

Efeitos terapêuticos da suplementação de Ômega 3 em pacientes com Endometriose

Therapeutic effects of Omega-3 supplementation in patients with Endometriosis

DOI:10.34117/bjdv8n6-316

Recebimento dos originais: 21/04/2022

Aceitação para publicação: 31/05/2022

Daniella Campos Santana

Acadêmica do Curso de Medicina pela Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Instituição: Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Rua Francolino Rodrigues Lima, 101, Farolandia, Aracaju - SE

E-mail: dradanicampos@icloud.com

Maria Suzana de Abreu Barros Resende

Acadêmica do Curso de medicina pela Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Instituição: Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Rua José Deodoro dos Santos, 290, Bloco Nobile, Ap 501, bairro Luzia, Aracaju - SE

E-mail: msuzana.resende@gmail.com

Luciana Montalvão Góis Figueiredo de Almeida

Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Instituição: Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Rua Jovina Silva, 463, Bairro Luzia

E-mail: montalvaoluciana@gmail.com

Guilherme Lima Britto Aragão

Acadêmico do Curso de Medicina pela Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Instituição: Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Beira mar, 2016, Bairro Jardins, Aracaju – SE

E-mail: guibritto63@gmail.com

Márcos Vinicius Costa Menezes

Professor do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS)

Instituição: Universidade Tiradentes e Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Rua Moacir Wanderley, 100, ap 202, Jardins, Aracaju - SE

E-mail: mmenezesmvc@yahoo.com.br

RESUMO

Avanços feitos nas últimas décadas revelam que o estreitamento entre as ciências nutrológicas e a endometriose tem se tornado um foco de grande interesse entre pesquisadores, sobretudo ao se evidenciar que muitos dos processos fisiológicos e

patológicos da doença podem ser controlados pela dieta. Acredita-se que o ômega 3, por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-angiogênicas e antiproliferativas possa atuar na contramão desses eventos e ajudar no controle desta enfermidade. Por esta razão propusemos uma revisão de literatura para avaliar os efeitos da suplementação deste nutracêutico na endometriose. Trata-se, pois, de uma revisão sistemática de literatura, com análise dos principais artigos publicados nos últimos doze anos (2010-2022), com versão completa, em inglês, e gratuitamente acessados nas bases eletrônicas Pubmed, Lilacs e Scielo, através dos descritores “endometriosis” and “ômega-3”. Foram identificados 21 artigos, sendo excluídos os que não satisfizeram a metodologia e o espectro temático definido. Após revisão minuciosa dos textos e de suas referências bibliográficas, foram incluídos mais 3 artigos pela relevância e coerência com o tema proposto, resultando num total de 13 artigos revisados. Parte dos estudos foram experimentais, com ensaios clínicos controlados em animais. Outra parte foi realizada em humanos, sendo quatro deles observacionais do tipo coorte ou caso-controle, e um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo. Outras 3 revisões sobre fatores dietéticos e endometriose também foram incluídas. Todos os artigos revisados apontaram para os efeitos supressores do ômega-3, com diminuição significativa das lesões endometrióticas, ou redução do risco da doença ou escore de dor em mulheres. De acordo com os trabalhos pesquisados, concluímos que o ômega-3 se mostrou eficaz no controle da doença. No entanto, apesar da plausibilidade da utilização deste nutracêutico na endometriose, precisamos de mais dados clínicos que sustentem essa evidência em humanos, necessitando de mais estudos acerca do tema, para que se valide definitivamente o seu uso clínico.

Palavras-chave: Ômega 3, Endometriose, Ácidos Graxos Poli-insaturados, dieta, óleo de peixe.

