

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RODRIGO SPRICIGO TEIXEIRA

ÓLEO DE PEIXE: SAÚDE E PRODUTOS COMERCIALIZADOS NO BRASIL



CURITIBA

2018

RODRIGO SPRICIGO TEIXEIRA

ÓLEO DE PEIXE: SAÚDE E PRODUTOS COMERCIALIZADOS NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Medicina do Exercício na Promoção da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de Especialista em Medicina do Exercício na Promoção da Saúde.

CURITIBA

2018

Óleo de peixe: Saúde e produtos comercializados no Brasil

Rodrigo Spricigo Teixeira

RESUMO

Os ácidos graxos essenciais não são produzidos pelo organismo humano e devem ser obtidos através da alimentação. Sendo o óleo de peixe rico em ácidos graxos essenciais, além destes possuírem um papel promissor na promoção da saúde e como coadjuvante no tratamento de algumas patologias, despertou-se o interesse da indústria em promover sua comercialização. O aumento na busca de suplementos com alegações funcionais, junto a atual situação do meio ambiente marinho, traz a curiosidade de investigar o que está sendo proposto nesse estudo. Com intuito de verificar se as embalagens dos suplementos de óleo de peixe comercializados no Brasil possuem informações necessárias para que o profissional da saúde, prescritor, e o consumidor final tenham a possibilidade de considerar os possíveis contaminantes químicos e qualidade nutricional do produto, foram analisadas 53 embalagens de suplementos à base de óleo de peixe encontrados em farmácias, drogarias e em uma loja de suplementos em Curitiba/PR. Poucos produtos apresentaram informações suficientes no rótulo, o que sugere o desenvolvimento de uma estratégia para fornecer ao consumidor final informações de maneira clara, estas devendo ser disponibilizadas na própria embalagem do produto, favorecendo uma maior segurança ao profissional da saúde no ato da prescrição concomitantemente gerando uma maior autonomia de escolha por parte do consumidor.

Palavras-chave: Óleo de peixe; Suplemento; Ômega-3; Contaminação química; Oxidação.

1. INTRODUÇÃO

Os ácidos graxos essenciais recebem tal nomenclatura pelo fato de não serem sintetizados pelo organismo humano, sendo obtidos, necessariamente, através da alimentação^{1,2}. Sua síntese não ocorre no organismo humano devido à ausência de enzimas responsáveis por sua produção. São eles: a) ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs – do inglês *Poly Unsaturated Fatty Acids*); b)

ácido linoleico (ômega-6 ou n-6) e; c) ácido alfa linolênico (ômega-3 ou n-3). Estes sofrem ação de enzimas dessaturases e elongases a fim de transformá-los em ácidos graxos com um maior número de carbonos. O ácido linolênico é metabolizado em ácido araquidônico (AA) enquanto o ácido alfa linolênico é convertido em ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) e ácido docosahexaenóico (DHA)¹⁻³. A velocidade desta conversão depende do metabolismo individual e a razão n-6/n-3 da dieta, sendo portanto, fatores determinantes para que os ácidos graxos de cadeia longa com 20 ou mais carbonos serem considerados essenciais, como são os ácidos EPA e DHA⁴.

Com o advento da agricultura moderna e modelo atual de agronegócio, a ingestão de diversos nutrientes sofreu alterações. Entre eles destaca-se um maior consumo de n-6 e um menor consumo de n-3. Esta relação que na era paleolítica é estimada em aproximadamente 1:1 encontra-se atualmente em aproximadamente 20:1, sendo encontrado até mesmo a relação de 50:1 em alguns países^{5, 6}. Diversos autores têm demonstrado uma correlação entre esse desequilíbrio, encontrado principalmente na dieta ocidental à diversas comorbidades e suas complicações, como: obesidade, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, câncer, artrite reumatoide, doenças inflamatórias e autoimunes^{4, 6-9}.

A suplementação de ácidos graxos n-3, mais especificamente EPA e DHA, provindos do óleo de peixe, tem apresentado resultados promissores no que se refere a melhora no metabolismo e no controle de patologias: perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos), hipertensão arterial sistêmica e outros marcadores cardiovasculares, resistência à insulina, oxidação de gordura, diminuição da inflamação, cognição, Alzheimer, desenvolvimento encefálico e da retina no feto e no neonato, depressão, imunidade, diminuição da incidência de alergias, controle de doenças autoimunes, entre outros^{2, 6, 10-23}. Além disso, Browning e colaboradores demonstraram que a suplementação diária de óleo de peixe é superior ao consumo de peixe para o aumento dos níveis plasmáticos de n-3²⁴. Esses fatores, somados ao fato de se tratar de um produto com alegações funcionais, levam ao aumento do consumo deste suplemento pela população que busca uma melhor qualidade de vida²⁵⁻³⁰.

