



**CURSO DE MEDICINA**

**MARIA EDUARDA MAIA HESSE**

**SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA 3 PARA AUXILIAR NO TRATAMENTO DA  
DOR EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2025**

**MARIA EDUARDA MAIA HESSE**

**SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA 3 PARA AUXILIAR NO TRATAMENTO DA  
DOR EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do Curso de Medicina.

Orientadora: Paula Matos Oliveira

**SALVADOR**

**2025**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus e a Maria, nossa mãezinha, pela presença constante em minha vida, pela força e pela clareza em meus passos. Aos meus pais, Albert e Penha, por todo o amor, dedicação e apoio incondicional. Eles que não medem esforços para me fazer feliz. Ao meu padrasto, pelo carinho, leveza e paciência em todos os momentos. Às minhas irmãs, Lara e Marina, pela alegria e pelo amor que tornam meus dias mais leves, pelo exemplo e pela admiração constante. Aos meus grandes amigos, em especial ao meu quinteto da Bahiana - motivo das minhas risadas diárias -, a Duda A. – meu oposto complementar, a Gabi, Ray, Mari, Bel pela escuta diária e por partilharem comigo as dores e a beleza da caminhada. À minha orientadora, Professora Paula Matos Oliveira, pela orientação atenta, cuidadosa e por todo o conhecimento transmitido, fundamentais para a construção deste trabalho. À Caroline Feitosa, minha tutora do TCC, que com dedicação acompanhou o desenvolvimento deste estudo, contribuindo com opiniões essenciais e incentivo constante. A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte deste caminho, deixo minha sincera gratidão.

## RESUMO

**Introdução:** A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, causando dor pélvica intensa e infertilidade. O ômega-3, por suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, tem sido estudado como possível adjuvante terapêutico no manejo da dor associada à endometriose.

**Objetivo:** Avaliar os efeitos da suplementação com ômega-3 no controle da dor em mulheres com endometriose. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática conforme as diretrizes do PRISMA, com buscas nas bases PubMed, Cochrane Library e EMBASE, incluindo ensaios clínicos publicados entre 2010 e 2024. Foram selecionados estudos que investigaram a suplementação de ômega-3, isoladamente ou associada a outros compostos, em mulheres com diagnóstico confirmado de endometriose. **Resultados:** Cinco ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão. Os resultados foram heterogêneos: 60% dos estudos incluídos relataram redução significativa da dor e, 40% deles, relatam melhora na qualidade de vida, enquanto outros não encontraram diferenças estatísticas em relação ao placebo. A eficácia variou conforme a dose, duração da suplementação e associação com outros nutrientes. Todos os estudos relataram boa tolerabilidade e baixa incidência de efeitos adversos. **Conclusão:** A suplementação com ômega-3 mostra-se uma alternativa promissora e segura no manejo da dor em mulheres com endometriose, podendo atuar como terapia adjuvante aos tratamentos convencionais. Contudo, são necessários ensaios clínicos mais robustos, com maior padronização metodológica, para confirmar sua eficácia e definir protocolos ideais de uso.

**Palavras-chave:** endometriose; ômega-3; dor pélvica; suplementação nutricional; revisão sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is a chronic inflammatory disease characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity, leading to severe pelvic pain and infertility. Due to its anti-inflammatory and immunomodulatory properties, omega-3 fatty acid supplementation has been investigated as a potential adjuvant therapy for pain management in endometriosis. **Objective:** To evaluate the effects of omega-3 supplementation on pain control in women with endometriosis. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, with searches in PubMed, Cochrane Library, and EMBASE databases. Clinical trials published between 2010 and 2024 evaluating omega-3 supplementation, alone or in combination with other compounds, in women with confirmed endometriosis were included. **Results:** Five randomized clinical trials met the inclusion criteria. The results were heterogeneous: 60% of the included studies reported a significant reduction in pain, and 40% reported an improvement in quality of life, while others found no statistically significant differences compared to placebo. Efficacy varied according to dose, duration of supplementation, and combination with other nutrients. All studies reported good tolerability and a low incidence of adverse effects. **Conclusion:** Omega-3 supplementation appears to be a safe and promising adjuvant strategy for managing pain in women with endometriosis. Nevertheless, further well-designed clinical trials with standardized protocols are needed to confirm their effectiveness and define optimal therapeutic parameters.

**Keywords:** endometriosis; omega-3; pelvic pain; nutritional supplementation; systematic review.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	6
2	OBJETIVOS .....	8
2.1	GERAL .....	8
2.2	ESPECÍFICOS.....	8
3.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	9
3.1	Endometriose.....	9
3.2	Ácidos graxos Ômega-3: estrutura, funções e mecanismo de ação.....	10
3.3	A relação entre Ômega 3 e Endometriose.....	11
3.4	Estudos que apontam benefícios do uso de Ômega-3 na Endometriose .....	12
3.5	Estudos que não confirmam eficácia do Ômega-3 na Endometriose .....	13
4.	MÉTODO.....	15
4.1	Desenho do estudo .....	15
4.2	Estratégia de busca.....	15
4.2.1	Critério de inclusão .....	15
4.2.2	Critérios de exclusão .....	15
4.3	Identificação e seleção dos estudos .....	16
4.3.1	Aspectos de interesse .....	16
4.3.2	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.....	16
4.3.3	Risco de Viés.....	16
4.3.4	Aspectos éticos.....	16
5.	RESULTADOS.....	17
5.1	Identificação e Seleção dos artigos .....	17
5.2	Caracterização dos estudos.....	20
5.3	Identificação da amostra dos estudos .....	22
5.4	Síntese dos resultados.....	24
6.	DISCUSSÃO.....	26
7.	CONCLUSÃO .....	30
8.	REFERÊNCIAS .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória definida pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora do útero.<sup>1</sup> Essa condição afeta cerca de 176 milhões de mulheres no mundo, causando dor pélvica severa, dismenorreia, dispareunia e, muitas vezes, infertilidade.<sup>1,2</sup> Apesar da alta prevalência, que varia entre 5 e 15% das mulheres em idade reprodutiva e de 3% a 5% na fase pós-menopausa<sup>3</sup>, sua etiologia permanece incerta. Entretanto, evidências mostram que vários fatores estão relacionados ao seu desenvolvimento, entre eles, os genéticos<sup>4</sup>, imunológicos<sup>5</sup> e ambientais<sup>6</sup>.

