

# Therapy with omega-3 fatty acids for patients with chronic pain and anxious and depressive symptoms\*

*Uso de terapêutica com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com dor crônica e sintomas ansiosos e depressivos*

Matheus Lopes Cortes<sup>1</sup>, Martha Moreira Cavalcante Castro<sup>2</sup>, Rosangela Passos de Jesus<sup>3</sup>, João Araújo de Barros Neto<sup>4</sup>, Durval Campos Kraychete<sup>5</sup>

\* Recebido do Ambulatório de Dor do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA.

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Anxious and depressive disorders very often follow with chronic painful conditions and are associated to a range of negative outcomes. In spite of this association, both pain and these disorders are often inadequately managed, leading to labor incapacity, worsening of health and quality of life and increased health costs. A review was carried out of therapeutic actions of omega-3 (w-3) fatty acids to treat chronic pain patients with anxious and depressive symptoms.

**CONTENTS:** Studies are showing that anxious and depressive symptoms contribute to worsen pain and that chronic pain contributes for such disorders. It is possible that substances able to decrease pain may also relieve anxious and depressive symptoms. Omega-3 fatty acids may act on neuroprotection and mood stabilization, and may even decrease the inflammatory status common in chronic pain. Clinical trials have shown the effectiveness of fatty acids in patients with anxious and depressive symptoms and chronic pain.

**CONCLUSION:** Supplementation with w-3 fatty acids for chronic pain patients with anxious and depressive symptoms may be an effective strategy to improve both such symptoms and pain.

**Keywords:** Anxiety, Chronic pain, Depression, Omega-3.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Desordens ansiosas e depressivas muitas vezes ocorrem simultaneamente com condições dolorosas crônicas e são associadas à uma gama de desfechos negativos. Apesar desta associação, tanto a dor quanto essas desordens são frequentemente tratadas de forma inadequada, causando incapacidade laboral, redução da saúde, da qualidade de vida e aumento dos custos com a saúde. Foi realizada uma revisão das ações terapêuticas dos ácidos graxos ômega-3 (w-3) no tratamento de pacientes com dor crônica que apresentam sintomas ansiosos e depressivos.

**CONTEÚDO:** Estudos vêm demonstrando que sintomas ansiosos e depressivos contribuem para exacerbar o quadro algico e que a presença de dor crônica contribui para o surgimento destes transtornos. É possível que o emprego de substâncias capazes de reduzir os sintomas algicos possa aliviar os sintomas ansiosos e depressivos. O ácido graxo (w-3) pode atuar na neuroproteção e estabilização do humor, e na redução do estado inflamatório, comum na dor crônica. Ensaios clínicos evidenciaram a eficácia do ácido graxo em pacientes com sintomas ansiosos e depressivos, e com dor crônica.

**CONCLUSÃO:** A suplementação com ácidos graxos w-3 em pacientes com dor crônica que apresentam sintomas ansiosos e depressivos pode ser uma estratégia efetiva tanto para a melhoria destes sintomas quanto do quadro algico.

**Descritores:** Ansiedade, Depressão, Dor crônica, Ômega-3.

## INTRODUÇÃO

A dor crônica é um problema de saúde que afeta um terço dos adultos<sup>1</sup>. Fatores como etilismo, tabagismo, idade elevada, peso corporal acima do ideal, gênero feminino, baixa condição socioeconômica, pouca escolaridade, inatividade física, realização de trabalhos manuais e situação conjugal encontram positivas associações com esta morbidade, que está entre as principais causas de absenteísmo e reduzida produtividade no trabalho, licenças médicas, aposentadoria por doença, indenizações trabalhistas, benefícios previdenciários e pensões<sup>2-5</sup>.

A dor crônica é frequentemente acompanhada por comorbidades psiquiátricas, como os distúrbios depressivos e de ansiedade. Em cerca de 40% dos casos as alterações de humor tem curta duração,

1. Nutricionista. Mestrando em Alimentos Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor Substituto da UFBA Campus Anísio Teixeira. Vitória da Conquista, BA, Brasil.

