocinas pró-inflamatórias, sobretudo TNF- α e IL-1 (BRASILEIRO FILHO, 2000).

Parte do processo inflamatório é regulada especificamente por prostaglandinas e leucotrienos (PERCIVAL, 1999). O tipo de prostaglandina ou leucotrieno produzido durante uma resposta inflamatória é determinado pela composição dos lipídeos da membrana celular, que é diretamente influenciado pelo tipo de gorduras incluídos na dieta. Aumentando a disponibilidade de DHA e EPA por meio da alimentação ou suplementação com cápsulas contendo estes ácidos graxos, é possível que eles inibam competitivamente a liberação de ácido araquidônico e conseqüentemente reduzam a produção de eicosanóides pró-inflamatórios (LUSTER, 1998; HARRIS, 2008). O AA é um precursor direto de mediadores pró-inflamatórios (PERCIVAL, 1999).

A conversão final dos ácidos graxos em seus respectivos eicosanóides ocorre com a ajuda das vias enzimáticas das COX e LOX. Os antiinflamatórios, como a aspirina e o ibuprofeno, trabalham, por exemplo, inibindo a COX e, conseqüentemente, a produção de prostaglandina (PERCIVAL, 1999).

A gordura desempenha um papel muito mais complexo em nosso sistema metabólico do que o simples armazenamento eficaz de energia. As gorduras benéficas também ajudam o corpo a produzir hormônios, fosfolipídios e prostaglandinas (KURZWEIL; GROSSMAN, 2006).

Nos últimos anos tem havido grande interesse, por parte da comunidade científica, pelos PUFA n-3, principalmente EPA e DHA encontrados em peixes e óleos de peixe (ANDRADE; RIBEIRO; CARMO, 2006; SIMOPOULOS, 2002).

O consumo de óleo de peixe contribui para a redução da geração de mediadores derivados do ácido araquidônico. Os efeitos do óleo de peixe na produção de citocinas e eicosanóides inflamatórios e na expressão de moléculas de adesão sugerem que há um papel na prevenção e terapia de Artrite Reumatóide (AR) e outras doenças inflamatórias crônicas. Dietas com óleo de peixe têm demonstrado efeitos benéficos clínicos, imunológicos e bioquímicos em vários modelos animais e humanos de doença inflamatória crônica (CALDER, 2002). Andrade, Ribeiro e Carmo (2006) mencionaram que os PUFA n-3 necessitam estar no organismo numa proporção adequada para apresentar esses efeitos benéficos. Para estes autores, a relação dietética ideal de n-6/n-3 deveria estar entre 3:1 a 5:1.

A suplementação alimentar com óleo de peixe tem demonstrado decréscimo na produção de IL-1 pelas células mononucleares de pacientes com AR (KREMER et al., 1990). Estudos randomizados, placebo-controlados, duplo-cego de óleo de peixe em pacientes com AR tem sido reportados. O aumento no consumo de n-3 reduz os mediadores inflamatórios da artrite reumatóide. Os benefícios do uso do óleo de peixe incluem a redução na rigidez durante a manhã, redução da dor e do cansaço, além do fato de alguns pacientes reduzirem ou até mesmo descontinuarem o uso de drogas antiinflamatórias (CALDER, 2002; COVINGTON, 2004).

N-3 reduzem a produção de mediadores inflamatórios e a expressão de moléculas de adesão. Eles agem diretamente (reposicionando o AA como um substrato eicosanóide e inibindo o metabolismo do ácido araquidônico) ou indiretamente (alterando a expressão de genes inflamatórios por meio dos efeitos na ativação dos fatores de transcrição). Então, os n-3 são agentes antiinflamatórios potentes. Assim, são usados na terapêutica de várias doenças inflamatórias agudas e crônicas. A evidência de sua eficácia clínica é forte em alguns casos (AR), mas geralmente fraca em outras (asma, por exemplo) (CALDER, 2002).

As diferentes atividades dos eicosanóides derivados do AA (20:4 n-6) contra aqueles derivados do EPA (20:5 n-3) são um dos mais importantes mecanismos que explicam porque os PUFA n-3 exibem propriedades antiinflamatórias em muitas doenças (GIL, 2002; HARRIS, 2008; MIDDLETON et al., 2002).

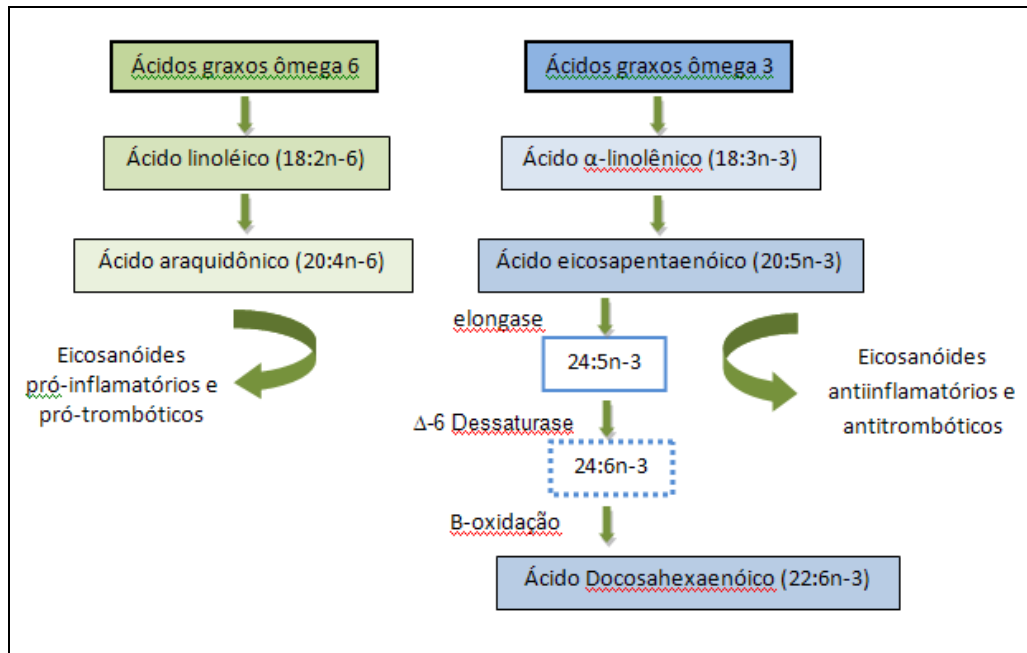


Figura 3 – Esquema do metabolismo dos ácidos graxos da família n-6 e n-3.

O n-3, EPA e DHA, inibem competitivamente a oxigenação do AA pela COX. Além disso, o EPA age como substrato para a COX e LOX-5. Então, a ingestão de óleo de peixe que contém n-3 pode resultar numa diminuição dos níveis de ácido araquidônico e um concomitante decréscimo na capacidade de síntese de eicosanóides a partir do ácido araquidônico (CALDER, 1998).

Eicosanóides são produtos sintetizados a partir de PUFA de 20 átomos de carbono. Estes ácidos graxos são obtidos da dieta. Os PUFA podem ser o ETA, AA e EPA. Os ácidos graxos influenciam vários processos biológicos como a hemostasia e a inflamação. De acordo com o ácido graxo que é metabolizado são produzidos diferentes tipos de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, que são mediadores inflamatórios. Os eicosanóides (mediadores inflamatórios) derivados do ácido araquidônico favorecem o processo inflamatório. Já os da família do n-3 dão origem a mediadores anti-inflamatórios e anti-trombóticos (COVINGTON, 2004; FETT et al., 2001; HARRIS, 2008; KURZWEIL; GROSSMAN, 2006; LACERDA et al., 2005; LOGAN, 2004; MAZUR, 2007; PERCIVAL, 1997; SANGIOVANNI; CHEW, 2008; WATKINS, 2007).

Em estudo realizado por Lacerda e colaboradores (2005) foram selecionados pacientes de ambos os sexos, entre 15 e 30 anos, com indicação de extração de terceiros molares inclusos, e separados em dois grupos: Grupo Controle, sem modificação de dieta; e Grupo Experimental, onde foi proposta

dietoterapia (rica em n-3). Foi verificado que o equilíbrio entre os ácidos graxos n-3 e n-6 obtidos por meio da dieta, durante 15 dias, reduziu de forma significativa a dor e a inflamação pós-operatória; além de reduzir a utilização de analgésicos em 51% dos pacientes e 100% do uso de antibióticos. No grupo onde foi utilizada a dietoterapia não houve relato de dor moderada ou intensa, apenas dor leve. Para mensurar a dor foi utilizada uma EVA.

Os benefícios da utilização do ômega-3 estão clinicamente comprovados para diversas doenças de caráter inflamatório, como AR, aterosclerose, disritmias, dislipidemia, hipertensão (CALDER, 1998; FRIEDMAN; MOE, 2006; GIL, 2002;). Gil (2002) relatou que a suplementação com 1,8 g de n-3 foi reportada como benéfica no tratamento de várias doenças inflamatórias, mas existem vários estudos que foram realizados com dosagens variando entre 1,8 a 5,4 g de n-3 para este fim, não havendo um consenso. Já Calder e Grimble (2002) citaram que seria necessária a ingestão de doses acima de 2,3 g/dia para que houvesse efeitos antiinflamatórios satisfatórios.

Deve-se ingerir regularmente alimentos contendo EPA e DHA, bem como suplementos para garantir a obtenção de níveis ideais dessas substâncias antiinflamatórias vitais. Até mesmo a *American Heart Association*, que costuma ser conservadora em suas recomendações de suplementos, recentemente se mostrou favorável à suplementação de EPA e DHA (KURZWEIL; GROSSMAN, 2006).

2.3.3 Análise de Ácidos Graxos

Lopes e colaboradores (2002) realizaram um estudo para avaliar o uso de questionários na avaliação da ingestão de PUFA. No estudo foram selecionados aleatoriamente 116 indivíduos com idade superior a 39 anos, de ambos os sexos. Os dados sobre a ingestão de ácidos graxos foi obtida por questionário semi-quantitativo de frequência alimentar (QSFA) e por registros alimentares, respectivamente em 116 e 68 indivíduos. Estes dados foram comparados com a composição desses ácidos graxos numa amostra de tecido adiposo subcutâneo (TA). A amostra de TA foi obtida por aspiração na região das nádegas e analisada por cromatografia gasosa. Algumas estimativas de ácidos graxos, também

chamados de gordos (em percentagem da gordura total) avaliados pelos registros alimentares em comparação com as estimativas relativas de ácidos gordos no tecido adiposo, foram mais elevadas. As melhores correlações foram encontradas para os ácidos mirístico e eicosapentanóico. Os resultados obtidos pareceram suficientemente seguros para considerar válida a avaliação da ingestão de ácidos graxos a partir do QSFA. Outro estudo onde foi aplicado e validado este tipo de questionário foi o de Bemrah e colaboradores (2008).

Um método preciso de análise de ácidos graxos é a cromatografia gasosa utilizada em vários estudos (AARSETOY et al., 2008; ANDRADE; RIBEIRO; CARMO, 2006; BEMRAH et al., 2008; BUCKLEY et al., 2008; HARRIS et al., 2007; LAURETANI et al., 2007; SVENSSON et al., 2006). Este exame pode ser realizado para análises de ácidos graxos em meios biológicos e não biológicos, como no estudo de Santos e colaboradores (2005) que fizeram uso deste exame na análise de gordura de amostras de leite.