Atualmente, os tratamentos para a endometriose incluem a remoção cirúrgica das lesões e o uso de medicamentos hormonais supressores da função ovariana, como progestágenos e agonistas do GnRH, mas ainda não existe tratamento medicamentoso comprovadamente eficaz.<sup>7,8</sup> Além disso, a recorrência da dor é comum, ocorrendo em até 50% dos casos dentro de cinco anos após a cirurgia, afetando assim a qualidade de vida das pacientes acometidas.<sup>8</sup> Nesse contexto, estudos com terapêuticas com o ômega-3 têm ganhado destaque por sua capacidade de reduzir a inflamação, aliviando a dor pélvica, além de limitar a ação dos fatores crescimento, promovendo a apoptose celular.<sup>9,10</sup>

Os ácidos graxos ômega-3, como o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA)<sup>11</sup>, encontrados principalmente em óleo de peixe, são conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e têm sido avaliados como potenciais terapêuticas no tratamento da endometriose.<sup>12</sup> Essa condição inflamatória crônica pode se beneficiar do ômega-3, devido as suas propriedades que reduzem a biossíntese local de prostaglandinas ativas (PGE2), diminuindo o fluxo sanguíneo no tecido lesionado, a sensibilidade nervosa da região e, conseqüentemente, a dor pélvica tão expressiva.<sup>12,13</sup> Contudo, embora seus benefícios já tenham sido comprovados em outras doenças inflamatórias, como artrite reumatoide e doença de Crohn<sup>14</sup>, ainda há uma lacuna na literatura quanto ao impacto direto do ômega-3 na dor da endometriose.

Parte das evidências existentes sugerem a suplementação desse ácido como uma alternativa promissora para aliviar a dor pélvica associada à endometriose.<sup>12</sup> Pesquisas realizadas com modelos animais, demonstram que o ômega-3 foi capaz de reduzir o tamanho das lesões endometrióticas cirurgicamente implantadas, o que pode ter relevância clínica para pacientes humanas.<sup>15</sup> Estudos realizados em mulheres com dismenorreia primária, patologia que também cursa com inflamação e dor, demonstraram significativa redução dos níveis de dor a partir da

incorporação de ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA) na dieta oral das pacientes.<sup>16,17</sup> Assim, mesmo com a lacuna existente na literatura, existe uma perspectiva de ofertar uma intervenção nutricional, avaliando os possíveis efeitos colaterais, com potencial para melhorar a qualidade de vidas das mulheres acometidas pela endometriose ou por demais patologias inflamatórias.

Por outro lado, apesar do já discutido potencial anti-inflamatório dos ácidos graxos ômega-3<sup>14</sup>, ensaios clínicos recentes revelam controvérsias sobre sua eficácia específica no tratamento da dor relacionada à endometriose. Em um estudo realizado em mulheres jovens com tal patologia confirmada, a suplementação com óleo de peixe não demonstrou mudanças clínicas ou estatísticas significativas na dor pélvica quando comparada ao placebo.<sup>18</sup> Nesse ensaio clínico randomizado, as melhorias observadas no desfecho primário, medidas pelas pontuações da Escala Visual Analógica (EVA), ocorreram igualmente em ambos os grupos, sugerindo que o efeito placebo pode ter sido responsável pelas melhoras relatadas.<sup>18</sup> Esse resultado traduz a ideia de que a interação clínica e a participação no estudo, por si só, promovem uma sensação de bem-estar e alívio da dor, independentemente do uso de ômega-3.

Assim, os resultados são inconclusivos, com algumas pesquisas indicando que não houve redução significativa da dor em comparação com o placebo e outras valorizando as propriedades anti-inflamatórias do ômega 3 como aliado na melhora da qualidade de vida dessas pacientes acometidas pela endometriose. Portanto, para esclarecer melhores resultados, uma Revisão Sistemática dessa literatura se mostra relevante com o surgimento de novas descobertas sobre o tema e publicações de Ensaios Clínicos Randomizados mais atuais.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL**

Sumarizar as evidências científicas acerca dos efeitos do ômega 3 no controle da dor em mulheres com endometriose.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- Analisar os efeitos analgésicos do Ômega 3.
- Identificar a dosagem ideal da suplementação Ômega 3.
- Descrever os efeitos adversos e a segurança no uso do Ômega 3.
- Comparar os estudos quanto às características, qualidade metodológica e risco de viés

### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Endometriose

A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina<sup>1</sup>, em locais como os ovários, trompas de falópio, peritônio, septo reto-vaginal e, em casos mais raros, em órgãos distantes, como pulmões e diafragma.<sup>19</sup> Esse tecido ectópico é funcionalmente ativo e responsivo aos hormônios reprodutivos, como o estrogênio e a progesterona, apresentando ciclos de proliferação, maturação e descamação semelhantes aos que ocorrem no endométrio intrauterino. A responsividade aos hormônios reprodutivos possibilita uma angiogênese local e consequente crescimento das lesões endometrióticas. Assim, a presença desse tecido ectópico desencadeia um processo inflamatório crônico, agravado pela retenção de sangue menstrual sem saída adequada, o que resulta em lesões inflamadas, fibrose e formação de aderências.<sup>20</sup> A doença se apresenta de forma heterogênea, com três fenótipos bem reconhecidos: as lesões peritoneais superficiais (SUP), que são rasas e limitadas ao peritônio; os endometriomas ovarianos (OMA), cistos hemorrágicos que afetam os ovários e podem causar dor e infertilidade; e a endometriose infiltrante profunda (DIE), o fenótipo mais grave, com lesões que penetram profundamente no tecido, acometendo órgãos como bexiga e intestino.<sup>20,21</sup>