ABSTRACT

Advances made in the last decades reveal that the narrowing between the nutritional sciences and endometriosis has become a focus of great interest among researchers, especially when it becomes evident that many of the physiological and pathological processes of the disease can be controlled by diet. It is believed that omega 3, due to its anti-inflammatory, antioxidant, anti-angiogenic and antiproliferative properties, can act against these events and help in the control of this disease. For this reason, we proposed a literature review to evaluate the effects of supplementation of this nutraceutical on endometriosis. It is, therefore, a systematic literature review, with analysis of the main articles published in the last twelve years (2010-2022), with a complete version, in English, and freely accessed in the electronic databases Pubmed, Lilacs and Scielo, through the descriptors “endometriosis” and “omega-3”. Twenty-one articles were identified, and those that did not satisfy the methodology and thematic spectrum defined were excluded. After a thorough review of the texts and their bibliographic references, 3 more articles were included due to their relevance and consistency with the proposed theme, resulting in a total of 13 articles reviewed. Part of the studies were experimental, with controlled clinical trials in animals. Another part was performed in humans, four of which were observational, cohort or case-control, and one was a randomized, placebo-controlled clinical trial. Another 3 reviews on dietary factors and endometriosis were also included. All articles reviewed pointed to the suppressive effects of omega-3, with a significant decrease in endometriotic lesions, or a reduction in disease risk or pain score in women. According to the researched works, we concluded that omega-3 proved to be effective in controlling the disease. However, despite the plausibility of the use of this

nutraceutical in endometriosis, we need more clinical data to support this evidence in humans, requiring further studies on the subject, in order to definitively validate its clinical use.

Keywords: Omega 3, Endometriosis, Polyunsaturated Fatty Acids, diet, fish oil.

1 INTRODUÇÃO

Avanços feitos nas últimas décadas revelaram a endometriose como uma síndrome clínica complexa, caracterizada por um processo inflamatório crônico estrogênio-dependente, que afeta principalmente os tecidos pélvicos. Acomete cerca de 10% de mulheres em idade fértil, e frequentemente manifesta-se através de lesões em seus aparelhos reprodutores, sintomas dolorosos e infertilidade. (Bellelis et al., 2010; Acien et al., 2013; Jurkiewicz-Przondziona et al., 2017; Asghari et al., 2018).

A definição clássica de endometriose é a detecção de tecido endometrial fora da cavidade uterina, no entanto, essa definição anatômica restrita tem se mostrado insuficiente para explicar a história natural da doença, todos os espectros clínicos encontrados, a frequente recorrência de seus sintomas, a fisiopatologia molecular subjacente, ou sua capacidade de resposta às modalidades de manejo atualmente disponíveis (Acien et al., 2013; Asghari et al., 2018).

Algumas teorias etiopatogênicas foram apontadas ao longo dos anos, todavia devido à grande variedade de formas de apresentação da doença, acredita-se que mais de uma delas se enquadrem para explicar a sua etiologia, levando à idéia da origem multifatorial. Assim, a clássica teoria da menstruação retrógrada proposta por Sampson em 1925, por não conseguir justificar o aparecimento da endometriose somente em 10% das mulheres, já que quase todas apresentam este evento, foi reforçada por outras linhas etiopatogênicas, que incluem metaplasia celômica, alterações inatas no endométrio, transtornos imunológicos, endócrinos, anatômicos e genéticos (Acien et al., 2013; Jurkiewicz-Przondziona et al., 2017; Asghari et al., 2018).

Já sobre os aspectos fisiopatológicos desta moléstia, há várias evidências que relacionam a endometriose com o estresse oxidativo e a inflamação, níveis elevados de prostaglandinas, neoangiogênese e hiperestrogenismo (Lousse et al., 2012; Darling et al., 2013; Asghari et al., 2018). Neste sentido, o estreitamento entre as ciências nutrológicas e a endometriose tem se tornado, há algum tempo, um foco de muito interesse, sobretudo ao se evidenciar que muitos dos processos fisiológicos e patológicos

da doença podem ser influenciados pela dieta. Sabe-se, pois, que diversos fatores dietéticos podem influenciar tanto a inflamação, quanto a atividade estrogênica, alterando a ciclicidade menstrual, o metabolismo das prostaglandinas e o estresse oxidativo (Missmer et al., 2010; Darling et al., 2013; Jurkiewicz-Przondziona et al., 2017).