O estudo realizado por Hong e colaboradores (2003) comparou a atividade fisiológica do óleo de peixe e dos ésteres metílicos do EPA e DHA afetando a oxidação hepática dos ácidos graxos em ratos. Foram avaliados cinco grupos de ratos com dietas experimentais e estes foram acompanhados por 15 dias. As dietas experimentais continham 9,4% de óleo palmítico ou óleo de peixe ou 4% EPA, ou 4% de DHA, ou 1% de EPA junto com 3% de DHA na forma de ésteres etílicos. O conteúdo e a composição dos ácidos graxos hepáticos foram analisados por meio da cromatografia gasosa-líquida usando ácido heptadecanóico como um padrão interno.

A análise dos ácidos graxos pode ser realizada pelo emprego das técnicas de cromatografia gasosa, por cromatografia em camada delgada impregnada com nitrato de prata e por espectrofotometria no infravermelho. A análise por cromatografia gasosa emprega colunas capilares com fase estacionária de elevada polaridade, que possibilitam a separação dos isômeros *cis* e *trans*. A avaliação de isômeros *trans* por espectrofotometria no infravermelho tem sido associada à análise por cromatografia gasosa, possibilitando a obtenção de resultados semelhantes aos determinados por camada delgada impregnada com nitrato de prata associada à cromatografia gasosa (MARTIN; MATCHUSHITA; SOUZA, 2004).

3 PROPOSIÇÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação alimentar com ômega-3 na remissão da dor em pacientes com mialgia crônica centralmente mediada.

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi composta por pacientes do sexo feminino que foram atendidas no setor de urgência do Serviço de Diagnóstico e Orientação a Pacientes com Desordem Temporomandibular (Serviço ATM) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. Foram selecionadas 24 pacientes, com idade entre 19 e 42 anos (OKESON, 2000), no período de 27 de março a 21 de outubro de 2008, que iniciaram tratamento de suporte em DTM, com utilização de férula neuromiorrelaxante. Estas pacientes foram divididas em dois grupos, sendo um Grupo Experimental e um Grupo Controle, contendo cada um 12 pacientes.

Como critério específico para a composição da amostra, a paciente deveria apresentar um quadro de MCCM, com dor mio gênica constante, presente em repouso e exacerbada durante a função, e sensibilidade dolorosa à palpação em músculo masseter e/ou temporal (OKESON, 2006).

Não foram incluídas na amostra pacientes que fizessem uso de medicação com potencial antiinflamatório e/ou analgésico, pacientes com doenças sistêmicas, gestantes e pacientes com *déficits* cognitivos que impedissem a compreensão e aderência às orientações do estudo. Também foram excluídas da amostra aquelas que não seguiram corretamente a metodologia proposta.

Foi realizado exame clínico para efeito diagnóstico e avaliação do grau de dor dos pacientes (Anexo B, página 80). O exame físico foi realizado por meio de PM, com a cadeira odontológica em posição paralela ao solo e o paciente em posição horizontal, obedecendo aos protocolos de biossegurança. Uma vez caracterizada a condição muscular citada anteriormente e atendidos os critérios de exclusão, o paciente foi considerado apto a compor a amostra. As pacientes receberam informações sobre o projeto e, uma vez que concordaram em participar do mesmo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação em projeto de pesquisa (Anexo A, página 79).

4.2 AVALIAÇÃO DA DOR

4.2.1 Anamnese

Foram obtidas informações de dados pessoais, incluindo nome, idade, sexo, profissão, ocupação e estado civil. Também foi questionado às pacientes sobre quanto tempo ela apresentavam dor/disfunção; ocorrência de manifestações autonômicas (tontura, lacrimejamento, vermelhidão dos olhos); hábitos parafuncionais (bruxismo e apertamento); hábitos nocivos (onicofagia, uso de goma de mascar, morder objetos); alterações emocionais (depressão, ansiedade e estresse) e estado de saúde em geral.

4.2.2 Exame Físico

As pacientes foram avaliadas quanto à dor espontânea e provocada, respectivamente, por meio da EVA e palpação dos músculos temporal e masseter. A EVA, que mensurou a intensidade da dor subjetiva sentida pelo paciente (CONTI, 1997), é graduada com valores inteiros de 0 a 10, onde “0” significa ausência de dor e “10” a máxima dor sentida pelo paciente.

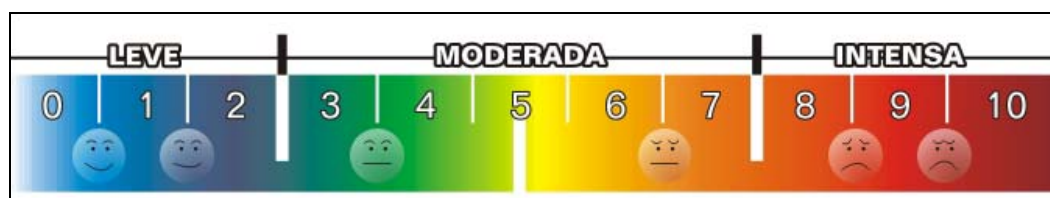


Figura 4 – Fotografia da Escala Visual Analógica.

A dor à palpação foi classificada, segundo Okeson (2000), em 0 (dor ausente), 1 (dor leve), 2 (dor moderada) e 3 (dor severa). A palpação foi realizada por um único examinador, após calibração do mesmo por meio do uso de balança de precisão, utilizando os dedos indicadores e médios, exercendo pressão durante 4

segundos (GOMES et al., 2008). Também foi utilizado algômetro de pressão para esta avaliação da sensibilidade muscular, fornecendo uma documentação quantitativa objetiva da mialgia (FRICTON; DUBNER, 2003; GOMES et al., 2008; LUND; SESSLE, 2000). A ponta de aplicação do aparelho foi utilizada formando um ângulo aproximado de 90° com a superfície da pele e exercida pressão até o momento em que a paciente se queixasse de dor. Para evidenciar tanto o local da palpação quanto o local de aplicação do algômetro, era solicitado às pacientes que fizessem leve apertamento dos dentes, evidenciando-se a porção mais elevada dos músculos masseter e temporal (GOMES et al., 2008).

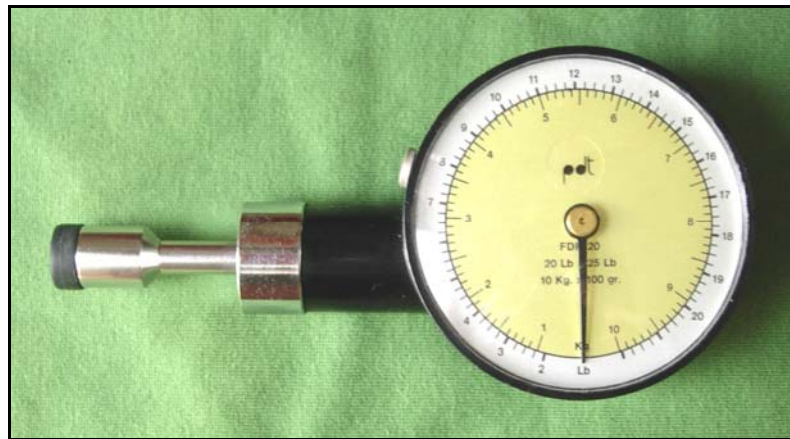


Figura 5 – Fotografia do aparelho algômetro de pressão.

Os dados foram registrados em T0 (início), T7 (7 dias), T14 (14 dias), T21 (21 dias) e T28 (28 dias) da aplicação da metodologia (Anexo C, página 81).

4.3 SUPLEMENTAÇÃO DE ÔMEGA 3

Grupo Experimental (12 pacientes): Foram fornecidas às pacientes, concomitantemente ao uso da férula neuromiorrelaxante, cápsulas de 1 g de óleo de peixe (que contém EPA, DHA e ALA), três vezes ao dia (após café da manhã, almoço e jantar), durante 28 dias consecutivos. As cápsulas eram do fornecedor Pharma Special, fabricante Juste, origem espanhola, procedência nacional, com concentrações de 18% do EPA e 12% do DHA. A dosagem proposta (0,9 g/dia de

EPA + DHA) encontrava-se abaixo de valores utilizados em outras doenças inflamatórias, como AR, onde foram administrados de 1.8 a 5.4 g de EPA (CALDER; GRIMBLE, 2002). Observou-se que nestes estudos não houve relatos de efeitos colaterais.

Não foi encontrado na literatura um protocolo definido para a terapêutica da miosite crônica. Optou-se pela administração de uma dosagem baixa, próxima ao que preconizou a WHO.

Grupo Controle (12 pacientes): As pacientes receberam orientações para não ingerirem alimentos ricos em n-3 e fizeram apenas uso da férula neuromiorrelaxante.

As pacientes do Grupo Experimental receberam orientações no sentido de reduzirem a ingestão de alimentos ricos em n-3 (peixes, nozes, óleos vegetais, verduras verdes escuras) durante a fase da suplementação para evitar uma superdosagem deste ácido graxo, mesmo esta sendo pouco provável de ocorrer segundo a literatura (CALDER, 2002; LOGAN, 2004). Na ocorrência de qualquer reação adversa ou efeito colateral decorrente da utilização do suplemento, as pacientes eram orientadas a suspender imediatamente a ingestão das cápsulas e entrar em contato com a pesquisadora responsável para que as devidas providências fossem tomadas, como a procura por auxílio médico. A pesquisadora responsável arcaria com as eventuais despesas deste auxílio.

4.3.1 Análise Sanguínea

Para monitorar a relação de n-3/n-6, foram realizadas, no Grupo Experimental, duas coletas de sangue foram realizadas por profissional especializado, mediante punção venosa com agulhas e seringas descartáveis, no início e após 28 dias do uso da suplementação (ANDRADE; RIBEIRO; CARMO, 2006). Esta coleta foi realizada pela manhã, com jejum prévio de 12 horas (LAURETANI et al., 2007). As amostras de sangue ficaram armazenadas a -80°C até o momento de sua preparação. Os ésteres de ácidos graxos presentes no plasma foram analisados por meio de cromatografia gasosa no Núcleo de

Identificação e Quantificação Analítica da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Foi realizada preparação da amostra (separação do plasma, extração lipídica e conversão dos ácidos graxos em ésteres metílicos). O conteúdo total de ácido graxo foi determinado como previamente descrito por Lepage e Roy (1986). As análises cromatográficas foram realizadas em cromatógrafo gasoso (*Agilent Technologies 6890N*) equipado com detector de ionização de chama e com sistema de injeção *split-splitless*. O gás hélio foi empregado como gás de arraste com fluxo de 1,0 mL/min. Para a separação dos compostos (EPA e DHA) foi usada a coluna cromatográfica Supelco SP2380 (60 mm de comprimento por 0,25 mm diâmetro interno e 0,25 μ m de porosidade). A rampa de temperatura do forno foi assim programada: de 80°C durante 3,0 minutos para 175°C (aumentando 10°C/minuto) durante 10 minutos e, em seguida, para 250°C (aumentando 3,3°C/minuto) durante 4,0 minutos. A temperatura do detector foi fixada em 280°C e a temperatura da porta de injeção em 250°C. As análises foram realizadas em modo *split* (50%) usando uma pré-coluna (*inlet liner*) Supelco de 4,0 mm de diâmetro interno. As análises foram realizadas em duplicata e os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão.

Também foram analisados os seguintes marcadores inflamatórios: IL-10, IL-4, IL-6, IL-2 e TNF. Estes foram simultaneamente quantificados por citometria de fluxo empregando Kit Multiplex (BD™ *Cytometric Bead Array* - CBA; Bioscience, San Jose, CA, USA). A leitura foi realizada em comprimento de onda de 650 nm e os resultados expressos em pg/mL. Os ensaios foram realizados em duplicata.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi aplicado primeiramente aos dados obtidos um teste de normalidade. Como não foi encontrada uma distribuição normal dos dados, e também por ser uma amostra pequena ($n < 30$), os mesmos foram analisados estatisticamente por meio de testes não paramétricos.