Na prática clínica, a endometriose é uma das principais causas de dor pélvica crônica em mulheres em idade reprodutivas, quando não assintomático, manifesta-se através de sintomas como dismenorreia severa, dispareunia, disúria e disquezia.<sup>22,23</sup> O quadro inflamatório e as aderências podem ocasionar alterações na anatomia pélvica, contribuindo para piora da dor e, principalmente, para os casos de infertilidade, complicação comum nas pacientes acometidas.<sup>24</sup> Além disso, em casos mais graves, a inflamação crônica pode gerar sintomas sistêmicos como fadiga e desconforto generalizado, impactando diretamente na qualidade de vida.<sup>20,22</sup>

A endometriose, portanto, pode variar em gravidade e localização, e seu diagnóstico é frequentemente tardio devido à sobreposição de sintomas com outras patologias ginecológicas ou gastrointestinais, como cistite intersticial e doença inflamatória pélvica.<sup>20</sup> O diagnóstico final envolve uma intervenção cirúrgica por videolaparoscopia, contudo diversos achados nos exames físico, de imagem e laboratoriais já podem predizer, com alto grau de confiabilidade, que a paciente apresenta endometriose.<sup>25</sup> Primeiramente, a história clínica avalia a presença dos principais sintomas, a regularidade do ciclo menstrual e os indicadores de gravidade da doença. Os exames de imagem, como ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética,

identificam endometriomas ovarianos, lesões profundas, presença de aderências, bem como, comprometimento de outras estruturas pélvicas. Apesar desses avanços, como supracitado, o diagnóstico definitivo ainda depende, em muitos casos, da laparoscopia, um procedimento cirúrgico minimamente invasivo que permite a visualização direta das lesões e a coleta de biópsia para confirmação histopatológica.<sup>22,26</sup>

As condutas e tratamentos para a endometriose visam o controle da inflamação, com consequente redução das lesões, alívio da dor e preservação ou restauração da fertilidade. A princípio, o manejo envolve o uso de terapia hormonais, que suprimem o estímulo estrogênico e, por conseguinte, o crescimento do tecido ectópico. Dentro dessa terapia, destacam-se os contraceptivos combinados, progestagênios isolados, dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel e agonistas ou antagonistas do GnRH, os quais induzem um hipoestrogenismo controlado.<sup>25</sup> Nos quadros em que o tratamento hormonal é ineficaz ou contraindicado, a opção cirúrgica pode ser indicada. A laparoscopia é o padrão-ouro cirúrgico, permitindo tanto o diagnóstico quanto o tratamento por meio da ablação das lesões, remoção de endometriomas e liberação das possíveis aderências.<sup>20</sup> No entanto, mesmo após a cirurgia, a doença pode recorrer e dor pélvica pode continuar impactado da qualidade de vida das pacientes acometidas, por isso, estudos avaliam a eficácia do ácido graxo ômega 3 na redução do processo inflamatório crônico associado à doença.<sup>27</sup> Esses estudos sugerem que o ômega-3 pode ser uma terapia complementar promissora, ajudando a diminuir a dor e a melhorar o bem-estar quando combinado com outros tratamentos.

### **3.2 Ácidos graxos Ômega-3: estrutura, funções e mecanismo de ação**

Os ácidos graxos são moléculas lipídicas essenciais que desempenham importantes papéis na estrutura celular e em processos metabólicos. Esses compostos são integrados nas membranas celulares, alterando sua composição estrutural, gerando mais fluidez e permitindo interações essenciais para a sinalização celular e para a expressão gênica<sup>28</sup>. Os ácidos poli-insaturados (PUFAs) das famílias ômega-3 e ômega-6 possuem propriedades biológicas distintas e complementares e, dentro dos ômega-3 destacam-se o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA), encontrados em fontes vegetais, como linhaça e em peixes de água fria, como salmão, atum e sardinha, além de suplementação, quando necessário.<sup>14,28</sup>

Os ácidos graxos possuem funções anti-inflamatórias de especial relevância, sendo incorporados às membranas celulares de macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Essas células são agentes indispensáveis na resposta inflamatória, e a composição de seus fosfolipídios de

membrana influencia diretamente a produção de mediadores que podem amplificar ou reduzir a inflamação

Portanto, mudanças na composição de ácidos graxos no organismo podem modificar a fluidez da membrana, a sinalização celular e o padrão de produção de mediadores químicos, interferindo nos processos inflamatórios. Porém, a questão da dose ideal de PUFA n – 3 (ômega 3) ainda é objeto de debate e investigação científica. Estudos em voluntários humanos saudáveis apontam que os efeitos anti-inflamatórios de tais ácidos, como EPA e DHA, são, de fato, dose-dependentes, sendo necessária uma ingestão superior a 2g por dia para obter resultados relevantes nos processos inflamatórios<sup>29,30</sup>. No entanto, a resposta à dose varia de acordo com a gravidade da inflamação decorrente, uma vez que, os mecanismos celulares e os mediadores químicos envolvidos também variam entre diferentes patologias. Ensaio clínico realizado em pacientes com artrite reumatoide, por exemplo, utilizaram doses entre 1,5g e 7g de EPA associado a DHA a cada dia, obtendo efeitos positivos na redução da inflamação sinovial, principalmente, em doses mais altas, as quais geraram resultados mais rápidos<sup>31</sup>. Essa variabilidade sugere que algumas intervenções podem falhar em demonstrar benefícios clínicos devido ao uso de doses inadequadas ou pela curta duração do estudo, que não permite observar os efeitos acumulativos dos ômega-3. Conclui-se, então, que diferentes condições inflamatórias demandam doses personalizadas de PUFA n-3, de acordo com a sensibilidade e com a progressão de cada patologia.