A saúde dos oceanos está intimamente relacionada à humana³¹. Isto, junto ao fato do aumento no consumo de suplementos contendo óleo de peixe, traz a

preocupação com a segurança do consumo deste suplemento, visto que as atividades humanas trouxeram, e ainda trazem, um impacto negativo para o meio ambiente marinho³². Fatores como: toxinas de algas tóxicas, contaminação microbiana e, principalmente a contaminação química, devem ser considerados para a obtenção de uma matéria prima de qualidade. A oxidação dos ácidos graxos deve ser considerada desde a obtenção e processamento da matéria prima do óleo de peixe até o momento em que chega às prateleiras para sua comercialização³³⁻³⁵. Isso é ainda mais evidente uma vez que os ácidos graxos insaturados, como os presentes no óleo de peixe, são mais suscetíveis ao processo de oxidação lipídica¹.

A legislação relacionada à rotulagem de alimentos e suplementos no Brasil oferece lacunas, podendo causar equívocos para os profissionais da saúde em suas prescrições e para o consumidor final no momento da aquisição tais produtos^{28, 36, 37}.

O objetivo deste trabalho é avaliar se produtos à base de óleo de peixe comercializados em farmácias, drogarias e loja de suplemento na cidade de Curitiba/PR possuem, em suas respectivas embalagens, informações suficientes para que o profissional da saúde devidamente habilitado possa prescrever, ou então educar os indivíduos sob sua responsabilidade para que tenham autonomia para escolher, um produto seguro e de qualidade nutricional.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A relação risco-benefício do consumo de peixe tem sido alvo de discussões devido à possibilidade real da contaminação de poluentes e metais pesados. Alguns autores pautam, inclusive, que as recomendações a respeito do consumo de peixe devem ser baseadas não apenas nos possíveis benefícios, mas também nos possíveis riscos resultantes do consumo de contaminantes químicos presentes nos alimentos³⁸⁻⁴⁴.

Os principais contaminantes postulados são os seguintes metais pesados: metilmercúrio, cádmio, chumbo e; os Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) e Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAs): bifenilos policlorados (PCBs), dibenzo-p-dioxina e dibenzodioxina (PCCD/Fs), PCBs semelhantes a dioxina (DL-PCBs), éteres difenílicos polibromados (PBDEs), éteres difenílicos

policlorados (PCDEs) e naftalenos policlorados (PCNs)^{39, 45-48}. Preocupantemente, alguns dos poluentes supracitados carecem de estudos que indiquem sua toxicidade e dosagens seguras para humanos^{39, 40}.

Em diversos estudos, destaca-se a relação entre o consumo mercúrio - mais especificamente de metilmercúrio - com aumento do risco de eventos cardiovasculares e danos neurológicos, contrariando um dos principais benefícios dos PUFA's presentes no peixe^{40, 49, 50}. Para mais, sua intoxicação crônica pode causar diversos sintomas, como destaca Miguel Curto (2015, p. 78)²,

[...] e os sinais e sintomas mais evidentes são gengivite, estomatite, amolecimento dos dentes, sialorreia, sabor metálico na boca, colite, anorexia, anemia, nefropatia progressiva, hipertensão, neurite periférica. O sistema nervoso central é especialmente afetado, com alterações comportamentais, depressão, irritabilidade, dissonias, insônia, tremores intencionais, agitação, fadiga, sonolência diurna, alucinações, ataxia, disartria, redução do campo visual, psicose e muitas vezes simulam a esclerose lateral amiotrófica.

Outro metal pesado presente na contaminação do pescado é o cádmio, o qual é responsável principalmente pela inibição de enzimas como a superóxido dismutase e glutathione peroxidase, além de inibir a gliconeogênese e a fosforilação oxidativa². Com relação ao cádmio, ainda segundo Curto (2015, p. 71),

A exposição crônica ao cádmio é nefrotóxica e provoca nefrite intersticial, lesão do túbulo proximal, proteinúria e hipertensão. Quando a intoxicação é intensa, e acomete a camada média muscular das arteríolas, ocorre hipotensão. Este metal também pode provocar paralisia facial, lesões nos núcleos centrais do apetite e do olfato, polipose e ozena, lesões testiculares, cataratas, enfisema pulmonar, gengivites, dores osteoarticulares, queda de cabelo, dermatites e retardo mental, tudo como consequência do estresse oxidativo provocado pela inibição enzimática. Faço lembrar que crianças intoxicadas pelo cádmio costumam ser hiperativas e apresentam dificuldade de aprendizado [...].