Os resultados dos tempos (T0, T7, T14, T21, T28) foram apresentados em tabelas na forma de valor médio. O estudo das mensurações consecutivas das

variáveis consideradas foi realizado por meio da análise de medidas repetitivas por um teste estatístico não paramétrico, o teste de *Friedman*. A comparação entre os grupos foi feita pelo teste de *Mann-Whitney* com nível de significância de 5% para todas as conclusões estatísticas utilizando-se o programa SPSS, versão 13.0.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Conforme determina a Resolução 196/96 – CNS, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o nº. 216/2007, em 27 de março de 2008 (Anexo D, página 82).

5 RESULTADOS

Os valores descritivos encontrados na avaliação muscular por PM estão apresentados na Tabela 1, onde estão as médias dos graus de dor durante a palpação do músculo masseter lado direito, músculo masseter lado esquerdo, músculo temporal lado direito e músculo temporal lado esquerdo.

Tabela 1 – Avaliação muscular por meio de Palpação Manual

GRUPO		T0	T7	T14	T21	T28	P
Masseter Direito	Experimental	2,33	1,75	1,00	0,92	0,58	0,000
	Controle	2,67	1,92	1,83	1,50	1,25	0,000
Masseter Esquerdo	Experimental	2,25	1,83	1,17	1,17	0,67	0,000
	Controle	2,75	2,00	1,92	1,50	1,25	0,000
Temporal Direito	Experimental	1,67	1,50	0,92	0,58	0,67	0,003
	Controle	1,92	1,67	1,33	1,25	0,75	0,000
Temporal Esquerdo	Experimental	1,83	1,42	0,92	0,58	0,67	0,002
	Controle	2,00	1,92	1,42	1,42	0,75	0,000

Os resultados demonstraram uma melhora, estatisticamente significativa, da condição dolorosa nos músculos avaliados, tanto no Grupo Experimental quanto no Grupo Controle, sendo que o músculo masseter direito no Grupo Experimental apresentou maior índice de melhora. As Figuras 6 e 7 (página 55) demonstram uma melhor análise deste aspecto.

Analisando-se descritivamente o grau de melhora, na PM de cada músculo, dentro de cada grupo, verificou-se que no Grupo Experimental houve maior número de pacientes com grau de melhora de três pontos; porém, com melhora de dois pontos, o Grupo Controle teve maior número de pacientes nesta faixa. Com melhora de um ponto, os grupos ficaram muito próximos; já na faixa onde não se obteve nenhuma melhora, o Grupo Experimental teve maior número de pacientes sem alteração no músculo masseter e menor número na avaliação do músculo temporal esquerdo. Somente no Grupo Experimental foi observado um caso onde houve piora do quadro álgico da paciente. Estes dados constam na Tabela 2 (página 56). Realizando-se a análise estatística para comparar o grau de melhora, não foi

encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, apesar de descritivamente se observar um resultado ligeiramente melhor no Grupo Experimental.

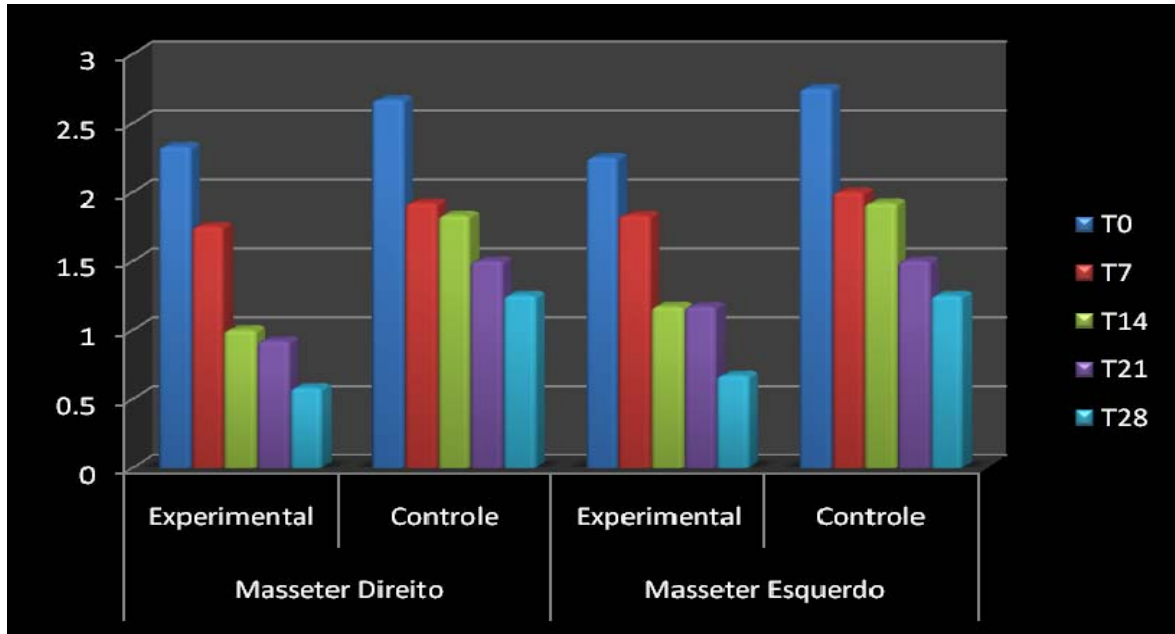


Figura 6 – Gráfico representativo da avaliação muscular por meio de PM no músculo masseter.

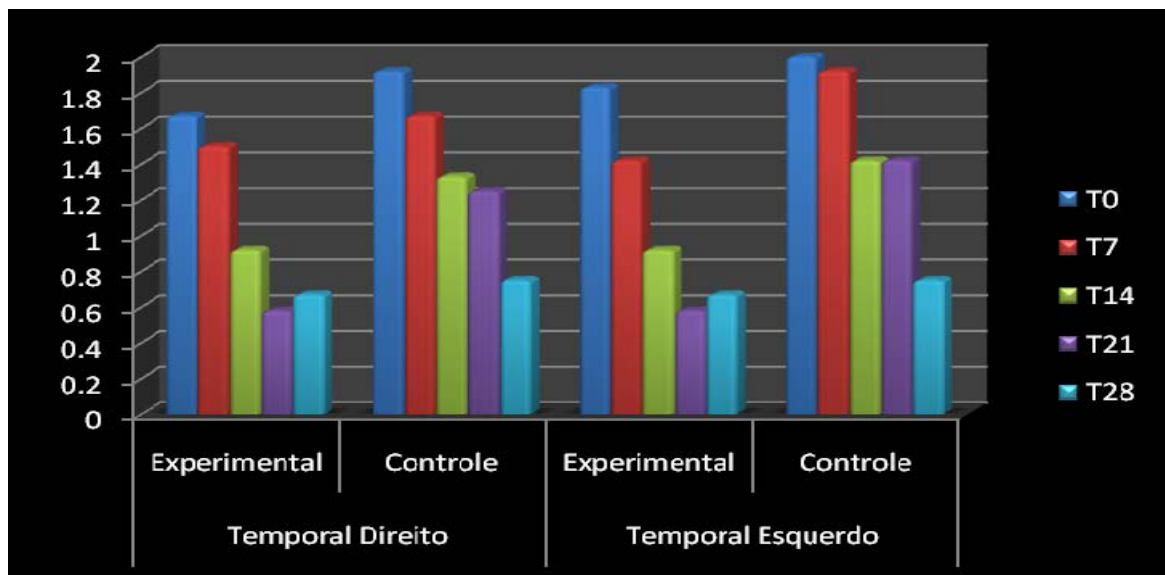


Figura 7 – Gráfico representativo da avaliação muscular por meio de PM no músculo temporal.

Tabela 2 – Análise descritiva do grau de melhora na palpação muscular.

GRUPO	GRAU DE MELHORA	Masseter direito		Masseter esquerdo		Temporal direito		Temporal esquerdo	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Experimental	+++	5	41,7	4	33,3	2	16,7	3	25,0
	++	1	8,3	1	8,3	2	16,7	1	8,3
	+	5	41,7	6	50,0	3	25,0	4	33,3
	0	0	0	0	0	4	33,3	3	25,0
	-	1	8,3	1	8,3	1	8,3	1	8,3
Controle	+++	2	16,7	2	16,7	1	8,3	1	8,3
	++	3	25,0	4	33,3	3	25,0	4	33,3
	+	5	41,7	4	33,3	5	41,7	4	33,3
	0	2	16,7	2	16,7	3	25,0	3	25,0
	-	0	0	0	0	0	0	0	0
P		0,443		0,843		0,671		0,843	

(+) representa um ponto de melhora no grau de dor de 0,1,2 ou 3 proposto por OKESON (2000).

(0) representa sem alteração no grau de dor de 0,1,2 ou 3 proposto por OKESON (2000).

(-) representa que piorou um ponto no grau de dor de 0,1,2 ou 3 proposto por OKESON (2000).

Na avaliação muscular pelo AP foi verificado o limiar de dor à pressão dos quatro grupos musculares. Da mesma forma que ocorreu durante a PM, houve melhora dos resultados, onde o limiar de dor à pressão aumentou em ambos os grupos, considerando as médias finais e iniciais. Já considerando a avaliação semanal, houve caso de piora, como no músculo masseter direito no Grupo Controle, onde o limiar de dor só aumentou na terceira avaliação (21 dias), e casos onde o quadro permaneceu inalterado de uma semana para outra, como músculo temporal direito e esquerdo no Grupo Controle de T0 para T7, músculo temporal direito Grupo Experimental de T21 para T28 (Tabela 3).

Tabela 3 – Avaliação muscular por AP expressa em Kg/cm².

GRUPO		T0	T7	T14	T21	T28	p
Masseter Direito	Experimental	1,292	1,442	1,642	1,883	1,925	0,010
	Controle	1,525	1,467	1,383	1,600	1,792	0,003
Masseter Esquerdo	Experimental	1,208	1,433	1,800	1,850	2,058	0,000
	Controle	1,383	1,467	1,475	1,642	1,842	0,037
Temporal Direito	Experimental	1,517	1,817	2,158	2,433	2,483	0,000
	Controle	1,950	1,950	2,000	2,308	2,342	0,000
Temporal Esquerdo	Experimental	1,508	1,883	1,508	2,350	2,742	0,000
	Controle	1,758	1,758	1,967	2,258	2,375	0,020

Para uma melhor visualização destes resultados foi feita a representação dos mesmos em gráficos (Figuras 8 e 9).

Uma comparação da variação na Algometria de Pressão inicial e final entre os grupos também foi estabelecida. Ao analisar a Tabela 4 (página 58), pode-se perceber que os músculos do lado esquerdo tiveram uma melhora efetiva quando comparada aos do lado direito, pois nestes foram encontradas maiores médias. A diferença entre os grupos Experimental e Controle foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

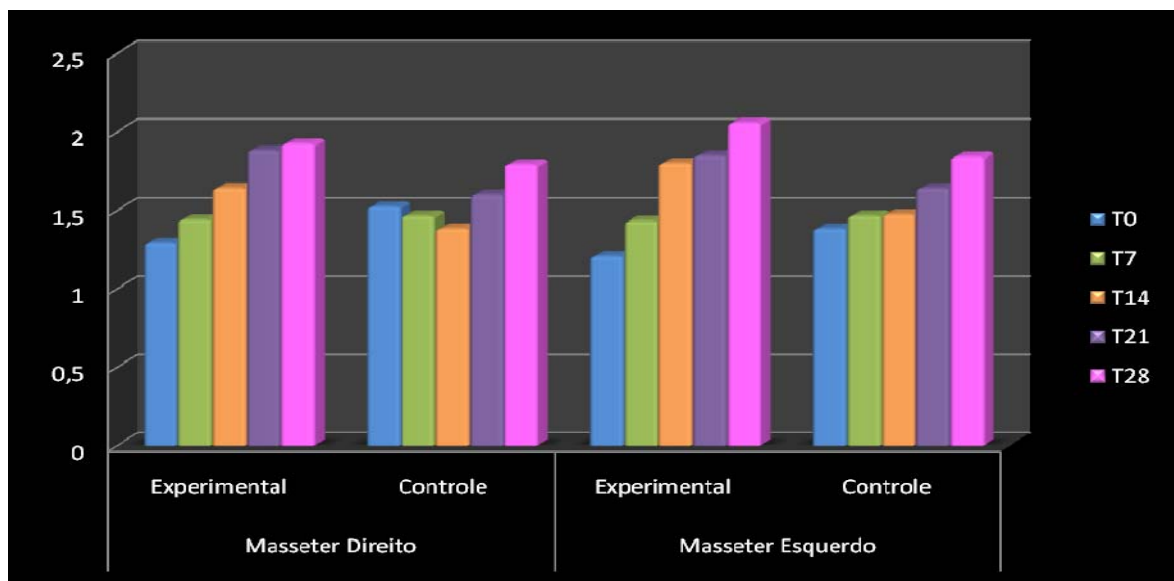


Figura 8 – Gráfico da representação da avaliação muscular por AP no músculo masseter.