2. Doutora em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora da UFBA e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

3. Doutora em Ciências da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Professora Adjunta da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil.

4. Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor Assistente da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil.

5. Doutor em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor Adjunto da UFBA. Coordenador do Ambulatório de Dor do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA). Salvador, BA, Brasil.

Apresentado em 02 de outubro de 2012.

Aceito para publicação em 28 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:

Matheus Lopes Cortes

Avenida Sete de Setembro, 2515, Corredor da Vitória  
40080-003 Salvador, BA.

E-mail: matheuscortes@hotmail.com

mas na maioria das vezes são recorrentes e se tornam, em 5% a 30% dos pacientes, distúrbios crônicos<sup>6</sup>. Entretanto, apesar desta associação, tanto a dor quanto as desordens psiquiátricas são comumente tratadas de forma inadequada, o que resulta em aumento da intensidade da dor, incapacidade laboral, redução da saúde e da qualidade de vida (QV), elevando os custos do tratamento<sup>7,8</sup>.

A suplementação com ácidos graxos ômega-3 (w-3), nutriente a que se atribui propriedades nutracêuticas, parece que pode atenuar a dor e os distúrbios psiquiátricos<sup>9,10</sup>.

Dessa forma, para analisar essa hipótese, foi realizada revisão das ações terapêuticas dos ácidos graxos w-3 no tratamento de pacientes com dor crônica que apresentam sintomas ansiosos e depressivos, nas bases de dados BBO, LILACS, Pubmed e Scielo, sendo incluídos trabalhos publicados no período de 2000 a 2012.

## SINTOMAS ANSIOSOS E DEPRESSIVOS NO PACIENTE COM DOR CRÔNICA

Evidências vêm confirmando que, mesmo em quadros eminentemente orgânicos, a influência dos aspectos psicológicos é relevante na queixa de dor, sendo demonstrada significativa relação entre dor crônica e transtornos psiquiátricos<sup>11</sup>.

A dor pode contribuir para a manifestação de respostas ansiosas, pois funciona como sistema de alerta desencadeando reações de luta e de fuga. Isso se traduz em sentimentos de medo e insegurança diante do desconhecimento diagnóstico. Quando a causa do fenômeno doloroso não é superada, tornando-se um processo crônico, sentimentos como desesperança, impotência e desespero podem ceder lugar a sintomas depressivos ou a própria depressão maior<sup>12</sup>. Outra maneira de entender os efeitos da ansiedade e da depressão é estudá-los sobre o processo de estresse. Vem sendo proposto que fatores de vulnerabilidade, como a ansiedade e a depressão, podem afetar negativamente os pacientes pelo aumento da exposição ou reatividade ao estresse e, assim, aumentar relatos de dor<sup>13</sup>. É possível que a ansiedade se manifeste por meio de excitação física, aumento da sensibilidade à dor ou interpretação das sensações como dolorosas; e que a depressão se revele pela ausência de prazer, podendo aumentar a vulnerabilidade à dor em momentos de estresse<sup>14</sup>.

Um estudo<sup>15</sup> com o objetivo de identificar a frequência de sintomas ansiosos e depressivos em portadores de neuropatia periférica revelou a presença de sintomas ansiosos em 68,5% e sintomas depressivos em 51,9% dos indivíduos avaliados.

Outro estudo, conduzido com a população israelita, constatou que a dor crônica está significativamente associada com maior probabilidade de desordens ansiosas e depressivas. As desordens ansiosas foram três vezes mais comuns e as depressivas duas vezes mais comuns nos pacientes com dor crônica quando comparados aos que não tinham dor<sup>7</sup>.

Estudo<sup>8</sup> que avaliou 400 indivíduos portadores de dor crônica identificou alta prevalência de ansiedade e de depressão, sendo 70% e 60%, respectivamente. Observou-se ainda, que as comorbidades associadas com ansiedade, depressão e dor crônica eram significativamente maiores do que aquelas associadas apenas com a dor crônica, e que aqueles indivíduos que apresentavam ansiedade e depressão possuíam piores resultados quanto à QV quando comparados aos indivíduos sem ansiedade e depressão.