O terceiro metal pesado, que cabe aqui citar, é o chumbo. Este metal afeta o transporte intermembranas, função enzimática, capacidade de utilização de minerais, tais como cálcio, magnésio, zinco e outros. Ainda pode afetar o metabolismo da heme, a transcrição do DNA e também o metabolismo da

vitamina D². Miguel Curto descreveu os efeitos da exposição crônica ao chumbo (2015, p.73):

[...] anemia, com conseqüente fraqueza e palidez, insônia; cefaleia; irritabilidade e vertigens. [...] bordos gengivais como uma linha negra-azulada característica. [...] insuficiência renal progressiva, caracteriza por uma síndrome tubular com glicosúria, aminoacidúria, albuminúria, cilindrúria e aumento da secreção renal de chumbo, ácido delta-aminolevulínico, coproporfirina, urobiligênio, urobilina e pigmentos biliares. [...] espasmo intestinal intermitente [...] náuseas, vômitos e perda de peso. Dores articulares e musculares [...] paralisia e atrofia de um grupo muscular. [...] A forma encefalopática é mais evidente em crianças com dificuldade de aprendizado e diminuição do quociente de inteligência, hiperatividade, incoordenação motora e distúrbios do comportamento; no adulto afeta a memória de longo prazo, a cognição, provoca depressão, irritabilidade, nervosismo, cefaleia, insônia, alucinações, confusão e até esclerose em placas. [...] infertilidade, impotência, [...] um envelhecimento precoce. [...].

Por outro lado, enquanto há uma gama de estudos referentes à toxicidade e efeitos causados por metais pesados, ainda há uma lacuna a ser preenchida quanto aos demais contaminantes, POPs e HPAs, sendo estes principalmente relacionados à efeitos carcinogênicos, teratogênicos e mutagênicos^{39, 45-48, 51}.

Contudo, as diferentes espécies de peixes e suas origens, relação PUFAs/contaminantes, população estudada (devido aos grupos de risco), e frequência do seu consumo são fatores determinantes para uma avaliação fidedigna do risco-benefício da ingestão frequente de peixe ou suplementos à base de óleo de peixe^{38, 39, 43, 44, 49, 52}.

O grau de oxidação dos ácidos graxos é um fator limitante para sua real eficácia, sendo que alguns autores atribuem o uso de ácidos graxos oxidados em estudos em que o óleo de peixe não apresentou efeitos terapêuticos^{53, 54}. A sugestão por parte desses autores é de que futuros estudos avaliem a oxidação do produto utilizado nos testes. A Tabela 1 apresenta valores de referências relacionados à oxidação, determinado por três entidades: Nutrasource Diagnostics Inc. (NDI), através do International Fish Oil Standards; Food and Drug Administration (FDA), através do Generally Recognized as Safe (GRAS) e; Global Organization for EPA and DHA Omega-3 (GOED).

TABELA 1 - REFERÊNCIAS DISPONÍVEIS QUANTO À VALORES REFERENTES AO ESTADO DE OXIDAÇÃO DO ÓLEO DE PEIXE

Índice	NDI - IFOS ^{55, 56}	FDA – GRAS ^{57, 58}	GOED ⁵⁹
Peróxido (mEq/kg)	<5	<2,5	≤5
Ansidina	≤20	<20	≤20
TOTOX	≤19,5	<25	≤26
Acidez (mg KOH/g)	<3	<3	<3

FONTE: O autor (2018).

NOTAS: TOTOX - Total Oxidation Value (Valor Total de Oxidação) = 2*(Valor de Peróxido) + Valor de ansidina.

A fim de diminuir a oxidação lipídica, é de praxe a adição de antioxidantes em óleos, gorduras e alimentos gordurosos³³, sendo portanto, um ponto crítico a ser avaliado nos produtos em questão.

O sabor residual do suplemento de óleo de peixe é um determinante para a aceitação do produto pelo consumidor^{60, 61}. Estratégias como a adição de antioxidantes, refino adequado do produto e o revestimento entérico de cápsulas, tornando-as gastrorresistentes, são medidas eficazes para que se possa evitar ou diminuir tal desconforto^{30, 34, 62-64}.

Devido à diversidade de matéria prima, tempo de prateleira do produto, espécies e origens para a produção do óleo de peixe, faz-se necessário um controle rigoroso de seu processamento a fim de reduzir ao mínimo, ou então eliminar contaminantes químicos e metais pesados, fornecendo um produto seguro para o consumo frequente pela população.

3. METODOLOGIA

As informações contidas nos rótulos de produtos à base de óleo de peixe foram extraídas de produtos disponíveis em farmácias, drogarias e loja de suplementos encontradas na cidade de Curitiba (Paraná).

Com relação às drogarias, foram selecionadas as cinco maiores redes em número de lojas do Brasil disponíveis em Curitiba, de acordo com a Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (ABRAFARMA) em seu último relatório⁶⁵. Foram selecionadas, portanto, as seguintes farmácias: Raia Drogasil, Farmácias Pague Menos, Drogarias Pacheco, Panvel e Nissei. As unidades visitadas foram escolhidas de maneira aleatória, de acordo com as lojas listadas no site de cada rede, sendo que ao menos uma unidade na região central de cada rede, quando disponível, recebeu a visita⁶⁶⁻⁷⁰.

Para farmácias magistrais de Curitiba, a seleção foi baseada de acordo com as redes de farmácias com maior número de filiais no Paraná. Foi levado em consideração o Ranking disponibilizado por e-mail pelo Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná (CRF-PR) e em busca através do serviço de busca Google. Cinco redes foram selecionadas: Farmácia Dermo Ervas, Farmácia Bula Verdde, Farmácia Campelle, Farmácia Maniderma e Farmácia A Fórmula. As unidades visitadas aquelas disponíveis na região central da cidade, de acordo com a disponibilidade de filiais listadas nos sites de cada farmácia⁷¹⁻⁷⁵.