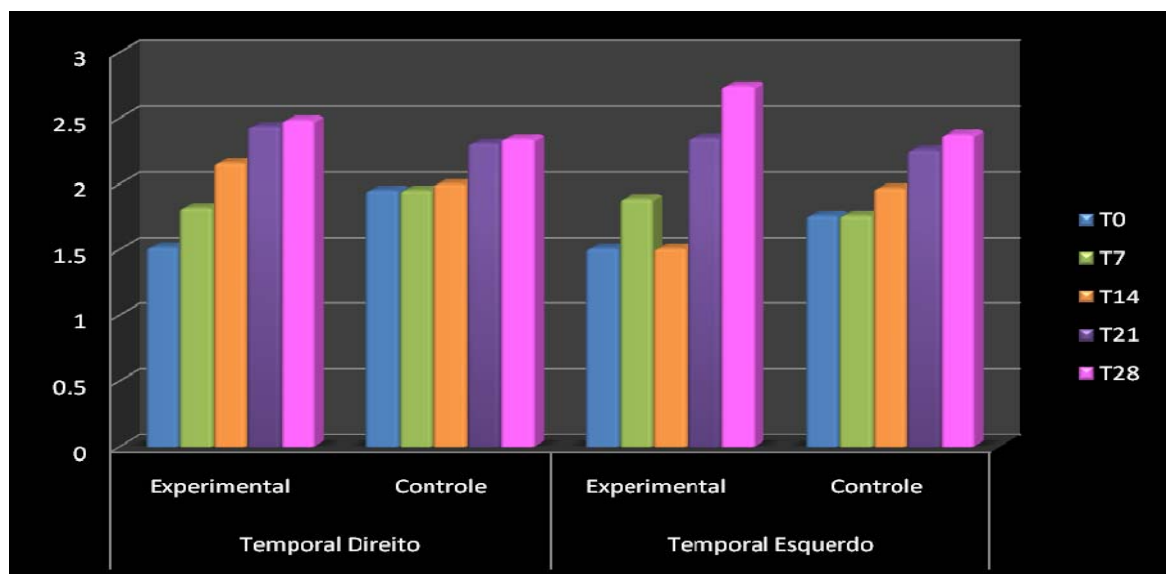


Figura 9 – Gráfico da representação da avaliação muscular por AP no músculo temporal.

Tabela 4 – Comparação da variação na AP inicial e final entre os grupos expressa em Kg/cm².

GRUPO		Masseter direito	Masseter esquerdo	Temporal Direito	Temporal esquerdo
Experimental	Média	0,5881	1,0214	0,6539	1,0214
	Desvio padrão	0,45070	1,00280	0,33573	1,00280
Controle	Média	0,1950	0,3437	0,2257	2,0861
	Desvio padrão	0,22983	0,34558	0,21207	6,27635
p		0,017	0,012	0,002	0,024

Também foi realizada avaliação da dor pela EVA, onde foi avaliado o relato subjetivo da dor das pacientes. Foi encontrada uma evolução positiva tanto no Grupo Experimental como no Grupo Controle. Os resultados desta análise descritiva foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$), sendo que no Grupo Experimental foi encontrado um melhor resultado de remissão da dor relatada quando comparado com o Grupo Controle (Figura 10).

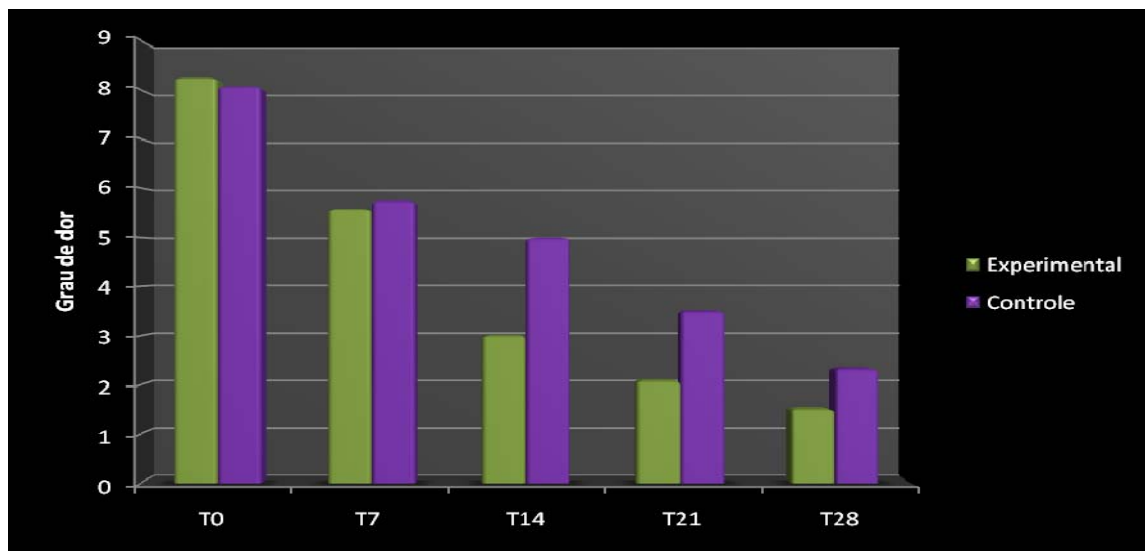


Figura 10 – Representação gráfica da avaliação da dor pela Escala Visual Analógica.

Foi realizada comparação da variação percentual da EVA inicial e final entre os grupos por meio do teste estatístico de *Mann-Whitney*, porém não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os mesmos ($p = 0,242$). A média no Grupo Experimental foi de $0,7924 \pm 0,31733$ e no Grupo Controle foi de

0,6965 ± 0,28843, demonstrando que os níveis de melhora foram muito próximos de acordo com os relatos subjetivos de dor das pacientes de ambos os grupos (Figura 11).

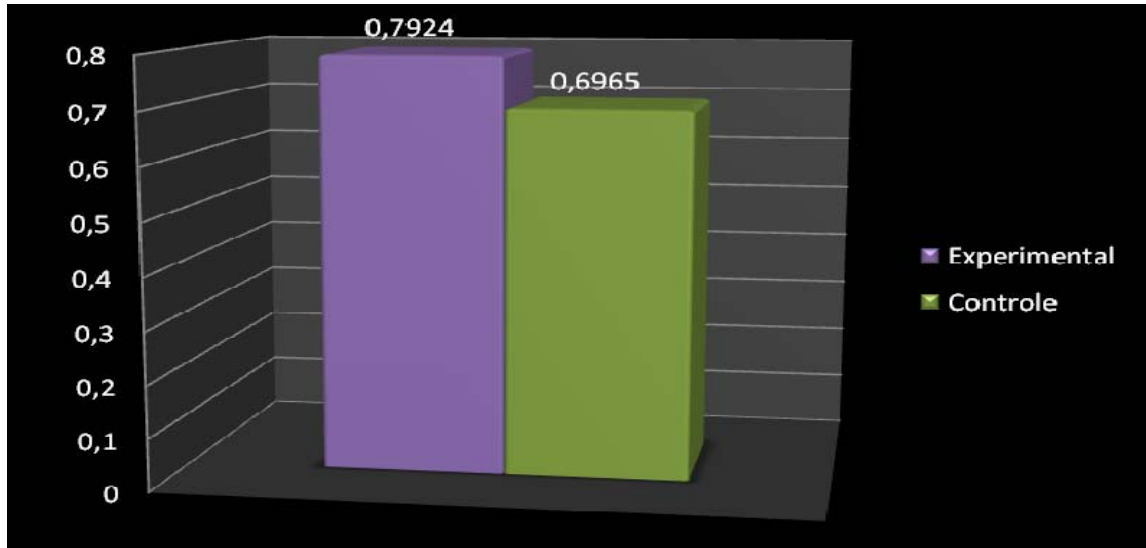


Figura 11 – Representação gráfica da variação percentual da EVA T0 -T28.

Procurou-se verificar também se houve correlação entre a PM e a AP utilizando-se o Teste de Correlação de *Spearman*. Foi encontrada uma correlação negativa significativa entre os dois métodos de avaliação muscular, o que demonstra haver correspondência de validade dos mesmos (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados obtidos no Teste de Correlação de *Spearman* entre Palpação Manual e Algometria de Pressão.

TIPO DE MENSURAÇÃO	Coefficiente de Correlação	p
PM x AP Masseter Direito	-0,579	0,003
PM x AP Masseter Esquerdo	-0,554	0,005
PM x AP Temporal Direito	-0,352	0,092
PM x AP Temporal Esquerdo	-0,497	0,014

Quando analisados os ácidos graxos presentes no plasma sanguíneo do Grupo Experimental foi possível perceber que os valores médios de EPA e DHA aumentaram de forma estatisticamente significativa ($p < 005$). Já os valores dos AA diminuíram, demonstrando que a suplementação com cápsula de n-3 foi eficaz para

estabelecer uma proporção mais equilibrada de n-6/n-3. Os resultados foram expressos sobre o percentual de ácidos graxos totais (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados iniciais e finais dos ácidos graxos n-3 (EPA/DHA) e n-6 (AA).

ÁCIDO GRAXO	Inicial	Final	p
EPA	0,63 ± 0,16	1,09 ± 0,22	0,001
DHA	1,04 ± 0,28	1,59 ± 0,41	0,001
AA	13,94 ± 0,98	10,38 ± 1,52	0,001

A Tabela 7 demonstra o resultado dos valores médios (pg/mL) dos mediadores inflamatórios (IL-10, IL-4, IL-6, IL-2 e TNF) iniciais e finais e os desvios padrões. Alguns desvios foram elevados porque a variação entre pacientes foi grande. Os mediadores pró-inflamatórios IL-6, IL-2 e TNF tiveram uma redução e os antiinflamatórios, um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,005$), demonstrando a eficácia dos n-3 na modulação da expressão de citocinas pró e antiinflamatórias.