Com base nessa linha fisiopatológica, alguns fatores e componentes alimentares com propriedades anti-inflamatórias, antiproliferativas e antioxidantes têm sido estudados com o intuito de se buscar alternativas terapêuticas para a endometriose, além das já existentes (Halpern et al., 2015; Jurkiewicz-Przondziona et al., 2017). Os ácidos graxos poliinsaturados (AGP's), ricos em ômega 3 ($\omega 3$), por exemplo, são alguns desses fatores, sendo provavelmente um dos nutracêuticos mais amplamente estudados na patogênese, sintomatologia e tratamento da endometriose (Netsu et al., 2008; Khanaki et al., 2012; Herington et al., 2013; Tomio et al., 2013; Attaman et al., 2014; Hopeman et al., 2015).

Com efeito, os mecanismos antiproliferativos, antiangiogênicos, anti-inflamatórios e pró-apoptóticos dos AGP's ($\omega 3$) já foram demonstrados em vários estudos (Spencer et al., 2009). A associação entre a diminuição das citocinas inflamatórias circulantes e a ingestão de AGP's na dieta, por exemplo, foi relatada pela primeira vez por Pischon et al. em 2003. Por ter a endometriose uma fisiopatologia complexa, de base inflamatória, acredita-se, por todo o exposto, que o ômega 3 possa atuar na contramão desses eventos e ajudar no controle desta patologia, assim como tem sido proposto em outras doenças (Simopoulos, 2002; Spencer et al., 2009; Pischon et al., 2013).

Além disso, a endometriose é considerada um problema de saúde pública mundial, demandando alto custo aos cofres internacionais, onerando tanto pacientes quanto sistemas de saúde, e compreender novas estratégias de prevenção e controle da doença tem se tornado um dos grandes desafios nos últimos anos.

Por esta razão, propusemos uma ampla e sistemática revisão de literatura para avaliarmos a influência do AGP's ($\omega 3$) na endometriose, e verificarmos, diante dos principais trabalhos publicados na última década, quais as evidências que apoiam a suplementação deste nutracêutico no tratamento e no controle da doença.

2 MÉTODO

Realizou-se uma ampla e criteriosa pesquisa nas bases eletrônicas PubMed, LILACS e SciELO, nos últimos 12 anos (2010-2022), com os seguintes descritores:

“endometriosis” and “ômega 3”. Foram acessados um total de 21 artigos através dos descritores referidos: 11 artigos foram excluídos, por não se enquadrarem no tema proposto, e 10 deles foram pré-selecionados mediante os seus títulos e resumos. A partir daí, todos os relatórios foram recuperados, resumos e manuscritos, e suas listas de referências sistematicamente pesquisadas, a fim de identificar outros estudos com potencial de inclusão. Apenas os artigos que foram publicados no idioma inglês, e aos quais tivemos acesso à versão completa e eletrônica, de forma gratuita, foram incluídos. Após revisão de todos os textos e de suas referências bibliográficas, outros 3 trabalhos foram acrescentados, pela coerência com o espectro temático. Desse modo, nesta revisão, apresentaremos os principais resultados de 13 estudos selecionados, conforme **Tabela 1** (abaixo). Outros artigos de interesse ao tema proposto foram utilizados para confecção da discussão.

Tabela 1 - Lista de artigos apresentados nesta revisão em ordem alfabética.