A maior rede de loja de suplementos, de acordo com o número de filiais encontrados no Google, foi visitada em sua matriz, “Cabana do Atleta”⁷⁶.

Os critérios de inclusão foram: produtos comercializados em farmácias, drogarias e loja de suplemento que sejam exclusivamente à base de óleo de peixe e/ou concentrados de EPA ou DHA provindos do óleo. Além disso, o produto deveria estar disponível nas prateleiras como suplementos.

Os critérios de exclusão foram: produtos que continham óleo de peixe em sua composição, mas também de outros óleos e/ou em que o óleo de peixe não era o ingrediente principal da formulação.

Os dados foram extraídos dos rótulos e/ou embalagens dos produtos elegíveis com a ajuda de um formulário padrão, que continha os itens especificados abaixo.

Conforme a revisão contida neste estudo, os dados coletados foram referentes à presença ou ausência de informações quanto: aos contaminantes químicos - metais pesados e poluentes; antioxidantes nos ingredientes dos produtos; valores referentes à oxidação; à redução de sabor residual e/ou cápsulas gastrorresistentes e; selo de certificação IFOS.

4. RESULTADOS

Visitas foram realizadas em 20 estabelecimentos entre farmácias de manipulação, drogarias e loja de suplementos. Um total de 53 produtos foram selecionados para o presente estudo. Os dados foram extraídos de todas as embalagens e serão apresentados nas tabelas a seguir.

4.1 Contaminantes químicos

A Tabela 2 demonstra o número de embalagens que apresentavam a alegação de isenção de metais pesados em sua composição. 43,4% das embalagens alegavam a isenção destes contaminantes em seus produtos. Em contrapartida, a maioria (56,6%) sequer apresentou a informação.

TABELA 2 - ALEGAÇÃO DE ISENÇÃO DE METAIS PESADOS

Presença da alegação	n	%
Sim	23	43,4%
Não	30	56,6%
Total	53	100%

FONTE: O autor (2018).

Referente à isenção de poluentes ambientais, apenas 7,5% dos produtos apresentavam, em suas embalagens, a informação de que se tratava de um produto livre destas impurezas. 92,5% dos produtos não citaram a isenção destes químicos (Tabela 3).

TABELA 3 - ALEGAÇÃO DE ISENÇÃO DE POLUENTES¹

Presença da alegação	n	%
Sim	4	7,5%
Não	49	92,5%
Total	53	100%

FONTE: O autor (2018).

NOTAS: ¹ Ou sinônimos: "impurezas", "contaminantes ambientais" e especificações de PCBs e POPs.

Nenhuma embalagem apresentou a informação de ser livre de poluentes de maneira exclusiva, como descrito na Tabela 4. Nas quatro oportunidades em que esta informação estava contida, esta era complementar à alegação de isenção de metais pesados.

TABELA 4 - INFORMAÇÃO CONTIDA NO RÓTULO A RESPEITO DE CONTAMINANTES QUÍMICOS

Informação contida no rótulo	n	%
Apenas livre de metais pesados	19	82,6%
Apenas livre de poluentes ¹	0	0,0%
Livre de metais pesados e poluentes	4	17,4%
Total	23	100%

FONTE: O autor (2018).

NOTAS: ¹ Ou sinônimos: "impurezas", "contaminantes ambientais" e especificações de PCBs e POPs.

4.2 Antioxidantes

A utilização de antioxidantes nos ingredientes dos produtos ocorreu em apenas 34% dos produtos (Tabela 5). Desses 18 produtos, todos utilizaram vitamina E como antioxidante (Tabela 6).

TABELA 5 - PRESENÇA DE ANTIOXIDANTE NOS INGREDIENTES DO PRODUTO

Antioxidante na composição	n	%
Sim	18	34,0%
Não	35	66,0%
Total	53	100%

FONTE: O autor (2018).

TABELA 6 - ESPECIFICAÇÃO DE ANTIOXIDANTES UTILIZADOS

Antioxidante	n	%
Vitamina E	18	100%
Outros	0	0%
Total	18	100%

FONTE: O autor (2018).

4.3 Oxidação

Nenhuma das embalagens analisadas apresentou informações referentes à oxidação do óleo de peixe comercializado (Tabela 7).

TABELA 7 - INFORMAÇÕES REFERENTES À OXIDAÇÃO DO PRODUTO

Presença de dados quanto a oxidação	n	%
Sim	0	0,0%
Não	53	100,0%
Total	53	100%

FONTE: O autor (2018).