Tabela 7 – Resultados iniciais e finais de marcadores inflamatórios

CITOCINAS	Inicial (pg/mL)	Final (pg/mL)	p
IL-10	8,14 ± 4,03	47,92 ± 23,78	0,004
IL-4	3,30 ± 1,15	7,40 ± 2,09	0,001
IL-6	6,87 ± 3,34	4,20 ± 2,61	0,001
IL-2	9,10 ± 2,63	4,20 ± 2,61	0,001
TNF	39,30 ± 10,62	23,80 ± 6,79	0,001

5 DISCUSSÃO

As desordens da musculatura mastigatória podem ser agudas, com curto tempo de recuperação, ou crônicas, onde os sintomas persistem por um maior período (MACIEL, 2003; OKESON, 2000). Existe divergência entre autores com relação ao tempo que deve ser considerado este período prolongado. Maciel (2003) considerou que a dor crônica seria aquela com mais de três meses; já para Vickers, Cousins e Woodhouse (1998), esta condição duradoura era considerada como uma dor presente por mais de seis meses. Neste estudo foi considerado o tempo maior que três meses, em concordância com Maciel (2003), devido ao fato de se observar que neste tempo já se tem um comprometimento emocional importante do paciente (MACIEL, 2003; VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998). A resposta ao tratamento em casos de dor crônica é mais demorada, por existir a presença de fatores perpetuantes e dor muscular cíclica (OKESON, 2006). Neste estudo, os resultados da avaliação muscular são compatíveis com a afirmação deste autor, pois foi observado que a melhora das pacientes foi gradativa, e para algumas, o tempo de tratamento proposto nem foi suficiente para remissão total da dor, talvez por se tratar de quadros de mialgia crônica.

As disfunções dos músculos mastigatórios são, provavelmente, a queixa mais comum de DTM dos pacientes, e geralmente estão associadas com dor e disfunção (OKESON, 2000, 2006). Em concordância com o autor, isto pôde ser verificado durante o exame clínico das pacientes avaliadas para se fazer a composição da amostra deste estudo. Porém, Okeson (2000, 2006) não citou que o distúrbio muscular crônico é mais comum que o agudo, fato que foi observado durante a anamnese das pacientes que procuraram tratamento.

A MCCM não é caracterizada por todos os sinais cardinais da inflamação, principalmente, os clássicos (hiperemia, edema), o que pôde ser visto durante a realização da pesquisa. Mas este distúrbio clínico apresenta características próximas a outras disfunções inflamatórias, e responde ao tratamento com o uso de antiinflamatórios (OKESON, 2006). Devido a isto, foi proposto o estudo com uso do n-3, citado por vários autores pelo seu potencial antiinflamatório (ANDRADE; RIBEIRO; CARMO, 2006; CALDER, 2002; CHRISTENSEN, 2006; COVINGTON,

2004; FAROOQUI et al., 2007; FETT et al., 2001; HARRIS, 2008; KURZWEIL; GROSSMAN, 2006; LACERDA et al., 2005; LOGAN, 2004; MAZUR, 2007; PERCIVAL, 1997; SANGIOVANNI; CHEW, 2008; SCHMIDT; JORGENSEN; WATKINS, 2007), como terapia para casos de inflamação crônica, assim como proposto por Calder (1998, 2006), Calder, Friedman e Moe (2006), Grimble (2002), Simopoulos (2002); porém, neste estudo foi verificada sua atuação concomitante ao uso da férula neuromiorrelaxante.

A melhora da dor muscular foi alcançada nos dois grupos acompanhados neste estudo, sendo que no Grupo Experimental esta foi maior. Embora tenham sido avaliadas condições de dor muscular diferentes, os resultados deste estudo são condizentes com a afirmação de Almeida, Mello e Irikura (2003), quando relataram que houve o mesmo padrão de remissão da dor nos grupos que fizeram uso de placa estabilizadora isolada ou em conjunto com o antiinflamatório, porém, no grupo que fez a associação das duas terapêuticas, placa e antiinflamatório, o tratamento teve melhor efeito.

Esta pesquisa avaliou o efeito do n-3 na condição inflamatória muscular denominada MCCM, porém, até então, não foi encontrado na literatura nenhum protocolo terapêutico a ser seguido. A dosagem proposta no estudo foi de 0,54 g de EPA + 0,36 g de DHA ao dia, para mulheres, totalizando 0,9 g/dia de EPA + DHA, valores próximos ao proposto pela WHO, que recomendou 0,3 a 0,5 g/dia de EPA + DHA. Para que fossem evitados efeitos colaterais para as pacientes, a dosagem utilizada neste estudo se encontrava abaixo de valores utilizados em outras pesquisas que verificaram efetividade de tratamento de outras doenças inflamatórias (CALDER, 1998; FRIEDMAN; MOE, 2006; GIL, 2002). Segundo Gil (2002) existe na literatura uma variação das dosagens de EPA + DHA utilizadas para doenças inflamatórias, de 1,8 a 5,4 g/dia, não havendo um consenso entre os autores pesquisados.

Foi verificado neste estudo que a utilização de cápsulas de n-3 é uma forma de suplementação alimentar viável para se utilizar em pesquisa, concordando com Din, Newby e Flapan (2004), além de ser uma opção de baixo custo e bem tolerada pelos pacientes (BEMRAH et al., 2008; CALDER, 2002; LOGAN, 2004), para o alívio da dor e controle de diversos tipos de inflamação.

Com relação aos efeitos adversos, Friedman e Moe (2006) consideraram existir risco de aumento do tempo de sangramento em doses acima de 3 g/dia de óleo de peixe, mas sem comprovação científica. Outros efeitos adversos citados na literatura são os incômodos gastrointestinais como náuseas, desarranjo intestinal e gosto de peixe na boca (COVINGTON, 2004; FRIEDMAN; MOE, 2006; KRIS-ETHERTON; HARRIS; APPEL, 2002; ROSS; SEGUIN; SIESWERDA, 2008). No entanto, neste estudo, não houve nenhuma queixa das pacientes com relação a reações adversas, talvez pela baixa dosagem utilizada. Isto ratifica o que foi considerado por Covington (2004), quando defendeu que os efeitos adversos são dose-dependente.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre Grupo Controle e Experimental, apesar de, na análise descritiva, observar melhor resultado da condição muscular dolorosa no Grupo Experimental. Esta diferença poderia ser estatisticamente significativa se a dosagem utilizada tivesse sido mais elevada, concordando com Walser e Stebbins (2008), que relataram que seriam necessárias doses altas de n-3 (5g de EPA + DHA) para melhorar as chances de se obter alterações mensuráveis. Já Calder e Grimble (2002) citaram que, com a ingestão de doses acima de 2,3 g/dia de EPA + DHA poderia haver efeitos antiinflamatórios satisfatórios. A comparação das dosagens de n-3 citadas por Walser e Stebbins (2008) e por Calder e Grimble (2002), pode não se aplicar ao presente estudo, por se tratar de indicações de tratamentos para fins distintos, além do emprego de metodologias bastante diferenciadas.

A definição da dosagem de n-3 utilizada nesta pesquisa foi difícil por não haver trabalhos prévios propondo um protocolo terapêutico para o fim desejado, e também por haver na literatura inconsistências em alguns estudos, devido a diferenças nos métodos, populações estudadas, variações na dose e/ou composição do óleo de peixe utilizado (DIN; NEWBY; FLAPAN, 2004; DECKELBAUM et al., 2008; HOGG et al., 2006). Outra dificuldade relatada por Deckelbaum e colaboradores (2008) e Friedman e Moe (2006) foi a utilização nos estudos realizados de amostras pequenas, com curto tempo de acompanhamento para definir os efeitos sobre a utilização do n-3 em longo prazo. Nestes termos, os resultados deste estudo poderiam ter sido mais significativos se houvesse tempo maior de acompanhamento, o que reforça as considerações de Deckelbaum e colaboradores (2008), quando comentaram que existem muitas pesquisas não

conclusivas; daí a necessidade de estudos para reforçar recomendações de ingestões específicas de n-3 para diferentes condições, definindo assim, efeitos e dosagens para cada fim.

Aarsetoy e colaboradores (2008) e Harris e colaboradores (2007) apontaram que baixos níveis sanguíneos de n-3 (EPA + DHA) podem influenciar o aumento do risco da síndrome coronária aguda. Em tratamentos para problemas cardiovasculares existe divergência com relação às dosagens utilizadas em pesquisas. No estudo de Svensson e colaboradores (2006), os pacientes fizeram uso de duas cápsulas de 1,7 g de n-3 ao dia, durante dois anos e foi observada redução significativa de infarto do miocárdio, o que pode ser explicado pelo poder anti-trombótico e antiinflamatório do n-3. Já no estudo de Walser e Stebbins (2008), onde pretendiam verificar os efeitos benéficos do n-3 na função cardiovascular, utilizaram em seu Grupo Experimental uma dieta contendo 2 g/dia de DHA e 3 g/dia de EPA, durante seis semanas, com participantes com idade entre 20 e 51 anos. No estudo de Buckley e colaboradores (2008) foi proposta uma dosagem de 1,9 g de EPA + DHA, combinada a exercícios, para reduzir o risco de problemas cardiovasculares em jogadores de futebol australianos. Foram administradas seis cápsulas de 1 g contendo 260 mg de DHA e 60 mg de EPA por dia, durante cinco semanas consecutivas. O resultado encontrado nos diversos estudos citados foi satisfatório. Isto ratifica as afirmações de Deckelbaum e colaboradores (2008), da necessidade de mais pesquisas para definir recomendações de ingestões específicas de n-3 para cada doença sistêmica, e reforça a inconsistência (dosagens de n-3 e tempo de suplementação), que foi encontrada na literatura durante o levantamento bibliográfico realizado nesta pesquisa.

Com o aumento dos níveis de EPA e DHA no plasma, e concomitante redução do AA, neste estudo, obteve-se uma melhor proporção de n-6/n-3. Esta proporção reduziu de aproximadamente 8/1 para 5/1. Esta redução de AA/EPA foi coincidente com o estudo de Sorgi e colaboradores (2007), que também obtiveram esta melhor proporção só que, com a utilização de uma dosagem maior de n-3 e por um período prolongado. Segundo Simopoulos (2002) existe uma necessidade de retorno para uma relação mais fisiológica de n-6/n-3 em torno de 1-4/1 ao invés de 16-20/1 obtidos atualmente nas dietas ocidentais. Já para Andrade, Ribeiro e Carmo (2006), os PUFA n-3 no organismo, em uma proporção entre 3:1 a 5:1 de n-6/n-3 seria o necessário para apresentar efeitos benéficos. Contudo, neste estudo não foi

alcançada esta proporção. Talvez, devido a isto não tenha sido alcançada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O estudo de Lacerda e colaboradores (2005) revelou que o equilíbrio entre os ácidos graxos n-3 e n-6 obtidos por meio da dieta, durante 15 dias, reduziu de forma significativa a dor e a inflamação pós-operatória em casos de extração de terceiros molares inclusos. Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, entre 15 e 30 anos, separados em dois grupos: Grupo Controle, sem modificação de dieta e Grupo Experimental, onde foi proposta dietoterapia rica em n-3 (4 g de semente de linhaça). A utilização de analgésicos foi reduzida em 51% dos pacientes e 100% do uso de antibióticos. No grupo onde foi utilizada a dietoterapia não houve relato de dor moderada ou intensa, apenas dor leve, que foi mensurada por meio de EVA. O resultado obtido no estudo foi bastante significativo, demonstrando grande diferença entre os grupos. O mesmo não ocorreu neste estudo, talvez por ter sido utilizada uma dosagem menor do n-3, e pelo fato de Lacerda e colaboradores (2005) terem associado o uso de suplementação vitamínica concomitante.

Bemrah e colaboradores (2008) propuseram doses de EPA + DHA entre 3 a 4 g/dia para ter efeito nutricional benéfico. Já Ross, Seguin e Sieswerda (2008), por meio de uma revisão sistemática, concluíram que seria necessário de 1 a 2 g/dia de n-3 para se obter uma resposta positiva. Os resultados deste estudo não estão de acordo com as afirmações dos autores citados anteriormente, pois, apesar de ter sido utilizada dosagem menor destes ácidos graxos foram obtidos resultados benéficos com relação à redução da dor e a alteração de mediadores inflamatórios.