Akyol et al., 2016
Bahat et al., 2022
Halpern et al., 2015
Herington et al., 2013
Hopeman et al., 2015
Jurkiewicz-Przondziono et al., 2017
Kahanaki et al., 2012
Missmer et al., 2010
Nodler et al., 2020
Netsu et al., 2008
Pereira et al., 2019
Savaris et al., 2011
Tomio et al., 2013

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Destaca-se que, ao longo de vários anos, algumas pesquisas têm buscado a relação da endometriose com o consumo de ácidos graxos poli-insaturados (AGP's), ômega (ω 3) e ômega 6 (ω 6), averiguando propriedades terapêuticas potenciais destes nutrientes, já conhecidas em outras patologias. (Khanaki et al., 2012; Tomio et al., 2013; Hopeman et al., 2015; Netsu et al., 2008; Herington et al., 2013; Attaman et al., 2014).

Os AGP's (ω 3) são representados pelos ácidos alfa-linolênico, eicosapentaenoico (EPA) e docosahexanoico (DHA), são precursores de moléculas com efeito anti-inflamatório, e acredita-se que possa exercer efeito protetor contra endometriose. São encontrados em nozes, sementes, peixes, folhas verdes, dentre outros alimentos. Já os AGP's (ω 6) são representados pelos ácidos linoleico e araquidônico, e

são precursores de moléculas pró-inflamatórias. São encontrados em castanhas, sementes e nos óleos vegetais, como os de milho e soja (Tokuyama et al., 2011; Calder et al., 2013; Zang et al., 2012).

O ácido araquidônico(AA) é um AGP(ω 6) que é sintetizado a partir do ácido linoleico(AL), encontrado em óleos derivados de plantas. É um substrato usado para a síntese de prostaglandinas(PGE2) e leucotrienos(LTB4), que se acredita estarem relacionados à dor pélvica na endometriose. Por outro lado, o ácido eicosapentaenoico(EPA) é um AGP(ω 3) encontrado no óleo de peixe, e também serve como substrato para a produção de PGE3 e LTB5, os quais têm atividade inflamatória menos potente em comparação com os sintetizados a partir de AA. Além disso, o EPA inibe a conversão de AA em PGE2 e LTB4 (James et al., 2000). Como resultado, AGP's(ω 3), como EPA e ácido docosahexaenoico (DHA), podem inibir a inflamação (Camuesco et al., 2005). O efeito anti-inflamatório dos AGP's(ω 3) foi comprovado por estudos que mostram melhora, após a ingestão dietética, em doenças como aterosclerose, artrite reumatóide e asma (Simopoulos, 2002).

Corroborando com essas hipóteses acerca do mecanismo de ação dos AGP's, em nossa revisão, observamos que todos os trabalhos recuperados demonstraram, experimentalmente, efeitos supressores dos AGP's(ω 3) em lesões endometrióticas induzidas em modelos animais (Netsu et al., 2008; Herington et al., 2013; Tomio et al., 2013; Akyol et al., 2016; Pereira et al., 2019), como também apontaram para o seu efeito protetor em humanos, com diminuição do risco da doença entre mulheres com alto consumo de ω 3, ou redução das lesões e/ou dos sintomas algícos em pacientes suplementadas com este nutracêutico (Missmer et al., 2010; Savaris et al., 2011; Kahanaki et al., 2012; Hopeman et al., 2015; Nodler et al., 2020). De acordo com nossos achados, essa relação inversa entre consumo de AGP's(ω 3) e a endometriose tem parecido sólida nos últimos 10 anos, conforme também salientado por Hopeman et al., 2015.

Em um grande estudo prospectivo americano, do tipo coorte, Missmer et al.(2010) demonstraram que o maior consumo de AGP's(ω 3) de cadeia longa estava associado com uma redução de 22% no risco da doença. Em contrapartida, o consumo aumentado de gorduras trans-insaturadas elevou o risco em 48%, sugerindo que tipos específicos de dietas ricas em gorduras poderiam aumentar ou diminuir o risco, sendo, portanto, um fator de risco modificável. Em 2011, Savaris et al observaram que pacientes com endometriose apresentavam um menor consumo de AGP's (ω 3 e ω 6), em comparação ao grupo controle e, além disso, menor do que o recomendado, resultando, por consequência, em

desequilíbrio na formação dos AGP's de cadeia longa ($\omega 3$), o que aumentava o risco para a doença.