### **3.3 A relação entre Ômega 3 e Endometriose**

Como já aprofundado, a endometriose é uma condição inflamatória crônica e complexa, que causa dores incapacitantes, dismenorreia, infertilidade e significativo impacto na qualidade de vida das mulheres. Por isso, terapêuticas com o ômega-3 têm ganhado destaque por sua capacidade de reduzir a inflamação, aliviando a dor pélvica, além de limitar a ação dos fatores de crescimento, redução das lesões. Estudos recentes destacam o papel de tais ácidos graxos, como EPA e DHA, encontrados em alimentos como peixes e óleos marinhos, demonstram uma grande capacidade de substituir os ácidos graxos pró-inflamatórios no metabolismo lipídico, levando à redução da produção de mediadores inflamatórios como a prostaglandina E2 (PGE2) e promovendo a geração de prostaglandinas anti-inflamatórias, como a PGE3. Tal modulação reduz diretamente a inflamação peritoneal e aliviando dor pélvica que costuma ser tão incapacitante nas pacientes acometidas. Além disso, estudos clínicos experimentais revelam que o equilíbrio entre EPA e ácido araquidônico (AA) é bastante relevante para análise da progressão e gravidade da doença: mulheres com proporções mais elevadas de EPA/AA

apresentam menor severidade da endometriose, indicando o potencial do ômega-3 como um biomarcador de risco<sup>11,32</sup>. Contudo, é importante considerar que a eficácia dessa estratégia depende de fatores como dosagem, duração do tratamento e individualização do protocolo, já que a interação entre ômega-3 e outros nutrientes, como o ômega-6, influencia diretamente os resultados.

Em síntese, o ômega-3 tem se mostrado como um nutriente importante no manejo da endometriose, oferecendo benefícios que vão desde a prevenção da doença até a redução de seus sintomas mais debilitantes. Portanto, estratégias combinadas, envolvendo mudanças no estilo de vida, dieta anti-inflamatória e terapias convencionais, aparentam ser o caminho mais promissor para o êxito terapêutico.

### **3.4 Estudos que apontam benefícios do uso de Ômega-3 na Endometriose**

Para além do consumo dietético, a suplementação com ômega-3 tem efeitos preventivos e terapêuticos, como demonstrado por dois estudos realizados com modelos animais, sendo eles ratos e camundongos, após a administração de óleo de peixe rico em EPA e DHA. Os resultados mostram significativa redução do tamanho das lesões endometrióticas cirurgicamente implantadas, o que pode ter relevância clínica para as pacientes<sup>29,33</sup>.

Akyol *et al.* em 2016 concluíram que o tratamento com ácidos graxos ômega-3 teve um impacto mais significativo na regressão das lesões de endometriose e na redução de processos inflamatórios, em comparação com a vitamina D. O PUFA n-3 reduziu significativamente o volume das lesões de endometriose e os níveis de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF) na cavidade peritoneal. Esses resultados indicam que tal ácido não só ajuda na redução direta das lesões, mas também modula a resposta inflamatória, que é uma das principais características da endometriose<sup>33</sup>

Tomio *et al.* em 2013 destacaram que os ácidos graxos ômega-3, especialmente o EPA, possuem efeitos anti-inflamatórios, pró-apoptóticos e antiangiogênicos em lesões endometrióticas em camundongos Fat-1. Demonstra a supressão de lesões peritoneais por meio da redução de marcadores inflamatórios e do bloqueio de fatores angiogênicos. Esses efeitos não só impedem o crescimento e a vascularização das lesões, mas também ajudam a reduzir a inflamação crônica associada à doença, contribuindo para o controle dos sintomas e para a prevenção de novas lesões. Além disso, a indução da apoptose nas células endometrióticas tem o potencial de reduzir a proliferação celular das lesões, o que poderia ser um mecanismo chave para interromper a progressão da doença<sup>29</sup>.

Já em humanos, um estudo prospectivo revelou que mulheres com alta ingestão de ômega-3 apresentaram menor incidência de endometriose, enquanto dietas ricas em gorduras trans, associadas à inflamação sistêmica, aumentaram o risco da doença. Intervenções clínicas envolvendo combinações de ômega-3 com outros nutrientes anti-inflamatórios, como resveratrol, quercetina e cúrcuma, têm mostrado benefícios associados.<sup>34</sup>

Em 2012, Khanaki *et al.* publicaram um estudo caso-controle, realizado em humanos, 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<sup>30</sup>

### 3.5 Estudos que não confirmam eficácia do Ômega-3 na Endometriose

Por outro lado, ensaios clínicos recentes levantam questionamentos sobre a eficácia do ômega-3 no alívio da dor pélvica associada à endometriose, especialmente em grupos de mulheres jovens. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado com 69 mulheres entre 12 e 25 anos mostrou que a suplementação com óleo de peixe (rico em ômega-3) por seis meses não resultou em mudanças estatisticamente ou clinicamente significativas na dor pélvica, quando medida pela Escala Visual Analógica (EVA)<sup>18</sup>

Nesse mesmo estudo, os grupos de mulheres que utilizaram vitamina D e placebo, obtiveram resultados semelhantes, sugerindo que fatores além da intervenção farmacológica – proporcionada pelo PUFA n-3 e pela vitamina D – podem estar influenciando os resultados<sup>18</sup>