4.4 Sabor residual e cápsulas gastrorresistentes

A minoria (20,8%) dos produtos continham, em seus respectivos rótulos, a afirmação de se tratar de um produto de sabor residual diminuído ou então de possuir revestimento entérico em suas cápsulas (Tabela 8). Destas, cinco embalagens afirmaram se tratar de um produto com redução no sabor residual, porém sem especificar a tecnologia empregada para tal. A presença da afirmação de se tratar de um produto de cápsulas com revestimento entérico

sem a concomitante de ser um produto com baixo sabor residual, ocorreu em apenas 3 oportunidades. Ambas alegações foram verificadas em apenas 3 embalagens (Tabela 9).

TABELA 8 - ALEGAÇÃO DE CÁPSULAS GASTRORRESISTENTES E/OU ISENÇÃO DE SABOR RESIDUAL

Presença de alegação	n	%
Sim	11	20,8%
Não	42	79,2%
Total	53	100%

FONTE: O autor (2018).

TABELA 9 - ESTRATÉGIA UTILIZADA PARA A REDUÇÃO DE SABOR RESIDUAL

Informação contida no rótulo	n	%
Apenas redução de sabor residual ¹	5	45,5%
Apenas cápsula gastrorresistente ²	3	27,3%
Cápsula gastrorresistente e redução no sabor residual	3	27,3%
Total	11	100%

FONTE: O autor (2018).

NOTAS: ¹ Ou sinônimos: "odor free" e "odorless". ² Ou sinônimo: "cápsula com revestimento entérico".

4.5 Certificação IFOS

A certificação IFOS garante que o produto foi analisado por uma entidade independente, NDI, e recebeu a aprovação em testes que determinam valores mínimos de qualidade para metais pesados, contaminantes ambientais, oxidação e concentração de ômega 3⁷⁷. Apenas cinco produtos apresentaram o selo de certificação IFOS (Tabela 10).

TABELA 10 – EMBALAGENS COM CERTIFICAÇÃO IFOS

Presença de selo IFOS	n	%
Sim	5	9,4%
Não	48	90,6%
Total	53	100%

FONTE: O autor (2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstraram que os produtos à base de óleo de peixe comercializados em Curitiba/PR de modo geral, não possuem informações suficientes em seus rótulos ou embalagens, para que o prescritor possa basear

suas prescrições ou então desenvolver uma maior autonomia na escolha deste suplemento por parte do consumidor.

Não obstante que cinco produtos apresentem a certificação IFOS, este fato não exclui a possibilidade de que os demais não possuam padrões mínimos de qualidade exigidos pela NDI, FDA ou GOED, mesmo que as informações estejam omitidas nos rótulos.

Devido ao fato de a oxidação ser um dos fatores primordiais para o sucesso terapêutico do óleo de peixe, é de interesse da indústria a comercialização de um produto com níveis ótimos quanto a este parâmetro, além da adição de algum tipo de antioxidante em sua composição para evitar este processo com o decorrer do tempo de prateleira do produto.

Da mesma maneira, devido ao apelo de se tratar de um produto que envolve promoção da saúde, a vigilância quanto aos contaminantes químicos de cada lote do produto deve ser constante, dado os riscos associados que seu consumo crônico pode trazer para população, principalmente para a população de risco (gestantes, nutrizes e crianças).

Estratégias que visam diminuir o sabor residual do óleo de peixe é outro fator de atenção para a indústria, sendo um dos fatores determinantes na manutenção do consumo por parte do consumidor.

Recomenda-se à indústria do óleo de peixe, ou então à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que se desenvolva um rótulo contemplando informações necessárias para uma maior autonomia de escolha por parte do consumidor, como presença ou ausência de: metais pesados, poluentes, antioxidantes e estratégias para minimizar o sabor residual; informações referentes ao estado de oxidação do produto -sendo que estas informações devem estar impressas em destaque e com uma linguagem de fácil compreensão para o consumidor final. Uma estratégia plausível seria, inclusive, a criação de um selo que certifique que o produto se adequa em todas as variáveis discutidas até aqui, como é o caso do selo IFOS.

Cabe lembrar que este é um estudo preliminar quanto a rotulagem do óleo de peixe comercializado em uma cidade do Brasil, sendo que mais estudos são necessários para determinar a qualidade do óleo de peixe consumido no país. Para perspectivas futuras, destaca-se a importância de contemplar um número maior de cidades, estabelecimentos e lojas online, além de levar em

consideração os arquivos técnicos e laudos disponibilizados pelos laboratórios que comercializam tais produtos.