Em 2012, Khanaki et al publicaram um estudo caso-controle, também realizado em humanos, mas com o objetivo de comparar o perfil sérico fosfolipídico de ácidos graxos entre mulheres com e sem endometriose, correlacionando-o com a severidade da doença. Os autores concluíram que o volume de ácidos graxos no soro fosfolipídico parece não ser um marcador para a doença, mas a relação $\omega 3/\omega 6$ era um fator relevante e indicativo da severidade. Sugeriram ainda que a suplementação com $\omega 3$ poderia reduzir o crescimento de implantes endometriais, atuando como anti-inflamatório e diminuindo sintomas algícos, com melhora da qualidade de vida na endometriose avançada (estádios III-IV).

Mais recentemente, Hopeman et al. (2105) realizaram um estudo transversal com 205 mulheres submetidas à fertilização *in vitro*(FIV). Os autores mediram os AGP's séricos nestas pacientes, totais e específicos, e avaliaram seus dados clínicos. Através de uma técnica de regressão logística multivariada, determinaram as relações entre os AGP's séricos específicos e totais e a história de endometriose. Mulheres com altos níveis de EPA(AGP's do tipo $\omega 3$) foram 82% menos propensas a ter endometriose, em comparação com mulheres com baixos níveis de EPA (odds ratio = 0,18, intervalo de confiança de 95% 0,04-0,78).

Já Halpern et al. (2015) e Jurkiewicz-Przondziona et al. (2017), estudando a correlação de diversos fatores dietéticos com o risco de desenvolver endometriose, também concluíram que o AGP($\omega 3$) é um dos nutrientes que podem reduzir o risco para o desenvolvimento da doença, endossando a sua suplementação na dieta.

Corroborando com esses achados positivos, diversos estudos experimentais acumulam evidências que favorecem os benefícios do consumo de AGP's($\omega 3$) no controle da endometriose. Assim, pouco antes do período que delimitamos para esta revisão, Netsu et al(2008) constataram que a suplementação com EPA levou à redução na espessura do interstício tecidual endometrial em ratos experimentais, sugerindo que o processo inflamatório da endometriose deveria estar concentrado nessa região, e que a suplementação seria uma válida estratégia para o tratamento da doença.

Já Herington et al. (2013) demonstraram que a dieta rica em óleo de peixe inibia a formação de aderências e a progressão da endometriose em ratos, sugerindo ser benéfica, igualmente, por suas propriedades anti-inflamatórias.

Ainda em 2013, Tomio et al. investigaram os efeitos dos AGP's(ω 3) em dois tipos de camundongos transgênicos com endometriose induzida, comparando-os com camundongos controle, e observaram que os AGP's(ω 3) apresentaram efeito supressor sobre as lesões endometrióticas.

Akyol et al. (2016) desenvolveram um estudo experimental prospectivo, simples-cego, randomizado e controlado, utilizando 30 ratas Wistar. A endometriose foi induzida cirurgicamente pela implantação de tecido endometrial no peritônio abdominal, e quatro semanas depois, uma segunda laparotomia foi realizada para avaliar os volumes dos implantes pré-tratamento e os níveis de citocinas. Os ratos foram randomizados em três grupos, por 4 semanas: grupo vitamina D (42 μ g/kg/dia), grupo AGP's(ω 3) (450 mg/kg/dia) e grupo controle (solução salina 0,1 mL/rato/dia). Ao final do tratamento, uma terceira laparotomia foi realizada para avaliação dos níveis de citocinas, volumes dos implantes (pós-tratamento), e os implantes foram totalmente excisados para exame histopatológico. Volumes pré e pós-tratamento, níveis de citocinas dentro dos grupos, bem como tecidos estromais e glandulares entre os grupos foram comparados, e os autores observaram que o volume médio pós-tratamento foi significativamente reduzido no grupo AGP's(ω 3) ($p = 0,02$, $p = 0,03$ e $p = 0,03$, respectivamente). No grupo da vitamina D, apenas os níveis de interleucina-6 (IL-6) foram significativamente diminuídos. No exame histopatológico, os escores de tecido glandular e tecido estromal dos implantes foram significativamente menores no grupo AGP's(ω 3) ($p = 0,03$ e $p = 0,02$) e o nível de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no líquido peritoneal foram significativamente diminuídos no final do tratamento no grupo AGP's(ω 3) ($p = 0,03$ e $p = 0,02$). Por fim, os autores concluíram que o AGP(ω 3) causou regressão significativa dos implantes endometrióticos, e que a vitamina D não foi tão eficaz quanto o AGP(ω 3) na endometriose.