Outro estudo, agora envolvendo mulheres adultas também destacou que, apesar das propriedades anti-inflamatórias atribuídas ao ômega-3, os resultados clínicos ainda são inconsistentes. Os ensaios revelaram benefícios limitados, não raras as vezes, comparáveis ao efeito placebo, especialmente quando se analisa juntamente a outros tratamentos farmacológicos ou dietéticos. Além disso, a falta de padronização em dosagens e a heterogeneidade dos protocolos dificultam a análise concreta dos resultados, ressaltando mais uma vez a essencialidade da dosagem ideal para consumo e suplementação<sup>35</sup>



## 4. MÉTODO

### 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura, sem metanálise. O protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) foi utilizado como norteador na construção dessa revisão sistemática<sup>36</sup>

### 4.2 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas no período de julho a setembro de 2024, na base de dados eletrônicas do Pubmed, Cochrane library e EMBASE, através da combinação de descritores, somando *Medical Subject Headings* (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. A revisão incluirá publicações escritas em português e inglês. Os termos utilizados para a busca se relacionarão com a patologia base, com a população de interesse e com o desfecho que se deseja estudar: ("Omega-3 Fatty Acids" OR "Omega-3" OR "n-3 Polyunsaturated Fatty Acids" OR "PUFA" OR "Fish Oil" OR "Eicosapentaenoic Acid" OR "Docosahexaenoic Acid") AND ("Endometriosis" OR "Pelvic Endometriosis" OR "Endometriotic Lesions") AND ("Pain Management" OR "Pelvic Pain" OR "Chronic Pain" OR "Pain Perception" OR "Pain Relief") AND ("Supplementation" OR "Dietary Supplements" OR "Nutritional Therapy" OR "Nutritional Support").

#### 4.2.1 Critério de inclusão

Foram selecionados artigos do tipo ensaio clínico ou estudos observacionais em português ou inglês, publicados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2024, realizado em mulheres em idade fértil, bem como, em animais selecionados como cobaias para uso placebo e da suplementação de ômega 3. Todos os grupos possuem diagnóstico confirmado para Endometriose e os estudos serão escolhidos a partir da disponibilidade literária sobre o uso de ômega para redução da dor em pacientes com endometriose.

#### 4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos de relatos de caso, livros, *guidelines*, meta-análises e revisões sistemáticas.

### **4.3 Identificação e seleção dos estudos**

Os dados foram extraídos pela autora e sintetizados em uma planilha pré-definida no Microsoft Excel. Os títulos e resumos dos trabalhos selecionados serão lidos por dois pesquisadores, que extrairão os dados com o objetivo de identificar estudos que estejam compatíveis com os critérios de inclusão. Para, assim, realizar a leitura completa dos artigos, assegurando os critérios da revisão sistemática.

#### **4.3.1 Aspectos de interesse**

Após a extração, as variáveis consideradas foram: (1) idade, (2) tipo de suplementação, (3) duração do tratamento, (4) redução da dor, (5) desfecho clínico após a suplementação, (6) desenho do estudo, (7) tamanho da amostra, (8) país do estudo.

#### **4.3.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados**

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados na revisão sistemática foi utilizada a ferramenta “Consort”<sup>37</sup> (Quadro 1), específica para os estudos de ensaio clínico. A ferramenta Consort<sup>37</sup> (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) trata-se de um *check-list* criado para auxiliar os pesquisadores a documentarem ensaios clínicos de forma correta, garantindo que o relato não comprometa a compreensão dos resultados da pesquisa.

#### **4.3.3 Risco de Viés**

O risco de viés dos ensaios clínicos incluídos foi avaliado com a ferramenta RoB 2<sup>38</sup> da Cochrane, que examina cinco domínios: randomização, desvios na intervenção, dados ausentes, mensuração do desfecho e seleção de resultados. Cada estudo foi classificado como "baixo risco de viés", "risco moderado de viés" ou "alto risco de viés".