REFERÊNCIAS

1. Cozzolino, S. M. F., *Biodisponibilidade de nutrientes*. Editora Manole: 2005.
2. Curto, M., *Medicina Ortomolecular: Fundamentos e Prática*. Editora Atheneu: São Paulo, Brasil, 2018; Vol. 1.
3. Simopoulos, A. P., An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients* **2016**, 8 (3), 128.
4. Martin, C. A.; de Almeida, V. V.; Ruiz, M. R.; Visentainer, J. E. L.; Matshushita, M.; Evel, N.; Visentainer, J. V., Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição* **2006**, 19 (6), 761-770.
5. Simopoulos, A. P., The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental biology and medicine* **2008**, 233 (6), 674-688.
6. M.D., A. P. S., Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. <http://dx.doi.org/10.1081/FRI-120028831> **2006**.
7. Broughton, K. S.; Johnson, C. S.; Pace, B. K.; Liebman, M.; Kleppinger, K. M., Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *Am J Clin Nutr* **1997**, 65 (4), 1011-7.
8. James, M. J.; Cleland, L. G., Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* **1997**, 27 (2), 85-97.
9. de Lorgeril, M.; Renaud, S.; Mamelle, N.; Salen, P.; Martin, J. L.; Monjaud, I.; Guidollet, J.; Touboul, P.; Delaye, J., Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* **1994**, 343 (8911), 1454-9.
10. Cederholm, T.; Salem, N., Jr.; Palmblad, J., omega-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr* **2013**, 4 (6), 672-6.
11. Mozaffarian, D.; Wu, J. H., (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J Nutr* **2012**, 142 (3), 614s-625s.
12. Couet, C.; Delarue, J.; Ritz, P.; Antoine, J. M.; Lamisse, F., Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* **1997**, 21 (8), 637-43.
13. Hill, A. M.; Buckley, J. D.; Murphy, K. J.; Howe, P. R., Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr* **2007**, 85 (5), 1267-74.
14. Hainault, I.; Carolotti, M.; Hajduch, E.; Guichard, C.; Lavau, M., Fish oil in a high lard diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. *Ann N Y Acad Sci* **1993**, 683, 98-101.
15. Swanson, D.; Block, R.; Mousa, S. A., Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr* **2012**, 3 (1), 1-7.

16. Guillamón, E.; García-Lafuente, A.; Lozano, M.; D'Arrigo, M.; Rostagno, M. A.; Villares, A.; Martínez, J. A., Edible mushrooms: Role in the prevention of cardiovascular diseases. *Fitoterapia* **2010**, *81* (7), 715-723.
17. Terry, P.; Lichtenstein, P.; Feychting, M.; Ahlbom, A.; Wolk, A., Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. In *Lancet*, England, 2001; Vol. 357, pp 1764-6.
18. Tang, M.; Jiang, P.; Li, H.; Liu, Y.; Cai, H.; Dang, R.; Zhu, W.; Cao, L., Fish oil supplementation alleviates depressant-like behaviors and modulates lipid profiles in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *BMC Complement Altern Med* **2015**, *15*, 239.
19. Grosso, G.; Galvano, F.; Marventano, S.; Malaguarnera, M.; Bucolo, C.; Drago, F.; Caraci, F., Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* **2014**, *2014*, 313570.
20. Daiello, L. A.; Gongvatana, A.; Dunsiger, S.; Cohen, R. A.; Ott, B. R., Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement* **2015**, *11* (2), 226-35.
21. Runau, F.; Arshad, A.; Isherwood, J.; Norris, L.; Howells, L.; Metcalfe, M.; Dennison, A., Potential for proteomic approaches in determining efficacy biomarkers following administration of fish oils rich in omega-3 fatty acids: application in pancreatic cancers. *Nutr Clin Pract* **2015**, *30* (3), 363-70.
22. Lofvenborg, J. E.; Andersson, T.; Carlsson, P. O.; Dorkhan, M.; Groop, L.; Martinell, M.; Tuomi, T.; Wolk, A.; Carlsson, S., Fatty fish consumption and risk of latent autoimmune diabetes in adults. *Nutr Diabetes* **2014**, *4*, e139.
23. Yetiv, J. Z., Clinical applications of fish oils. *Jama* **1988**, *260* (5), 665-70.
24. Browning, L. M.; Walker, C. G.; Mander, A. P.; West, A. L.; Gambell, J.; Madden, J.; Calder, P. C.; Jebb, S. A., Compared with daily, weekly n-3 PUFA intake affects the incorporation of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid into platelets and mononuclear cells in humans. *J Nutr* **2014**, *144* (5), 667-72.
25. FAO, F. a. A. O. o. t. U. N. The State of World Fisheries and Aquaculture 2016 (SOFIA).
26. Vidotti, R. M. U.; Gonçalves, G. S. U.; Abimorad, E. G. U.; Higuchi, L. H. U.; (UNESP), U. E. P., Produção, caracterização nutricional e utilização de farinhas e óleos de resíduos de peixes neotropicais em dietas para Tilápia do Nilo. *Aleph* **2015**.
27. de Lima, L. K. F., Reaproveitamento de resíduos sólidos na cadeia agroindustrial do pescado. *Embrapa Pesca e Aquicultura-Documents (INFOTECA-E)* **2013**.
28. Moraes, F. P.; Colla, L. M., Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista eletrônica de farmácia* **2006**, *3* (2), 109-122.
29. Vidal, A. M.; Dias, D. O.; Martins, E. S. M.; Oliveira, R. S.; Nascimento, R. M. S.; Correia, M. d. G. d. S., A ingestão de alimentos funcionais e sua contribuição para a diminuição da incidência de doenças. *1* **2012**.
30. Cameron-Smith, D.; Albert, B. B.; Cutfield, W. S., Fishing for answers: is oxidation of fish oil supplements a problem? *Journal of nutritional science* **2015**, *4*.
31. Sandifer, P. A.; Holland, A. F.; Rowles, T. K.; Scott, G. I., The oceans and human health. *Environ Health Perspect* **2004**, *112* (8), A454-5.