Mais à frente, Pereira et al. (2019) desenharam um estudo experimental controlado, utilizando ratas com endometriose induzida cirurgicamente, e relataram diminuição da dor associada à endometriose após a suplementação de ômega 3. Os autores utilizaram uma mistura de ácidos graxos – um grupo foi tratado com ômega 6/ômega 3, outro com ômega 9/ômega 6 – e ambos comparados com outros 3 grupos: acetato de medroxiprogesterona, meloxicam e solução salina (grupo controle). A dor foi avaliada pelo teste de contorções. Os autores concluíram que os nutracêuticos ômega 6/3 e ômega 9/6 diminuíram de forma significativa a dor, em relação aos controles e às outras substâncias administradas.

Na **Tabela 2** (abaixo) resumimos os principais achados dos estudos realizados em animais.

Tabela 2 – Estudos experimentais - ensaios clínicos com animais de laboratório.

Autores	Tipo de estudo	Conclusão/ Efeito observado
Netsu et al, 2008	Experimental Caso-controle	Suplementação de $\omega 3$ em ratos: diminuição do interstício endometrial (efeito supressor nas lesões)
Herington et al, 2013	Experimental Caso-controle	Dieta rica em óleo de peixe: reduziu a progressão da doença e a formação de aderências (efeito supressor nas lesões)
Tomio et al, 2013	Experimental Caso-controle	Suplementação de $\omega 3$ em ratos Transgênicos com endometriose: redução do volume das lesões (efeito supressor nas lesões)
Akyol et al, 2016	Experimental Ensaio clínico randomizado ($\omega 3$ x Vit.D x placebo)	Tratamento com $\omega 3$: redução significativa do volume das lesões, e fatores inflamatórios peritoneais, pós-tratamento, comparando com Vit.D e solução salina, os quais não foram tão eficazes.
Pereira et al, 2019	Experimental Caso-controle	Tratamento com $\omega 3$: diminuição significativa da dor causada pela endometriose em comparação com controles e com outras drogas administradas

Voltando aos estudos clínicos em humanos, o mais recente que trazemos nesta revisão é o ensaio clínico de Nodler et al. (2020), no qual os autores propuseram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar os efeitos da suplementação de omega 3 ou de vitamina D em pacientes com endometriose. O objetivo era determinar se a suplementação com vitamina D ou AGP's($\omega 3$) diminuiria a dor, alterando a frequência do uso de analgésicos, ou afetando a qualidade de vida de mulheres jovens com a doença. Os autores avaliaram 69 mulheres com idade entre 12 e 25 anos, com endometriose confirmada cirurgicamente e dor pélvica, as quais foram aleatoriamente designadas para receber 2.000 UI de vitamina D-3, 1.000 mg de óleo de peixe, ou placebo, diariamente, por 6 meses, da seguinte forma: 27 mulheres utilizaram a vitamina D-3, 20 óleo de peixe, e 22 receberam placebo. As participantes do braço de vitamina D-3 experimentaram melhora significativa na dor; no entanto, estes foram semelhantes em magnitude ao placebo, enquanto uma melhora mais modesta foi

observada no braço de óleo de peixe, com cerca de metade da redução da dor dos outros 2 braços. Nenhum dos braços de intervenção foi estatisticamente diferente do placebo. Por fim, os autores concluem que embora tenha ocorrido melhora da dor com as suplementações propostas, novos estudos são necessários para definir melhor a fisiologia subjacente à redução observada no escore de dor no braço placebo, que persistiu por 6 meses.