No estudo de Fett e colaboradores (2001) foram avaliados os efeitos dos ácidos graxos n-3 em duas etapas: fase de pré-suplementação (28 dias) e outra fase suplementada (28 dias). Este tempo utilizado de fase suplementada foi suficiente para provocar alterações nas proporções de n-6/n-3 no sangue, trazendo assim benefícios aos pacientes. Apesar de terem sido utilizadas dosagens de n-3 maiores no estudo de Fett e colaboradores (2001), e indicada sua ingestão para se obter aumento de massa e força muscular, pode-se comparar a efetividade do tempo de suplementação que também foi suficiente para proporcionar alterações positivas às pacientes que compuseram o Grupo Experimental.

Calder (2006) e Calder e Grimble (2002) afirmaram que os ácidos graxos n-3 agem como antagonistas do ácido araquidônico. Além disto, podem afetar componentes tanto da imunidade natural quanto da adquirida, incluindo a produção

de citocinas, modulando as quantias e tipos de eicosanóides produzidos (CALDER; GRIMBLE, 2002; COVINGTON, 2004; SIMOPOULOS, 2002). Em concordância com os relatos de Farooqui e colaboradores (2007), que óleo de peixe inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, IL-1, IL-2, IL-6, e com os autores listados anteriormente, nesta pesquisa, houve diferença na produção dos mediadores inflamatórios.

Neste estudo, com a análise dos ácidos graxos presentes no sangue, foi verificado aumento dos níveis de EPA e DHA, diminuição do AA, aumento dos índices de citocinas antiinflamatórias (IL-10 e IL-4) e diminuição da expressão das pró-inflamatórias (IL-6, IL-2, TNF). Esta variação dos mediadores inflamatórios seria resultado da ação do n-3 (CALDER, 2006; KURZWEIL; GROSSMAN, 2006; SIMOPOULOS, 2000, 2002). A redução do AA disponível foi responsável pela diminuição dos mediadores pró-inflamatórios, o que confirma as considerações de Calder (1998), Harris (2008), Luster (1998) e Percival (1999), quando apontaram que os AA são precursores diretos de mediadores pró-inflamatórios. Estes autores também afirmaram que o tipo de prostaglandina ou leucotrieno produzido é diretamente influenciado pelo tipo de gorduras incluídos na dieta. Estas considerações também foram verificadas nesta pesquisa, onde o aumento da disponibilidade de DHA e EPA por meio da suplementação com cápsulas contendo estes ácidos graxos, inibiu competitivamente a liberação de AA e, conseqüentemente, reduziu a produção de eicosanóides pró-inflamatórios.

Brasileiro Filho (2000) relatou que novas substâncias antiinflamatórias seriam aquelas com a propriedade de bloquear seletivamente a adesão e a migração de leucócitos, interferindo com a expressão das moléculas de adesão, ou de modular a síntese, liberação e efeitos das principais citocinas pró-inflamatórias, como TNF. No caso da presente pesquisa, o n-3 se enquadra nesta classificação de substância antiinflamatória por ter alterado a expressão de citocinas. Com isto, corroborando com os relatos de Brasileiro Filho (2000) e Percival (1999) houve um favorecimento do predomínio de mediadores antiinflamatórios sobre os pró-inflamatórios, responsável pela alteração da manutenção do processo inflamatório.

Os resultados obtidos neste estudo também se assemelham aos de Andrade, Ribeiro e Carmo (2006), que revelaram que o perfil de ácidos graxos plasmáticos se alterou no grupo suplementado com n-3, houve aumento de EPA e DHA e redução do AA. Porém, as metodologias aplicadas foram diferentes.

Andrade, Ribeiro e Carmo (2006) verificaram os efeitos da suplementação com 0,95 g/dia de EPA e 0,5 g/dia de DHA em homens e por um período maior (45 dias). O número de indivíduos das amostras utilizadas foi próximo ao deste estudo, Grupo Experimental e Controle com n = 10. Assim, como nesta pesquisa foram realizadas coletas de sangue inicial e final (após suplementação), o material foi encaminhado para análise de ácidos graxos plasmáticos por cromatografia gasosa e houve alteração significativa da composição dos ácidos graxos, com aumento de n-3 e redução do n-6.

Thies e colaboradores (2001) diligenciaram um estudo e encontraram resultados que corroboram com os obtidos nesta pesquisa. Grupos suplementados com óleo de peixe não tiveram alteração da produção de IL-2. A dosagem utilizada foi de 1 g/dia de EPA +DHA, próxima à deste estudo, porém, foram selecionados sujeitos saudáveis entre 55-75 anos.

Ao contrário do que foi encontrado neste estudo, onde houve redução dos mediadores inflamatórios TNF, IL-6 e IL-2, Wallace, Miles e Calder (2003), não encontraram como resultado em sua pesquisa alteração na produção de TNF e interleucinas, com exceção da IL-6, com as dosagens de 0,44, 0,94 ou 1,09 g/dia de EPA + DHA. A diferença dos resultados encontrados pode ter ocorrido porque os pesquisadores investigaram os efeitos imunológicos do EPA + DHA em indivíduos do sexo masculino, de 18 a 39 anos, acompanhados por 12 semanas.

Resultados próximos ao de Wallace, Miles e Calder (2003) foram encontrados por Kew e colaboradores (2003), mesmo com o emprego de metodologias distintas. Kew e colaboradores (2003) fizeram uma pesquisa com o objetivo de determinar os efeitos do enriquecimento da dieta com ALA ou EPA + DHA na imunidade responsável pela representação das funções-chaves dos neutrófilos, linfócitos e monócitos humanos. Foi realizado um estudo placebo controlado, duplo-cego, com 150 indivíduos (homens e mulheres), entre 25 e 72 anos, randomizado em uma das cinco intervenções: placebo (sem adição de n-3); 4,5 ou 9,5 g ALA/dia e 0,77 ou 1,7g EPA + DHA/dia por seis meses. Foram coletadas amostras de sangue no início do experimento, depois de três e de seis meses. Chegou-se a conclusão que uma ingestão de ALA menor ou igual a 9,5 g/dia ou de EPA + DHA menor ou igual a 1,7 g/dia, não alterou a atividade funcional de neutrófilos, monócitos ou linfócitos, mas mudou a composição de ácidos graxos das células mononucleares.

No presente estudo, as amostras foram armazenadas a -80°C para que fosse evitada a oxidação dos ácidos graxos, de acordo com a metodologia empregada por Sanders e colaboradores (2006), Svensson e colaboradores (2006), Thies e colaboradores (2001) e Wallace, Miles e Calder (2002). Como os autores citados, Aarsetoy e colaboradores (2008) armazenaram as amostras até o momento da extração dos ácidos graxos, porém a uma temperatura de -70°C , e a esta temperatura, os mesmos permaneceram estáveis por quatro anos, até a análise por cromatografia gasosa.

A descrição da dor e o relato da intensidade da mesma pelos pacientes promovem informações importantes para o diagnóstico (VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998). Porém, não existe um método totalmente confiável para mensurá-la. Alguns autores defenderam o uso das EVA, relatando que estas escalas são eficientes na avaliação da dor crônica e do grau de desconforto que esta causa ao paciente, pois permitem evidenciar aspectos subjetivos e associá-los à evolução do tratamento (CONTI, 1997; VICKERS; COUSINS; WOODHOUSE, 1998; RIZZATTI-BARBOSA et al., 2000; FRICTON; DUBNER, 2003). Já Friction e Dubner (2003) e Gomes e colaboradores (2008) disseram que a PM é a técnica clínica mais amplamente empregada para avaliar a dor muscular, mesmo sendo um método subjetivo e difícil de quantificar ou padronizar. Gomes e colaboradores (2008) recomendaram o desenvolvimento de mais pesquisas para esclarecer as vantagens e desvantagens da PM em pontos específicos. Para melhorar a avaliação muscular, Friction e Dubner (2003) citaram que poderia ser utilizado o algômetro de pressão para se obter o limiar de dor à pressão e ter medidas confiáveis e válidas deste limiar, tanto em pacientes com síndromes de dor musculoesqueléticas quanto em indivíduos assintomáticos. Contrário ao que foi relatado pelos autores, apesar de concordar que a AP é mais específica que a PM, Gomes e colaboradores (2008) em estudo, demonstraram que tanto a PM quanto a AP apresentaram validade na identificação de sujeitos assintomáticos; porém, foram ineficientes na identificação de pacientes com DTM.

No presente estudo foi observado que todos os três tipos de avaliação citados (EVA, PM, AP) foram válidos para se verificar o grau de melhora da condição dolorosa dentro de cada grupo. Na comparação entre Experimental e Controle, a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa na avaliação por AP, já na PM e EVA, isto não ocorreu. Este resultado concorda com as afirmações de Friction

e Dubner (2003), pois foi eficiente a mensuração em pacientes sintomáticos. A introdução do emprego da AP foi uma forma de minimizar a natureza subjetiva da PM, ratificando as considerações feitas por Friction e Dubner (2003) e Gomes e colaboradores (2008). A diferença de resultado encontrada para cada método empregado pode se justificar por haver uma correlação linear negativa entre as medidas, pois quando uma apresenta valor alto a outra apresenta valor baixo.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo pode-se concluir que:

- Houve melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$) da dor tanto no Grupo Experimental que fez uso de n-3 e férula neuromiorrelaxante, quanto no Grupo Controle, que fez uso somente deste dispositivo;
- Analisando descritivamente os resultados, a remissão da dor no Grupo Experimental foi mais efetiva que no Grupo Controle;
- Obteve-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos somente na avaliação da dor por Algometria de Pressão;
- A utilização da dosagem de n-3 proposta no estudo foi eficaz para reduzir a proporção de n-6/n-3 no sangue, com aumento dos níveis plasmáticos de EPA e DHA, e redução do ácido araquidônico;
- A ingestão das cápsulas de n-3 proporcionou a diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento da expressão das citocinas antiinflamatórias, comprovando o potencial antiinflamatório destes ácidos graxos poliinsaturados.

REFERÊNCIAS¹

AARSETOY, H. et al. Low levels of cellular omega-3 increase the risk of ventricular fibrillation during the acute ischaemic phase of a myocardial infarction. **Resuscitation**, London, v. 78, p. 258-264, Sep. 2008.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. The Benefits of Eating Fish. Disponível em: <<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3040358>>. Acesso em: 20 nov. 2007.

ALMEIDA, F. G.; MELLO, E. B.; IRIKURA, S. Terapêuticas farmacológica e oclusal em cefaléias relacionadas a desordens temporomandibulares. **Rev Serviço ATM**, Juiz de Fora, v. 3, n. 1, p. 22-29. jan./jun. 2003.

ANDRADE, P. M. M.; RIBEIRO, . G.; CARMO, M. G. T. Suplementação de ácidos graxos ômega 3 em atletas de competição: impacto nos mediadores bioquímicos relacionados com o metabolismo lipídico. **Rev Bras Med Esporte**, São Paulo, v. 12, n. 6, p. 339-44. nov./dez. 2006.

BAYS, E. B. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. **Am J Cardiol**, New York, v. 99, n. 6, p. 35-43, Mar. 2007.

BRASILEIRO FILHO, G. B. Inflamações. In: _____. **Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 7, p. 112-148.

BECHARA, G. H.; SZABÓ, M. P. **O processo inflamatório: componente e eventos celulares**. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/download/deptos/patologia/bechara/inflamacao2.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2007.

BEMRAH, N. Fish and seafood consumption and omega 3 intake in French coastal populations: CALIPSO survey. **Public Health Nutr**, Wallingford, v. 12, n. 1-10, p. 1-10, June 2008.