#### **4.3.4 Aspectos éticos**

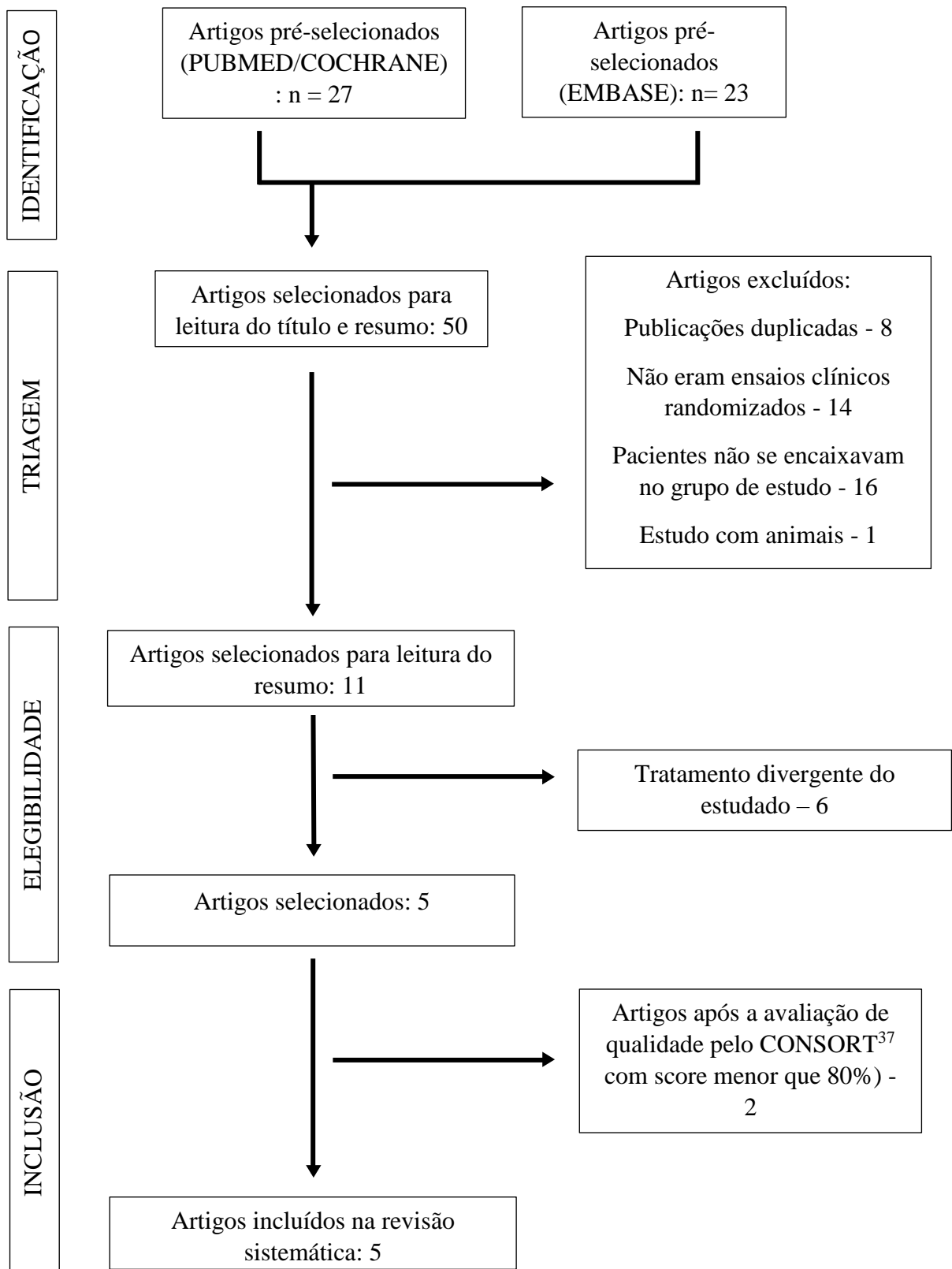
A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa é dispensada por se tratar de uma revisão sistemática da literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Identificação e Seleção dos artigos

Um total de 50 artigos foram selecionados com base nas estratégias de busca de pesquisa anteriormente mencionadas, realizadas nas plataformas da *Cochrane Library*, Pubmed e Embase. Desse total, 8 artigos eram duplicados e foram excluídos do montante. Após a triagem pelo título e pelo abstract, 14 artigos foram excluídos pois não descreviam ensaios clínicos randomizados; 16 artigos continham estudos com pacientes que não se encaixavam no grupo de estudo e 1 dos estudos era feito com testes em animais, não atendendo aos critérios de elegibilidade. Assim, 11 artigos foram selecionados para leitura de texto completo e 5 foram excluídos pois possuíam tratamento divergente do objetivado pela presente revisão. “Dessa forma, na etapa de elegibilidade, foram selecionados 5 artigos para serem avaliados pelo protocolo CONSORT<sup>37</sup>. Embora 2 desses artigos tenham apresentado aproveitamento metodológico inferior ao estabelecido na metodologia (80%), optou-se por incluí-los na revisão sistemática, considerando a relevância dos dados apresentados. Assim, todos os 5 artigos foram incluídos nesta revisão.”

**Figura 1** – Fluxograma das Etapas de busca e seleção dos Artigos com base no protocolo PRISMA






Fonte: Elaboração própria

**Quadro 1** – Avaliação dos estudos segundo Protocolo CONSORT<sup>37</sup>

Critérios do Checklist CONSORT	1 <sup>12</sup>	2 <sup>39</sup>	3 <sup>40</sup>	4 <sup>18</sup>	5 <sup>41</sup>
1	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
2	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
3	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)
4	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
5	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
6	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)
7	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)
8	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
9	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
10	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
11	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
12	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
13	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
14	Atende parcialmente (0,5)	Não atende (0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)
15	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)
16	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
17	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)
18	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)
19	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)
20	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)
21	Atende integralmente (1,0)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)
22	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)
23	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)
24	Atende parcialmente (0,5)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)
25	Atende integralmente (1,0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)	Atende integralmente (1,0)	Não atende (0)
<b>Total</b>	<b>22,5 (90%)</b>	<b>20,5 (82%)</b>	<b>12 (48%)</b>	<b>21,5 (86%)</b>	<b>18 (72%)</b>

Fonte: Elaboração própria

Legenda:

	Atende integralmente (1,0)
	Atende parcialmente (0,5)
	Não atende (0)

Após essa avaliação dos critérios do CONSORT<sup>37</sup>, os artigos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés usando a ferramenta RoB2<sup>38</sup> da Cochrane. Foram avaliados cinco domínios: viés decorrente do processo de randomização (D1); viés devido a desvios das intervenções planejadas (D2); viés devido à ausência de dados dos desfechos (D3); viés na mensuração do desfecho (D4) e viés na seleção do resultado relatado (D5). Dos cinco estudos analisados, três estudos, Nodler et al., 2020<sup>18</sup>, Abokhrais et al., 2020<sup>12</sup> e Sesti et al., 2009<sup>41</sup>




foram classificados como de baixo risco de viés global. Um estudo, Sesti et al., 2007<sup>39</sup>, foi classificado como de risco moderado de viés. E o outro estudo, Signorile et al., 2018<sup>40</sup>, apresenta alto risco de viés na randomização e na mensuração dos desfechos, além de algumas preocupações quanto a desvios da intervenção e seleção dos resultados.