De acordo com a nossa análise, uma vez que os autores observaram a redução da dor com todos os tratamentos propostos, uma questão prudente a ser pontuada sobre o estudo de Nodler et al. (2020) é se as doses utilizadas de cada substância influenciariam no resultado do experimento. Em última instância, indaga-se qual seria a dose ideal de cada suplemento testado para se atingir o máximo efeito na redução da dor, já que não foram comparados os efeitos desses suplementos em doses diferentes, junto ao placebo. Além disso, sabemos que há ainda uma discussão acerca da dose de ômega 3 ideal a ser suplementada na dieta, o que nos faz indagar se a dose de 2000 mg/dia, por exemplo, não seria mais eficaz que a dose utilizada no estudo, potencializando o resultado. Estas lacunas ainda precisam ser respondidas, com desenhos de estudos, sobretudo em humanos, que padronizem as doses, forma de administração, tempo de avaliação (exposição/efeito), dentre outras variáveis.

Na **Tabela 3** (abaixo), resumimos os principais achados dos estudos realizados em humanos.

Tabela 3 – Efeito dos AGP's(ω 3) na endometriose (Estudos em humanos).

Autores	Tipo de estudo	Conclusão/ Efeito observado
Missmer et al, 2010	Estudo coorte	Consumo de ω 3 na dieta Redução do risco para endometriose em 22%
Hopeman et al, 2015	Estudo transversal (Avaliação dos níveis séricos de ω 3(EPA) e relação com a endometriose)	Mulheres com altos níveis séricos de ω 3(EPA): 82% menos propensas a ter a doença
Khanaki et al, 2012	Estudo caso-controle	Suplementação de ω 3(EPA): Redução do crescimento dos implantes e da dor (nos estágios mais avançados da endometriose)
Savaris et al, 2011	Estudo caso-controle	Consumo de ω 3 na dieta Redução do risco para endometriose

Nodler et al, 2020

Ensaio clínico randomizado
(ω 3 x Vit.D x placebo)Vit.D: redução da dor
Placebo: redução da dor
 ω 3: redução mais modesta da dor

Por último, uma revisão de Bahat et al. (2022), recentemente publicada, abordando o uso de diversos suplementos dietéticos para o tratamento da endometriose, relatou resultados coerentes com o que apresentamos aqui especificamente em relação ao ômega 3, sugerindo-o, dentre outros nutrientes pesquisados, como uma opção terapêutica complementar para a doença.

4 CONCLUSÃO

De acordo com esta revisão, nota-se que o ômega 3 age inibindo a inflamação, o que por si só já vem atrelado a inúmeros benefícios, já que a endometriose cursa com uma resposta inflamatória importante e, conseqüentemente, a sua suplementação promoveu a supressão dos implantes e/ou melhora dos sintomas associados. Alguns artigos mostraram também que o uso deste nutracêutico cursa com menores chances para o desenvolvimento da doença, atuando como fator protetor e diminuindo de forma significativa o seu risco.

Embora haja muito o que se estudar no campo dos nutracêuticos e da endometriose, sabe-se que a alimentação é um fator modificável, que pode ter boa adesão e alta relevância no dia a dia de mulheres portadoras de uma doença que, mesmo após intervenção cirúrgica e melhora dos sintomas, pode apresentar recidiva. Em termos práticos, o uso do ômega 3, em uma dieta personalizada, pode ser mais uma ferramenta para os profissionais de saúde no manejo e no tratamento da endometriose, sobretudo como forma de melhorar a qualidade de vida destas pacientes.