BRIOSCHI, E. F. C. et al. Nutrição e dor miofascial. **Rev DOR**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 785-98. abr./maio/jun. 2006.

¹ De acordo com NRB-6023, da Associação Brasileira de Normas Técnicas, agosto de 2002. Abreviaturas dos títulos dos periódicos em conformidade com o MEDLINE.

BUCKLEY, J. D. et al. DHA-rich fish oil lowers heart rate during submaximal exercise in elite Australian Rules footballers. **J Sci Med Sport**, Belconnen, doi:10.1016/j.jsams.2008.01.011, p. 1-5, June 2008.

CALDER, P. C. Dietary modification of inflammation with lipids. **Proc Nutr Soc**, London, v. 61, n. 4, p. 345-358, Aug. 2002.

_____. Immunoregulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 4, p. 467-490, Apr. 1998.

_____. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, Edinburgh, v. 75, n. 9, p. 197-202, Sep. 2006.

CALDER, P. C.; GRIMBLE, R. F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **Eur J Clin Nutr**, London, v. 56, n. 3, p. 14-19, Aug. 2002.

CHEATHAM, C. L.; COLOMBO, J.; CARLSON, S. E. n-3 fatty acids and visual acuity development: methodologic and conceptual considerations. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 83 (suppl), p. 1458S-1466S, June 2006.

CONTI, P. C. R. Low Level Laser Therapy in the Treatment Temporomandibular Joint Disorders (TMD): A Double-blind Pilot Study. **J Craniomandibular Pract**, Chattanooga, v. 15, n. 2, p. 144-149, Apr. 1997.

COVINGTON, M. B. Ômega-3 Fatty Acids. **Am Fam Physician**, Kansas City, v. 70, n. 1, p. 133-140, July 2004.

DECKELBAUM, R. J. Conclusions and recommendations from the symposium, Beyond Cholesterol: Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease with n-3 Fatty Acids. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 87, n. 6, 2010S-2012S, June 2008.

DIN, J. N.; NEWBY, D. E.; FLAPAN, A. D. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease – fishing for a natural treatment. **BMJ**, London, v. 328, n. 2, p. 30-35, Jan. 2004.

EL-BADRY, R.; GRAF, P.; CLAVIEN. Omega 3 – Omega 6: What is right for the liver? **J Hepatol**, Amsterdam, v. 47, n. 5, p. 718-725, Nov. 2007.

FAROOQUI, A. A. et al. **Comparison of biochemical effects of statins and fish oil in brain: The battle of the titans**. *Brain Res Rev*. 2007. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/brainresrev>. Acesso em: 28/10/2007

FETT, C. A. et al. Suplementação de ácidos graxos ômega-3 ou triglicerídeos de cadeia média para indivíduos em treinamento de força. **Motriz**, Rio Claro, v. 7, n. 2, p. 83-91, jul./dez. 2001.

FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids, (2002/2005). Disponível em: <<http://www.iom.edu/CMS/3788.aspx>>. Acesso em: 29 set. 2007.

FRICTON, J. R.; DUBNER, R. **Dor Orofacial e Desordens Temporomandibulares**. São Paulo: Santos, 2003. 540p.

FRIEDMAN, A.; MOE, S. Review of the Effects of Omega-3 Supplementation in Dialysis Patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, Washington, v. 1, p. 182–192, Mar. 2006.

FUNK, C. D. Prostaglandins and Leucotrienes: Advanced in Eicosanoid Biology. **Science**, Washington, v. 294, p. 1871-1875, Nov. 2001.

GALAN, P. The SU.FOL.OM3 Study: a secondary prevention trial testing the impact of supplementation with folate and B-vitamins and/or Omega-3 PUFA on fatal and non fatal cardiovascular events, design, methods and participants characteristics. **Trials**, London, v. 9, n. 5, p. 1-9, June 2008.

GIL, Á. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. **Biomed Pharmacother**, Paris, v. 56, p. 388-396, Dec. 2002.

GOMES, M. B. et al. Palpation and Pressure Pain Threshold : Reliability and Validity in Patients with Temporomandibular Disorders. **J Craniomandibular Pract**, Chattanooga, v. 26, n. 3, p. 1-9, July 2008.

HARRIS, W. S. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 87, n. 6, 1997S-2002S, June 2008.

HARRIS, W. S. et al. Blood Omega-3 and Trans Fatty Acids in Middle-Aged Acute Coronary Syndrome Patients. **Am J Cardiol**, New York, v. 99, n. 1, p. 154-158, Jan. 2007.

HOGG, R. J. et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the southwest pediatric nephrology study group. **Clin J Am Soc Nephrol**, Washington, v. 1, n. 3, p. 467-474, May 2006.

HONG, D. D. et al. Divergent effects of eicosapentanoic and docosahexaenoic acid ethyl esters, and fish oil on hepatic fatty acid oxidation in the rat. **Biochim Biophys Acta**, Amsterdam, v. 1635, n. 128, p. 29-36, Nov. 2003.

JORGE, P. A. R. et al. Efeito dos Ácidos Graxos Ômega-3 sobre o Relaxamento-Dependente do Endotélio em Coelhos Hipercolesterolêmicos. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 69, n. 1, p. 13-18, jul. 1997.

KEW, S. et al. Lack of effect of foods enriched with plant-or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 77, n. 5, p. 1287-1295, May 2003.

KRIS-ETHERTON, P. M.; HARRIS, W. S.; APPEL, L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. **Circulation**, Dallas, v. 106, n. 21, p. 2747-2758, Nov. 2002.

KURZWEIL, R.; GROSSMAN, T. **A Medicina da Imortalidade: as dietas, os programas e as inovações tecnológicas que prometem revolucionar nosso processo de envelhecimento**. São Paulo: Aleph, 2006.

LACERDA, E. C. D. et al. Dietoterapia: o equilíbrio entre ômega 6 e ômega 3 no controle da inflamação e da dor bucofacial. **Rev Bras Odontol**, Rio de Janeiro, v. 62, n. 3 e 4, p. 256-259, 2005.

LAURETANI, F. et al. Omega-6 and omega-3 fatty acids predict accelerated decline of peripheral nerve function in older persons. **Eur J Neurol**, Oxford, v. 14, n. 7, p. 801-808, July 2007.

LEPAGE, G.; ROY, C. C. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. **J Lipid Res**, Bethesda, v. 27, n. 1, p. 114-120, Jan. 1986.

LOGAN, A. C. Omega-3 fatty-acids and major depression: a primer for the mental health Professional. **Lipids Health Dis**, London, v. 3, n. 25, p. 1-8, Nov. 2004.

LOPES, C. et al. Quantificação da ingestão de ácidos gordos. Comparação entre os resultados de um questionário semi-quantitativo da frequência alimentar, registros alimentares e a análise do tecido adiposo subcutâneo. **Arq Med**, Porto, v. 16 (Supl 6), p. 7-11, 2002.

LUND, J. P.; SESSLE, B. J. Mecanismos neurofisiológicos. *In*: Zarb GA, Carlsson GE, Sessle BJ, Mohl ND. **Disfunções da articulação temporomandibular e dos músculos da mastigação**. 2 ed. São Paulo: Santos, 2000. p. 188-207.

LUSTER, A. D. Chemokines- Chemotactic Cytokines that Mediate Inflammation. **N Engl J Med**, Boston, v. 338, n. 7, p. 436-445, Feb. 1998.

MACIEL, R. N. **ATM e Dores Craniofaciais – Fisiopatologia Básica**. São Paulo: Editora Santos, 2003. 438 p.

MAZUR, S. Omega-3 Fatty Acids and Fish Consumption. **Physicians for social responsibility**. Disponível em: <<http://www.psr.org>>. Acesso em: 24 out. 2007.

MARTIN, C. A.; MATCHUSHITA, M.; SOUZA, N. E. de. Ácidos graxos *trans*: implicações nutricionais e fontes na dieta. **Rev Nutr**, Campinas, v. 17, n. 3, p. 361-368, jul./set. 2004.

MIDDLETON, S. J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementantation in the maintenance of remission of ulcerative colitis. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 16, n. 6, p. 1131-1135, June 2002.

OKESON, J.P. **Dores bucofaciais de Bell – Tratamento Clínico da Dor Bucofacial**. 6. ed, São Paulo: Quintessence, 2006. 567p.

_____. **Tratamento da Desordens Temporomandibulares e Oclusão**. 4 ed, São Paulo: Artes Médicas, 2000. 500 p.

PERCIVAL, M. Understanding the natural management of pain and inflammation. **Clin Nutr Insights**, Holdings, v. 4, n. 30, p. 1-5. Apr. 1999.

RIZZATTI-BARBOSA, C. M., et al. Avaliação diária da dor na desordem temporomandibular. **Rev Assoc Bras Odontol Nac**, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 171-175, jun./jul. 2000.

ROSS, B. M.; SEGUIN, J.; SIESWERDA, L. E. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? **N Engl J Med**, Boston, v. 6, n. 21, Sep. 2007.

SAKAMOTO, T.; CANSEV, M.; WURTMAN, R. J. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. **Brain Res**, Amsterdam, v. 89, n. 8, p. 1-10, Nov. 2007.

SANDERS, T. A. B. et al. Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of α -linoleic acid, eicosapentanoic and docosahexaenoic

acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70y: the OPTILIP Study. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 84, n. 9, p. 513-522, Sep. 2006.

SANGIOVANNI, J. P.; CHEW, E. Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. **Prog Retin Eye Res**, Oxford, v. 24, n. 1, p. 87-138, Jan. 2005.

SANTOS, J. S. et al. Ingesta diária dos organoclorados lindano, hexaclorobenzeno e p,p'-diclorodifenil dicloroetileno a partir de leite esterilizado. **Pesticidas Rev Ecotoxicol Meio Ambiente**, Curitiba, v. 15, n.1, p. 85-92, jan./dez. 2005.

SIQUEIRA, J. T. T. de; TEIXEIRA, M. J. Dor músculo-esquelética do segmento cefálico. **Rev Med**, São Paulo, v. 80, ed. esp. parte 2, p. 290-296, 2001.

SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **J Am Coll Nutr**, Bethesda, v. 21, n. 6, p. 495-505, Dec. 2002.

_____. SYMPOSIUM: Role of poultry products in enriching the human diet with n-3 PUFA: human requirement for n-3 polyunsaturated fatty acids. **Poult Sci**, College Station, v. 79, n. 2, p. 961-970, Apr. 2000.

SORGI, P. J. et al. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Nutr J**, London, v. 6, n. 16, p. 1-16, July 2007.

SVENSSON, M. et al. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. **Clin J Am Soc Nephrol**, Washington, v. 1, n. 7, p. 780-786, July 2006.

SWITZER, K. C. et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in Th-1 polarized murine CD₄⁺ cells. **J Lipid Res**, Bethesda, v. 45, n. 8, p. 1482-1492, Aug. 2004.

TAZIKI, O. et al. The effect of low dose omega-3 on plasma lipids in hemodialysis patients. **Saudi J Kidney Dis Transplant**, Riyadh, v. 18, n. 4, p. 571-576, Nov. 2007.

THIES, F. et al. Dietary supplementation with eicosapentanoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged > 55 y. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 73, n. 3, p. 539-548, Mar. 2001.

UETANABARA, R.; MAZZETO, M. O.; HOTTA, T. H. Análise dos sinais e sintomas de pacientes com desordens na articulação temporomandibular (DATM). **Rev Univ Metod Piracicaba**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 44-49, jul./dez. 2001.

VICKERS, E. R.; COUSINS, M. J.; WOODHOUSE, A. Pain description and severity of chronic orofacial pain conditions. **Aust Dent J**, Sydney, v. 43, n. 6, p. 430-439, Dec. 1998.