**Quadro 2** – Análise do risco de viés

Ensaio	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Nodler et al., 2020 <sup>18</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Sesti et al., 2007 <sup>42</sup>	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo
Abokhrais et al., 2020 <sup>12</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Signorile et al., 2018 <sup>40</sup>	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Amarelo	Vermelho
Sesti et al., 2009 <sup>41</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde

Fonte: Elaboração própria

Legenda:

	Baixo risco de viés
	Risco moderado de viés
	Alto risco de viés

Domínios:

D1 - Viés decorrente do processo de randomização

D2 - Viés devido a desvios das intervenções planejadas

D3 - Viés devido à ausência de dados dos desfechos

D4 - Viés na mensuração do desfecho

D5 - Viés na seleção do resultado relatado

## 5.2 Caracterização dos estudos

Os cinco estudos incluídos na revisão sistemática são ensaios clínicos randomizados conduzidos em diferentes contextos internacionais: Estados Unidos, Reino Unido e Itália. O estudo de Nodler *et al.* (2020)<sup>18</sup> investigou os efeitos da suplementação de vitamina D e ômega-3 em 69 adolescentes e mulheres jovens com idade entre 12 e 25 anos, todas com endometriose confirmada cirurgicamente. A intervenção teve duração de 6 meses, com grupos comparando

vitamina D, óleo de peixe e placebo. No estudo de Abokhrais *et al.* (2020)<sup>12</sup> foram incluídas 33 mulheres entre 18 e 50 anos, que receberam a intervenção por 8 semanas. Já o trabalho de Sesti *et al.* (2007)<sup>39</sup> compararam a eficácia de abordagens terapêuticas (dietética – com ômega-3 – e hormonal) após cirurgia conservadora em mulheres com endometriose avançada (estágio III–IV), incluindo 222 participantes em idade reprodutiva (até 40 anos), com 6 meses de intervenção e 12 meses de acompanhamento total. O estudo de Signorile *et al.* (2018)<sup>40</sup> avaliaram 90 mulheres com idade entre 30 e 40 anos, durante 3 meses, com objetivo de analisar os efeitos de uma suplementação composta por quercetina, curcumina, partênio, nicotinamida, 5-metiltetraidrofolato e ômega 3/6 na redução dos sintomas da endometriose, em comparação com um grupo controle que recebeu placebo. Já o trabalho de Sesti *et al.* (2009)<sup>41</sup> foi realizado com 259 mulheres de até 40 anos. As participantes, acompanhados por 18 meses, foram distribuídas em quatro grupos, sendo um com terapia dietética baseada em vitaminas, minerais, probióticos e ômega 3/6, dois grupos com tratamento hormonal (GnRH-a e contraceptivo oral) e um grupo placebo. Todos os estudos foram publicados em periódicos de destaque nas áreas da saúde da mulher ou nutrição, e adotaram delineamentos controlados e randomizados, com maior robustez metodológica às suas conclusões.

**Tabela 1** – Características gerais dos estudos incluídos (n=5)

Autor/Ano	Local	Revista/Periódico	Amostra	Idade	Duração	Desenho de estudo
<b>Nodler J. L. et al., 2020</b> <sup>18</sup>	Estados Unidos da América	American Journal of Clinical Nutrition	69	12-25 anos	6 meses	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo-controlado
<b>Abokhrais I. M. et al., 2020</b> <sup>12</sup>	Reino Unido	PLOS ONE	33	18-50 anos	2 meses	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, piloto
Sesti F. <i>et al.</i> 2007 <sup>39</sup>	Itália	Fertility and Sterility	222	Até 40 anos	12 meses	Ensaio clínico randomizado

Autor/Ano	Local	Revista/Periódico	Amostra	Idade	Duração	Desenho de estudo
Signorile <i>et al.</i> , 2018 <sup>40</sup>	Itália	Journal of Cellular Physiology	90	30-40 anos	3 meses	Ensaio clínico randomizado, aberto, controlado
Sesti <i>et al.</i> , 2009 <sup>41</sup>	Itália	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	259	Ate 40	18 meses	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado

Fonte: Elaboração própria

### 5.3 Identificação da amostra dos estudos

Os estudos incluídos investigaram o uso de suplementações nutricionais como intervenções adjuvantes no manejo da endometriose. No estudo de Nodler *et al.* (2020)<sup>18</sup>, adolescentes e mulheres jovens com endometriose cirurgicamente confirmada foram randomizadas para receber vitamina D3 (2.000 UI/dia), ômega-3 (1.000 mg/dia de óleo de peixe, com EPA e DHA) ou placebo (cápsula de lactose) por 6 meses, com o objetivo de avaliar a redução da dor e a melhora da qualidade de vida. No ensaio piloto de Abokhrais *et al.* (2020)<sup>12</sup>, mulheres com dor pélvica associada à endometriose receberam suplementação oral de ômega-3 (O-PUFA) por 8 semanas, sendo o grupo controle tratado com azeite de oliva encapsulado, visando testar a viabilidade e aceitabilidade do protocolo para estudos futuros. Já o estudo de Sesti *et al.* (2007)<sup>39</sup> aplicou uma intervenção dietética combinada após cirurgia conservadora em mulheres com endometriose avançada, composta por ômega-3 e ômega-6, vitaminas antioxidantes, minerais e probióticos, comparando seus efeitos com os de uma intervenção hormonal e um grupo controle placebo (sem tratamento adjuvante). No trabalho de Signorile *et al.* (2018)<sup>40</sup>, a intervenção consistiu na administração de uma combinação de compostos naturais, incluindo quercetina, curcumina, partênio, nicotinamida, 5-metiltetraidrofolato e ômega 3/6, visando a redução dos sintomas relacionados à endometriose, como dor pélvica, dispareunia e dismenorria, tendo como grupo controle pacientes que receberam placebo. Por fim, o estudo de Sesti *et al.* (2009)<sup>41</sup> avaliou a eficácia de uma terapia dietética rica em vitaminas, minerais, probióticos e ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 na prevenção da recorrência do endometrioma após cirurgia, comparando os resultados com grupos que receberam tratamento hormonal (GnRH-a ou anticoncepcional oral) e um grupo controle placebo.