Estudo<sup>5</sup> com 1209 indivíduos participantes do *Netherlands Study of Depression and Anxiety* foram avaliados para determinar o impacto da dor no curso das desordens ansiosas e depressivas, e foi observado que elevado número de locais de dor, dor nas articulações, uso diário de fármacos para a dor e graus mais intensos de dor estavam associados com pior curso dessas desordens.

Outro estudo<sup>14</sup>, as taxas de prevalência de depressão na artrite reumatoide (AR) foram bem superiores aos relatados na comunidade em geral, mas semelhante a outras doenças crônicas. A depressão na AR está associada com maiores níveis de atividade da doença, dor, fadiga, incapacidade de trabalho, menor cumprimento do tratamento e maior risco de mortalidade e suicídio.

Outros autores<sup>1</sup> avaliaram os efeitos da dor crônica musculoesquelética isolada ou em associação com ansiedade e depressão. Para tanto, os participantes do estudo foram divididos em 4 grupos: grupo P (*pain*), grupo PD (*pain and depression*), grupo PA (*pain and anxiety*) e grupo PDA (*pain, depression and anxiety*). Os autores observaram que os pacientes do grupo P possuíam menor intensidade da dor quando comparados com os indivíduos do grupo PDA. A depressão e a ansiedade foram fortemente associadas ao número de dias em que os indivíduos estiveram afastados de suas atividades habituais (escola, trabalho) como consequência da dor, sendo a média de 18 dias no grupo P, 32 dias no grupo PA, 38 dias no grupo PD e 42,6 dias no grupo PDA.

Assim, constata-se que a presença destas comorbidades psiquiátricas contribui para um pior curso da doença nos pacientes com dor crônica, tornando incontestável a necessidade de acompanhamento por especialista em saúde mental e por equipe multidisciplinar<sup>7</sup>. Considerando que os sintomas de ansiedade e depressão são comumente encontrados nesses pacientes e que a efetiva relação de causa e consequência ainda não está bem estabelecida, é possível que recursos capazes de contribuir no tratamento do processo doloroso sejam também capazes de auxiliar no desaparecimento desses sintomas, principalmente quando a dor for o principal desencadeador dos quadros psíquicos. Do mesmo modo, é plausível que o emprego de agentes que reduzam os sintomas dos transtornos ansiosos e depressivos também colabore com a redução do quadro algico.

## A TERAPÊUTICA COM ÔMEGA-3

Diversas alternativas não farmacológicas têm sido utilizadas para auxiliar o tratamento da dor crônica e de suas consequências. Entre essas alternativas destaca-se a utilização de nutrientes que apresentem efeitos similares aos fármacos da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINH), como os ácidos graxos w-3<sup>9</sup>.

Os ácidos graxos poli-insaturados, grupo ao qual pertence o w-3, atuam na sinalização celular, regulação enzimática, síntese de eicosanóides, regulação da migração neuronal, determinação da plasticidade sináptica e modulação de citocinas que possuem atividade neuromodulatória e neurotransmissora<sup>16</sup>. Atualmente, são relatados vários benefícios da ingestão de w-3, estando relacionado com a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, infecções, lesões e alterações imunológicas<sup>17</sup>.

Muitos mecanismos são sugeridos para explicar a ligação entre w-3 e desordens psiquiátricas, incluindo: alterações nas funções

das membranas; estabilização do humor; aumento na expressão de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), proteína envolvida na neuroproteção, incluindo sobrevivência neuronal, arborização dendrítica, plasticidade sináptica e neurodesenvolvimento; redução da inflamação e, por fim, mudança na síntese de eicosanóides, docosatrienos e de genes do sistema nervoso central. O ácido docosahexaenóico (DHA), um dos componentes do w-3, ao ser incorporado às membranas celulares dos neurônios, pode levar à melhor ligação dos neurotransmissores aos seus receptores. O ácido eicosapentaenóico (EPA), outro componente do w-3, parece aumentar o suprimento de oxigênio e glicose para o cérebro e proteger contra o estresse oxidativo<sup>18</sup>.