32. Moura, J. F. d.; Cardozo, M.; Belo, M. S. d. S. P.; Hacon, S.; Siciliano, S., A interface da saúde pública com a saúde dos oceanos: produção de doenças, impactos socioeconômicos e relações benéficas. *Ciencia & saude coletiva* **2011**, 16 (8), 3469-3480.
33. Ramalho, V. C.; Paulista, U. E.; Jorge, N.; Paulista, U. E., ANTIOXIDANTES UTILIZADOS EM ÓLEOS, GORDURAS E ALIMENTOS GORDUROSOS. *Quím. Nova* **2006**, 29 (4), 755-760.
34. Silva, F. A. M.; Instituto Superior de Ciências da Saúde, P., Portugal; Borges, M. F. M.; Universidade do Porto, P., Portugal; Ferreira, M. A.; Universidade do Porto, P., Portugal, Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. *Quím. Nova* **1999**, 22 (1), 94-103.
35. ANTONIASSI, R., MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE OXIDATIVA DE ÓLEOS E GORDURAS. **19 2005**.
36. Ferreira, A. B.; Lanfer-Marquez, U. M., Legislação brasileira referente à rotulagem nutricional de alimentos Brazilian food labeling regulations. **2007**.
37. Câmara, M. C. C.; Marinho, C. L. C.; Guilam, M. C.; Braga, A. M. C. B., A produção acadêmica sobre a rotulagem de alimentos no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública* **2018**, 23, 52-58.
38. Santerre, C. R., Balancing the risks and benefits of fish for sensitive populations. *Journal of Foodservice* **2008**, 19 (4), 205-212.
39. Domingo, J. L.; Bocio, A.; Falco, G.; Llobet, J. M., Benefits and risks of fish consumption Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology* **2007**, 230 (2-3), 219-26.
40. Fernandes, A. C.; Medeiros, C. O.; Bernardo, G. L.; Ebone, M. V.; Di Pietro, P. F.; Assis, M. A. A. d.; Vasconcelos, F. d. A. G. d., Benefits and risks of fish consumption for the human health. *Revista de Nutrição* **2012**, 25, 283-295.
41. Sidhu, K. S., Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. *Regul Toxicol Pharmacol* **2003**, 38 (3), 336-44.
42. Mahaffey, K. R., Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the omega-3 fatty acids, eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: risks and benefits. *Environ Res* **2004**, 95 (3), 414-28.
43. Foran, J. A.; Carpenter, D. O.; Hamilton, M. C.; Knuth, B. A.; Schwager, S. J., Risk-Based Consumption Advice for Farmed Atlantic and Wild Pacific Salmon Contaminated with Dioxins and Dioxin-like Compounds. In *Environ Health Perspect*, 2005; Vol. 113, pp 552-6.
44. Foran, J. A.; Good, D. H.; Carpenter, D. O.; Hamilton, M. C.; Knuth, B. A.; Schwager, S. J., Quantitative analysis of the benefits and risks of consuming farmed and wild salmon. *J Nutr* **2005**, 135 (11), 2639-43.
45. Domingo, J. L., Human exposure to polybrominated diphenyl ethers through the diet. *J Chromatogr A* **2004**, 1054 (1-2), 321-6.
46. Domingo, J. L., Polychlorinated naphthalenes in animal aquatic species and human exposure through the diet: a review. *J Chromatogr A* **2004**, 1054 (1-2), 327-34.
47. Domingo, J. L., Polychlorinated diphenyl ethers (PCDEs): Environmental levels, toxicity and human exposure: A review of the published literature. *Environment International* **2006**, 32 (1), 121-127.
48. Jose L. Domingo, †; Gemma Falcó; Juan M. Llobet, ‡; Conrad Casas; Angel Teixidó, a.; Müllerll, L., Polychlorinated Naphthalenes in Foods: Estimated Dietary Intake by the Population of Catalonia, Spain. **2003**.