VON SCHACKY, C.; HARRIS, W. S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. **Cardiovasc Res**, London, v. 73, n. 1, p. 310-315, Jan. 2007.

WALLACE, F. A.; MILES, E. A. CALDER, P. C. Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. **Br J Nutr**, London, v. 89, n. 3, p. 679-689, May 2003.

WALSER, B.; STEBBINS, C. L. Omega-3 fatty acid supplementation enhances stroke volume and cardiac output during dynamic exercise. **Eur J Appl Physiol**, Berlin, v. 144, n. 3, p. 455-461, Oct. 2008.

WATKINS, B. A. et al. Dietary PUFA and flavonoids as deterrents for environmental pollutants. **J Nutr Biochem**, Stoneham, v. 18, n. 3, p. 196-205, Mar. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Recommendations for preventing cardiovascular diseases. Disponível em:
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao_cvds.pdf>.
Acesso em: 20 nov. 2007.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações contidas neste foram fornecidas pelo realizador do projeto (*Prof. Josemar Parreira Guimarães*), com o objetivo de firmar acordo por escrito mediante o qual o voluntário da pesquisa autoriza a sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o sujeito avaliado e outra para os arquivos do pesquisador.

- 1. Título preliminar do trabalho:** Avaliação da influência da suplementação alimentar com ômega 3 na remissão da mialgia crônica centralmente mediada.
- 2. Objetivo principal:** Avaliar a influência de suplementação alimentar na remissão da mialgia crônica centralmente mediada.
- 3. Justificativa/Benefícios:** Este estudo será importante para avaliar o grau de melhora de pacientes com quadro de mialgia crônica centralmente mediada por meio do uso do ômega-3 em cápsulas. Acredita-se que a complementação do tratamento convencional dos pacientes que apresentem esta condição muscular inflamatória, possa vir a ser um fator de fundamental importância no controle da dor nestes casos, reduzindo o uso de analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais. Além do fato de que o uso de ômega 3 para este fim seria uma opção de baixo custo aliada ao tratamento de suporte na Desordem Temporomandibular.
- 4. Procedimentos:** Serão fornecidas aos pacientes, já em tratamento com férula neuromiorrelaxante, cápsulas de 1g de óleo de peixe, para serem ingeridas 3 vezes ao dia, ou seja, após café da manhã, almoço e jantar, durante 30 dias consecutivos. As cápsulas serão do fornecedor **Pharma Special**, do fabricante **Juste**, origem da Espanha, procedência nacional, com concentrações de 18% do ácido eicosapentaenóico (EPA) e 12% do ácido docosapentaenóico (DHA). Serão realizadas coletas de sangue, por profissional especializado, mediante punção venosa com agulhas e seringas descartáveis, no início e após trinta dias do uso da suplementação, para dosagem de ácidos graxos. Esta coleta será realizada pela manhã, com jejum prévio de 12 horas. Na ocorrência de qualquer reação adversa ou efeito colateral decorrente da utilização do suplemento, deverá ser suspensa imediatamente a ingestão das cápsulas e o paciente entrará em contato com o pesquisador responsável para que as devidas providências sejam tomadas, como a procura por auxílio médico.
- 5. Riscos esperados:** A suplementação com 3 g/dia de ômega 3 é segura e para o paciente, sendo assim considerada uma pesquisa de risco mínimo para o paciente (como a ocorrência de náuseas, vômitos e diarreias), pois a dosagem proposta está dentro dos padrões já utilizados em diversos estudos prévios e próximo dos níveis recomendados pelo FNB.
- 6. Indenização/Ressarcimento:** Os voluntários desta pesquisa não serão remunerados por esta participação, contudo, terão todos os gastos tidos para a realização desta ressarcidos, e no caso de quaisquer prejuízos que possam vir a ter, estes serão devidamente indenizados.
- 7. Informações adicionais:** O voluntário tem a garantia de que receberão respostas às suas perguntas e esclarecimentos das dúvidas sobre o estudo (riscos, benefícios, andamento e resultados) sempre que preciso. Os voluntários não serão identificados na publicação do trabalho em revista especializada e têm liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo.
- 8. Consentimento pós-informação:**

Eu, sr(a) _____, portador da cédula de identidade nº _____, certifico que, tendo lido as informações prévias e tendo sido suficientemente esclarecido pelos responsáveis sobre todos os itens, estou plenamente de acordo com a realização do estudo, autorizando a minha participação no mesmo, como voluntário.
Juiz de Fora, ___ de _____ de 200_.

Josemar Parreira Guimarães
Coordenador responsável

Karine Aparecida Gois
Mestranda pesquisadora

Participante da pesquisa

EM CASO DE DÚVIDA AOS ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA:

Comitê de Ética - Pró - Reitoria de Pesquisa/UFJF
Campus Universitário, s/n - Juiz de Fora – MG
Cep: 36.036-900 Fone: (32) 3229-3788
1ª via – Voluntário / 2ª via – arquivo

Qualquer dúvida ou solicitação favor entrar em contato com o coordenador do projeto: Prof. Josemar Parreira Guimarães (no “SERVIÇO ATM” da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora pelo telefone 3229-3865 ou e-mail: atmjf@acessa.com) ou mestranda pesquisadora Karine Aparecida Gois (pelo telefone 3215-4804 ou e-mail kgois@hotmail.com.br).

ANEXO B – SETOR DE TRIAGEM E ATENDIMENTO DE URGÊNCIA
Serviço ATM – Faculdade de Odontologia/UFJF

DATA: ___/___/___.

1. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____ SEXO: _____
 DATA NASC: ___/___/___ IDADE: _____ anos.
 PROFISSÃO: _____
 ENDEREÇO: _____ BAIRRO: _____ CIDADE: _____
 ESTADO: ___ CEP: _____ TEL: _____

2. EXAME CLÍNICO:

- QUEIXA PRINCIPAL: _____
 - INÍCIO E EVOLUÇÃO DA DOENÇA ATUAL: _____

 - HISTÓRIA MÉDICA: _____

3-AVALIAR:

<input type="checkbox"/> cefaléia	<input type="checkbox"/> ruídos articulares
<input type="checkbox"/> dor articular	<input type="checkbox"/> tontura
<input type="checkbox"/> dor facial	<input type="checkbox"/> edema facial
<input type="checkbox"/> dor cervical	<input type="checkbox"/> assimetria facial
<input type="checkbox"/> dor nas costas	<input type="checkbox"/> dor nos dentes
<input type="checkbox"/> dor nos olhos	<input type="checkbox"/> alteração na abertura bucal
<input type="checkbox"/> lacrimejamento	<input type="checkbox"/> movimentos excursivos alterados
<input type="checkbox"/> otalgia	<input type="checkbox"/> bruxismo
<input type="checkbox"/> zumbido	<input type="checkbox"/> apertamento
<input type="checkbox"/> pressão nos ouvidos	<input type="checkbox"/> outros hábitos bucais: _____

4-O PACIENTE DEVERÁ SER INSCRITO NO SERVIÇO: Sim Não

5-HÁ NECESSIDADE DE INSCREVÊ-LO URGENTEMENTE: Sim Não

6-O paciente pode ser encaminhado para algum projeto? Sim Não
 Qual? _____

7-OBSERVAÇÕES: _____

Ciente, _____

Paciente

 Profissional responsável

ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 216/2007

Protocolo CEP-UFJF: 1132.178.2007 **FR:** 147584 **CAAE:** 0155.0.180.000-07

Projeto de Pesquisa: "Avaliação da Influência da suplementação alimentar com ômega-3 na remissão da mialgia crônica centralmente mediada"

Pesquisador Responsável: Josemar Parreira Guimarães

Pesquisadores Participantes: Karine Aparecida Gois

Instituição: Faculdade de Odontologia

Sumário/comentários

O CEP analisou o Protocolo, 1132.178.2007, Grupo III, e considerou que:

- Os autores do projeto apresentam um estudo onde se pretende avaliar a influência da suplementação com Omega 3 ($\omega 3$) na remissão da mialgia crônica centralmente mediada (miosite crônica), distúrbio muscular crônico contínuo originário predominantemente de efeitos do SNC que são sentidos periféricamente nos tecidos musculares (inflamação neurogênica). O $\omega 3$ é um ácido graxo essencial que influencia vários processos biológicos como a inflamação.
- Objetivo geral: Avaliar a influência de suplementação alimentar na remissão da mialgia crônica centralmente mediada. Objetivo específico: Avaliar se uma suplementação de ômega-3 é capaz de contribuir para a remissão da dor em pacientes com mialgia crônica centralmente mediada.
- Para realização da pesquisa os pesquisadores pretendem suplementar com cápsulas contendo 1g/dia de óleo de peixe, 3 vezes ao dia, após café da manhã, almoço e jantar, durante um período de 30 dias consecutivos, um grupo de indivíduos, em tratamento de suporte em Desordem Temporomandibular, com utilização de férula neuromiorrelaxante, no Serviço de Diagnóstico e Orientação a pacientes com Desordem Temporomandibular (SERVIÇO ATM) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG. Como critérios de inclusão foram citados: idade entre 20 e 40 anos, ambos os sexos, quadro de mialgia crônica centralmente mediada, presente em repouso e exacerbada durante a função. Como critérios de exclusão foram citados: pacientes em uso de medicação com potencial antiinflamatório e analgésico, gestantes e pacientes com déficits cognitivos que impeçam a compreensão e aderência às orientações do estudo. Como etapas do estudo foram citadas: avaliação da dor; anamnese com levantamento de dados pessoais e os relativos à miosite crônica e estado de saúde geral; exame físico e reavaliação, realizada uma vez por semana durante um mês e 30 dias após a aplicação da metodologia; suplementação com cápsulas contendo 1g de óleo de peixe três vezes ao dia, análise sanguínea para monitorar a relação de ômega 6/ômega 3 e análise estatística. A análise dos teores dos ácidos graxos $\omega 6$ e $\omega 3$ será realizada no Laboratório de Bioquímica Nutricional da Universidade Federal de Viçosa(UFV) por cromatografia gasosa. Os autores da pesquisa pretendem realizar um estudo piloto, com 4 pacientes em cada grupo antes da realização da pesquisa propriamente dita.
- A revisão da literatura e a metodologia foram apresentadas corretamente.
- A amostra consistirá de 40 pacientes que atendam aos critérios apontados anteriormente que serão distribuídos homoganeamente quanto a gênero e idade em dois grupos de 20 pacientes sendo um grupo experimental, que receberá a suplementação com $\omega 3$ e outro grupo controle que farão apenas uso da férula neuromiorrelaxante.
- A revisão da literatura e as referências bibliográficas listadas sustentam os objetivos do estudo.
- O orçamento detalhado foi apresentado no projeto e os custos do mesmo serão financiados pelo Serviço de ATM da Faculdade de Odontologia e pela pesquisadora Karine A Gois.
- O cronograma apresentado mostra que a pesquisa teve início em julho de 2007 com o levantamento bibliográfico e tem término previsto para dezembro de 2008. A aplicação da metodologia está prevista para acontecer entre os meses de março e junho de 2008. A pesquisadora ressalta que o estudo piloto terá início após parecer favorável deste comitê.

Prof.ª *Cynthia P. Schmitz Corrêa*
Coordenadora
CEP - UFJF

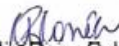


UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito. Consta o objetivo da pesquisa, a justificativa para a execução da mesma, os benefícios esperados, a forma de fazer contato com os pesquisadores e com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFJF).
- O pesquisador responsável possui experiência profissional que o qualifica para desenvolver o projeto de pesquisa proposto.
- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado.
Juiz de Fora, 27 de Março de 2008


Profa. Ms. Cyntia Haze Schmitz Corrêa
Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI	
DATA:	28/03/2008
ASS:	