A suplementação de DHA e EPA em períodos críticos de desenvolvimento (gestação e lactação) é essencial para a maturação cortical, sinaptogênese e mielinização, podendo também reduzir o risco de déficits cognitivos e psicopatológicos na idade adulta<sup>19</sup>.

Afirma-se ainda, que a deficiência de DHA está associada com disfunções na estabilidade da membrana neuronal, na neuroplasticidade e na transmissão da serotonina, norepinefrina e dopamina, que podem ser relacionadas à etiologia dos distúrbios do humor e com as manifestações cognitivas da depressão. Já o EPA, por sua ação anti-inflamatória, pode estar associado aos sintomas somáticos na depressão<sup>10</sup>.

A associação entre o consumo de w-3 e a presença de sintomas depressivos e ansiosos está sendo investigada, e tem sido notado que sociedades com alto consumo de w-3 apresentam menor prevalência de depressão. Constatou-se ainda que os pacientes com depressão maior possuem menores níveis corpóreos de w-3 e que há correlação negativa significativa entre esses níveis e a gravidade dos sintomas depressivos<sup>10</sup>.

Corroborando com estas observações, estudo<sup>20</sup> indicou que a depressão clínica é acompanhada de menor nível eritrocitário de w-3, assim como reduzidos níveis plasmáticos e cerebrais desse ácido graxo. Em adição, afirmam que elevada concentração de ácido araquidônico (AA), ou alta razão AA/EPA no sangue, plasma e eritrócitos está associada com aumento da gravidade dos sintomas depressivos.

Apesar destas evidências positivas, alguns estudos demonstram não haver efeitos benéficos significativos da ingestão de w-3 como proteção ao risco de desenvolvimento de sintomas depressivos<sup>21,22</sup>. Metanálise<sup>23</sup> conduzida para avaliar os efeitos do w-3 na depressão demonstrou que não há efeitos significativos do ácido graxo em relação ao placebo, sugerindo que os estudos que encontraram relação benéfica apresentavam falhas metodológicas. Em contrapartida, outra recente metanálise<sup>24</sup> observou que a efetividade do w-3 está relacionada à razão EPA/DHA que compõe o produto, evidenciando que aqueles estudos em que o w-3 suplementado possuía um mínimo de 60% de EPA apresentaram resultados benéficos significativos.

Estudo<sup>25</sup> conduzido com indivíduos adultos da Coreia do Sul evidenciou que os níveis eritrocitários de w-3 e de EPA e DHA isolados eram significativamente menores em pacientes com depressão comparados àqueles sem depressão.

Em adolescentes esta associação também vem sendo elucidada. Investigou-se o *status* de w-3 e w-6 em adolescentes com transtornos alimentares e sintomas depressivos, e foi observado que estes

indivíduos possuíam significativamente menores níveis de w-3 e maior razão ômega 6/ômega 3 do que adolescentes com transtornos alimentares sem os sintomas depressivos<sup>26</sup>. Estes resultados foram corroborados em estudo realizado com adolescentes australianos, no qual foi visto que pacientes portadores de transtornos alimentares e sintomas depressivos apresentavam ingestão de w-3 significativamente menor do que aqueles unicamente com transtornos alimentares<sup>27</sup>.

Poucos estudos investigaram a atuação deste ácido graxo nos transtornos de ansiedade, ainda que seja sugerido que o w-3 possa interferir nesta desordem devido à similaridade de alguns mecanismos fisiopatológicos entre a ansiedade e a depressão. Tem sido relatado que indivíduos sem depressão, mas com ansiedade social, apresentam menores níveis de w-3 nas membranas eritrocitárias, alta razão ômega 6/ômega-3 e correlação negativa entre os níveis de w-3 e os escores de ansiedade, quando comparados a indivíduos do grupo controle<sup>24</sup>.