49. Guallar, E.; Sanz-Gallardo, M. I.; Veer, P. v. t.; Bode, P.; Aro, A.; Gómez-Aracena, J.; Kark, J. D.; Riemersma, R. A.; Martín-Moreno, J. M.; Kok, F. J., Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* **2002**, *347* (22), 1747-1754.
50. Guallar, E.; Sanz-Gallardo, M. I.; Veer, P. v. t.; Bode, P.; Aro, A.; Gómez-Aracena, J.; Kark, J. D.; Riemersma, R. A.; Martín-Moreno, J. M.; Kok, F. J., Mercury, Fish Oils, and the Risk of Myocardial Infarction. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020157> **2009**.
51. Letcher, R. J.; Bustnes, J. O.; Dietz, R.; Jenssen, B. M.; Jorgensen, E. H.; Sonne, C.; Verreault, J.; Vijayan, M. M.; Gabrielsen, G. W., Exposure and effects assessment of persistent organohalogen contaminants in arctic wildlife and fish. *Sci Total Environ* **2010**, *408* (15), 2995-3043.
52. Hoekstra, J.; Hart, A.; Owen, H.; Zeilmaker, M.; Bokkers, B.; Thorgilsson, B.; Gunnlaugsdottir, H., Fish, contaminants and human health: quantifying and weighing benefits and risks. *Food Chem Toxicol* **2013**, *54*, 18-29.
53. Cameron-Smith, D.; Albert, B. B.; Cutfield, W. S., Fishing for answers: is oxidation of fish oil supplements a problem? *J Nutr Sci* **2015**, *4*, e36.
54. Albert, B. B.; Cameron-Smith, D.; Hofman, P. L.; Cutfield, W. S., Oxidation of marine omega-3 supplements and human health. *BioMed research international* **2013**, *2013*.
55. Naturals, N. Fish Oil Standards/Testing Limits. <https://www.nordicnaturals.com/images/pdfs/ChartTesting.pdf>.
56. About the 5-Star Rating System | The International Fish Oil Standards Program. <http://www.nutrasource.ca/ifos/get-certified/about-rating-system.aspx>.
57. Notification, F. G., GRAS Notice 000105: eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid concentrates. **2002**.
58. Notification, F. G., GRAS Notice 000200. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid concentrates. **2006**.
59. GOED, G. O. f. E. a. D. a. O. s.-. GOED Whitepaper voluntary monograph (v.4). **2012**.
60. Borges, M. C.; dos Santos, F. d. M. M.; Telles, R. W.; de Andrade, M. V. M.; Correia, M. I. T. D.; Lanna, C. C. D., Ácidos graxos ômega-3, estado inflamatório e marcadores bioquímicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: estudo piloto. *Revista Brasileira de Reumatologia* **2017**, *57* (6), 526-534.
61. Nichols, P. D.; Dogan, L.; Sinclair, A., Australian and New Zealand Fish Oil Products in 2016 Meet Label Omega-3 Claims and Are Not Oxidized. In *Nutrients*, 2016; Vol. 8.
62. Freire, A. C.; Podczeck, F.; Sousa, J.; Veiga, F., Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I-O cólon como local de liberação de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2006**, *42* (3), 319-335.
63. Freire, A. C.; Podczeck, F.; Sousa, J.; Veiga, F. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados.
64. @EFSA_EU, Scientific Opinion on Fish Oil for Human Consumption. Food Hygiene, including Rancidity. **2018**.
65. Drogarias, A.-a. A. B. d. R. d. F. e., Ranking Abrafarma 2017. 2017.
66. Raia, D. Droga Raia - Nossas Lojas. https://www.drogaraia.com.br/storelocator/search/result/?limit=60&query_text=Curitiba&city=CURITIBA (accessed 12/06/2018).

67. Menos, P. Pague Menos - Nossas Lojas. <http://portal.paguemenos.com.br/portal/nossas-lojas> (accessed 10/06/2018).
68. Pacheco, D. Nossas Lojas | Drogarias Pacheco. <https://www.drogariaspacheco.com.br/institucional/nossas-lojas> (accessed 12/06/2018).
69. Farmácias, P. Panvel Farmácias - Nossas Lojas. <http://www.panvel.com/panvel/nossas-lojas/PR/Curitiba> (accessed 10/06/2018).
70. Nissei Nissei - Nossas Lojas. <https://www.drogariasnissei.com.br/lojas> (accessed 12/06/2018).
71. Fórmula, A. A Fórmula | Unidades. <http://www.aformula.com.br/unidades/> (accessed 12/06/2018).
72. ManiDerma Contato | ManiDerma. <http://www.maniderma.com.br/contato/> (accessed 12/06/2018).
73. Ervas, D. Nossas Lojas – Dermo Ervas – Farmácia de Manipulação Curitiba – PR. <http://dermoervas.com.br/web/nossas-lojas/> (accessed 12/06/2018).
74. Verdde, B. Bula Verdde - Nossas Lojas. <http://www.bulaverdde.com.br/nossaslojas> (accessed 10/06/2018).
75. Campelle Lojas Campelle. <http://www.campelle.com.br/lojas-campelle-farmacia-de-manipulacao-em-curitiba> (accessed 10/06/2018).
76. Atleta, C. d. Lojas | Cabana do Atleta. <http://cabanadoatleta.com/lojas/> (accessed 10/06/2018).
77. What IFOS Tests For | The International Fish Oil Standards Program. <http://www.nutrasource.ca/ifos/get-certified/what-ifos-tests-for.aspx> (accessed 12/06/2018.).