No entanto, apesar dos dados preliminares apresentados nesta revisão apontarem para o efeito protetor do consumo de AGP's(ω 3) na endometriose, ainda necessitamos aprofundar as pesquisas. Mesmo com os resultados relevantes e promissores como os que apresentamos, diante desta doença tão complexa de difícil tratamento e controle, é necessário que sejam reproduzidos mais ensaios clínicos, preferencialmente randomizados, em humanos, com padronização metodológica, inclusive de doses utilizadas, para que se formalize em definitivo a sua indicação.

REFERÊNCIAS

Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013 Jul 17; 2013: 242149. doi: 10.1155/2013/242149.

Akyol A, Şimşek M, İlhan R, Can B, Baspınar M, Akyol H, et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Dec; 55(6): 835-9.

Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 2018 Oct; 106: 163-74.

Attaman JA, Stanic AK, Kim M, Lynch MP, Rueda BR, Styer AK. The anti-inflammatory impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids during the establishment of endometriosis-like lesions. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Oct; 72(4): 392-402.

Bahat, P. Y., Ayhan, I., Ozdemir, E. U., Inceboz, Ü., & Oral, E. (2022). Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 93(1). doi: 10.23750/abm.v93i1.11237

Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis – a case series. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010 Jul-Aug; 56(4): 467-71.

Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Mar; 75(3): 645-62.

Herington JL, Glore DR, Lucas JA, Osteen KG, Bruner-Tran KL. Dietary fish oil supplementation inhibits formation of endometriosis-associated adhesions in a chimeric mouse model. *Fertil Steril.* 2013 Feb; 99(2): 543-550.e1

Halpern G, Schor E, Kopelman A. Nutritional aspects related to endometriosis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2015 Nov-Dec; 61(6): 519-23.

Hopeman MM, Riley JK, Frolova AI, Jiang H, Jungheim ES. Serum polyunsaturated fatty acids and endometriosis. *Reprod Sci.* 2015 Sep 23; 22(9): 1083-7.

Jurkiewicz-Przondziona J, Lemm M, Kwiatkowska-Pamula A, Ziólko E, Wójtowicz MK. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekol Pol.* 2017; 88(2): 96-102.

Khanaki K, Nouri M, Ardekani AM, Ghassemzadeh A, Shahnazi V, Sadeghi MR, et al. Evaluation of the relationship between endometriosis and ômega-3 and ômega-6 polyunsaturated fatty acids. *Iran biomed J.* 2012; 16(1): 38-43.

Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant

markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009. May 28; 7:54.

Missmer AS, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*. 2010 Jun; 25(6): 1528-35.

Netsu S, Konno R, Odagiri K, Soma M, Fujiwara H, Suzuki M. Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis. *Fertil Steril*. 2008 Oct; 90(4): 1496-502.

Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, Fadayomi A, Harris HR, Missmer SA. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2020 Jul 1;112(1):229-236.

Pereira FEXG, Medeiros FDC, Rocha HAL, Silva KSD. Acta Cir Bras. 6 de maio de 2019; Effects of omega-6/3 and omega-9/6 nutraceuticals on pain and fertility in peritoneal endometriosis in rats

Savaris AL, do Amaral VF. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Oct; 158(2): 314-8.

Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, Greco P, Nappi L. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:7265238. doi: 10.1155/2017/7265238. Epub 2017 Set 19. Estresse Oxidativo e Endometriose: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012 May; 27(5): 1292-9.

Tokuyama S, Nakamoto K. Unsaturated fatty acids and pain. *Biol Pharm Bull*. 2011; 34(8):1174-8

Tomio K, Kawana K, Taguchi A, Isobe Y, Iwamoto R, Yamashita A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the cystic lesion formation of peritoneal endometriosis in transgenic mouse models. *PLoS One*. 2013 Sep 10;

Zhang MJ, Spite M. Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Annu Rev Nutr*. 2012; 32:203-27