Estudos experimentais<sup>28,29</sup> realizados em modelos animais verificaram que dieta deficiente em w-3 está associada à presença de ansiedade, e que a suplementação deste ácido graxo promoveu melhora tanto na ansiedade, quanto nos parâmetros à ela relacionados. Outro estudo<sup>30</sup> evidenciou que a suplementação de w-3 em fases iniciais do desenvolvimento cerebral de ratos obteve êxito em reduzir efeitos ansiogênicos de eventos estressores.

Ensaio clínico<sup>31</sup> avaliou os efeitos da suplementação de w-3 em estudantes e verificou que a suplementação de 2,5 g/dia por 12 semanas foi capaz de reduzir os escores de ansiedade.

No entanto, quando se trata da presença de ansiedade e depressão em portadores de dor crônica, as ações benéficas do w-3 ganham novos aspectos.

Evidências consistentes mostram interações competitivas entre o w-3 e o w-6 na formação dos eicosanóides. Aumento no consumo de w-3 resulta em sua elevação nos fosfolípidos das células inflamatórias, assim, devido haver menor quantidade de substrato disponível para a síntese de eicosanóides a partir do w-6, a suplementação com w-3 na dieta de humanos tem resultado em decréscimo na produção das prostaglandinas e tromboxanos de segunda série e leucotrienos de quarta série, todos potentes inflamatórios<sup>16,31-33</sup>.

Em adição, é posto que sintomas ansiosos e depressivos possam aumentar a expressão de citocinas inflamatórias, o que contribuiria para elevação do quadro algíco, e que mecanismos inflamatórios estão envolvidos na fisiopatologia destes sintomas, num ciclo vicioso. Como o consumo de w-3 resulta na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, ocasionaria, portanto, redução da hiperalgesia e dos sintomas ansiosos e depressivos<sup>31</sup>.

Assim, levando-se em consideração a associação já estabelecida entre a presença de dor e os sintomas ansiosos e depressivos, é possível que a melhoria dos sintomas psicológicos possa estar relacionada à ação direta do w-3 em nível cerebral ou indireta, pela ação deste ácido graxo na atenuação do quadro inflamatório que levaria à dor.

## CONCLUSÃO

Tanto pelas suas ações diretas em estruturas cerebrais quanto pela sua característica anti-inflamatória, a suplementação com w-3 pode vir a ser uma estratégia benéfica para melhorar sintomas ansiosos e

depressivos e o quadro algico em pacientes com dor crônica. São necessários ensaios clínicos bem conduzidos para avaliar a utilidade desta suplementação no protocolo de tratamento dos indivíduos acometidos por essas entidades nosológicas, bem como para o estabelecimento da dose e do tempo de suplementação necessários para alcançar resultados positivos.

## REFERÊNCIAS

- Bair MJ, Wu J, Damush TM, et al. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med*. 2008;70(8):890-7.
- Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):173-83.
- Sá K, Baptista AF, Matos MA, et al. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(4):622-30.
- Rocha SS, Mendonça JF, Alencar Júnior FGP. Estudo da prevalência de fatores etiológicos em pacientes com dor miofascial orofascial. *Rev Odonto UNESP*. 2007;36(1):41-6.
- Gerrits MM, Vogelzangs N, van Oppen P, et al. Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2012;153(2):429-36.
- Cordeiro Q, El Khouri ME, Corbett CE. Dor musculoesquelética na atenção primária à saúde em uma cidade do Vale do Mucuri, nordeste de Minas Gerais. *Acta Fisiatr*. 2008;15(4):241-4.
- Goral A, Lipsitz JD, Gross R. The relationship of chronic pain with and without comorbid psychiatric disorder to sleep disturbance and health care utilization: results from the Israel National Health Survey. *J Psychosom Res*. 2010;69(5):449-57.
- Castro MMC, Quarantini LC, Daltro C, et al. Comorbidade de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes com dor crônica e o impacto sobre a qualidade de vida. *Rev Psiq Clín*. 2011;38(4):126-9.
- Maroon JC, Bost JW. W-3 Fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory: an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg Neurol*. 2006;65(4):326-31.
- Su KP. Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: how does fish oil act as a 'mind-body interface'? *Neurosignals*. 2009;17(2):144-52.
- Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000;40(10):818-23.
- Dysvik E, Vinsnes AG, Eikeland OJ. The effectiveness of a multidisciplinary pain management programme managing chronic pain. *Int J Nurs Pract*. 2004;10(5):224-34.
- Smith BW, Zautra AJ. The effects of anxiety and depression on weekly pain in women with arthritis. *Pain*. 2008;138(2):354-61.
- Covic T, Cumming SR, Pallant JF, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the depression, anxiety and stress scale (DASS) and the hospital, anxiety and depression scale (HADS). *BMC Psychiatry*. 2012;12:6.
- Brasil ISPS, Pondé MP. Sintomas ansiosos e depressivos e sua correlação com intensidade da dor em pacientes com neuropatia periférica. *Rev Psiquiatr*. 2009;31(1):24-31.
- Zemdegs JCS, Pimentel GD, Priel MR. Ácidos graxos ômega 3 e tratamento da esquizofrenia. *Rev Psiq Clín*. 2010;37(5):223-7.
- Andrade PMM, Do Carmo MGT. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. *Metabólica*. 2006;8(3):135-43.
- Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, et al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(7):1029-47.
- Vines A, Delattre AM, Lima MMS, et al. The role of 5-HT1A receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: A possible antidepressant mechanism. *Neuropharmacology*. 2012;62:184-191.
- Jadoon A, Chiu CC, McDermott L, et al. Associations of polyunsaturated fatty acids with residual depression or anxiety in older people with major depression. *J Affect Disord*. 2012;136(3):918-25.
- Lucas M, Mirzaei F, O'Reilly EJ, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of clinical depression in women: a 10-y prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(6):1337-43.
- Kesse-Guyot E, Touvier M, Andreeva VA, et al. Cross-sectional but not longitudinal association between n-3 fatty acid intake and depressive symptoms: results from the SUVI-MAX 2 study. *Am J Epidemiol*. 2012;175(10):979-87.
- Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1272-82.
- Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, et al. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic (EPA) acid in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1577-84.
- Park Y, Kim M, Back D, et al. Erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acid and seafood intake decrease the risk of depression: case-control study in Korea. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(1):25-31.
- Swenne I, Rosling A, Tengblad S, et al. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acids are associated with depression in adolescents with eating disorders and weight loss. *Acta Paediatrica*. 2011;100(12):1610-5.
- Allen KL, Mori TA, Beilin L, et al. Dietary intake in population-based adolescents: support for a relationship between eating disorder symptoms, low fatty acid intake and depressive symptoms. *J Hum Nutr Diet*. 2012. [Epub ahead of print].
- Harauma A, Moriguchi T. Dietary n-3 fatty acid deficiency in mice enhances anxiety induced by chronic mild stress. *Lipids*. 2011;46(5):409-16.
- Vinot N, Jouin M, Lhomme-Duchadeuil A, et al. Omega-3 fatty acids from fish oil lower anxiety, improve cognitive functions and reduce spontaneous locomotor activity in a non-human primate. *Plos One*. 2011;6(6):1-8.
- Ferraz AC, Delattre AM, Almendra RG, et al. Chronic w-3 fatty acids supplementation promotes beneficial effects on anxiety, cognitive and depressive-like behaviors in rats subjected to a restraint stress protocol. *Behav Brain Res*. 2011;219(1):116-22.
- Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, et al. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2011;25(8):1725-34.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl):1505S-1519S.
- Harnack K, Andersen G, Somoza V. Quantitation of alpha-linolenic acid elongation to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as affected by the ratio of n6/n3 fatty acids. *Nutr Metab*. 2009;6:8.