**Tabela 2** – Intervenção e tipo de suplementação

ID do estudo	Suplementação utilizada	Grupo controle	Objetivo/intervenção principal
<b>Nodler J. L. et al., 2020<sup>18</sup></b>	Ômega-3 (óleo de peixe 1.000 mg/dia) com EPA e DHA, Vitamina D3 (2.000 UI/dia)	Placebo (lactose em capsula)	Avaliar se a suplementação com vitamina D ou ômega-3 reduz a dor pélvica e melhora a qualidade de vida em adolescentes e mulheres jovens com endometriose confirmada cirurgicamente.
<b>Abokhrais I. M. et al., 2020<sup>12</sup></b>	Ômega-3 (O-PUFA) – EPA e DHA (dose não especificada)	Placebo (azeite de oliva encapsulado)	Testar a viabilidade e aceitabilidade de um ensaio clínico com suplementação oral de ômega-3 (O-PUFA, EPA + DHA) para tratar a dor pélvica associada à endometriose.
<b>Sesti F. et al., 2007<sup>39</sup></b>	Terapia dietética com ômega-3 e ômega-6, vitaminas (B6, A, C, E), minerais e probióticos (dose não especificada)	Nenhuma intervenção ativa após cirurgia (grupo controle sem suplementação e sem terapia hormonal)	Comparar os efeitos da terapia dietética combinada (com ômega-3) ou da terapia hormonal com placebo na redução da dor e melhora da qualidade de vida após cirurgia conservadora em mulheres com endometriose.
<b>Signorile et al., 2018<sup>40</sup></b>	Associação de quercetina, curcuina, partênio, nicotinamida e ômega 3 (864mg/dia) e ômega 6 (345,6 mg/dia) em formato de Ácido Linolênico (ALA)	Placebo (óleo de linhaça + 5-metiltetraidrofolato de cálcio em cápsulas)	Avaliar se a suplementação reduz a dor pélvica, dispareunia e dismenorreia no quadro clínico da endometriose, bem como, marcadores inflamatórios quando associada a terapia convencional
<b>Sesti et al., 2009<sup>41</sup></b>	Terapia dietética contendo vitaminas (A, B6, C, E), minerais (Ca, Mg, Zn, Se, Fe) e ácidos graxos ômega 3/6 (dose não especificada)	Placebo, GnRH-a e contraceptivo oral contínuo	Avaliar se a terapia dietética após cistectomia laparoscópica reduz a taxa de recorrência do endometrioma, bem como, a dor pélvica associada, comparando com supressão hormonal.

Fonte: Elaboração própria

#### 5.4 Síntese dos resultados

Dentre os estudos incluídos na presente Revisão Sistemática, quatro avaliaram a dor como desfecho principal, utilizando metodologias controladas e randomizadas, refletindo o crescente interesse em estratégias terapêuticas não hormonais, baseadas em nutrientes com ação anti-inflamatória, como o ômega-3. Porém, no estudo de Sesti *et al.* (2009)<sup>41</sup>, a dor foi analisada como desfecho secundário, enquanto o desfecho primário foi a recorrência do endometrioma após cirurgia conservadora. Neste estudo, embora tenha sido observada uma redução significativa da dor dentro de todos os grupos, incluindo dispareunia e dor pélvica crônica, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o que sugere que essa melhora esteve mais relacionada ao efeito da cirurgia do que às intervenções realizadas posteriormente, como dieta, anticoncepcional ou agonista de GnRH. Em Nodler *et al.* (2020)<sup>18</sup>, como descrito anteriormente, adolescentes e mulheres jovens com endometriose foram randomizadas para receber ômega-3, vitamina D3 ou placebo (cápsula de lactose) durante 6 meses. Os resultados não demonstraram redução significativa da dor nos grupos de intervenção em comparação ao placebo, indicando que, isoladamente, essas suplementações não foram eficazes na melhora dos sintomas dolorosos nesse público. O ensaio piloto conduzido por Abokhrais *et al.* (2020)<sup>12</sup>, o qual avaliou o uso de ômega-3 em comparação ao placebo feito de azeite de oliva encapsulado, durante um período de 8 semanas., observou uma tendência de redução da dor no grupo que recebeu ômega-3. Entretanto, essa diferença não atingiu significância estatística, principalmente devido ao pequeno tamanho amostral (n=33), uma limitação comum nos estudos pilotos desenhados para testar viabilidade e aceitabilidade. Já o estudo de Sesti *et al.* (2007)<sup>39</sup> demonstrou resultados mais robustos. As mulheres submetidas à cirurgia conservadora para endometriose foram alocadas em três grupos: terapia hormonal, intervenção dietética (com ômega-3, ômega-6, vitaminas, minerais e probióticos) e placebo (sem tratamento pós-cirúrgico). A análise revelou que tanto a dieta quanto a terapia hormonal reduziram significativamente a dor em comparação ao grupo placebo, embora a terapia hormonal tenha se mostrado mais eficaz. Esses dados indicam que a suplementação nutricional tem efeito benéfico na dor, embora inferior à abordagem hormonal clássica. Por fim, o estudo de Signorile *et al.* (2018) também apresentou resultados bastante positivos. Como descrito na *Tabela 2*, as participantes do grupo intervenção receberam uma fórmula combinada de compostos bioativos, incluindo ômega-3, ômega-6, quercetina, cúrcuma, partênio, nicotinamida e folato, por 3 meses.

O grupo apresentou uma redução significativa dos principais sintomas dolorosos, como dismenorreia, dor pélvica crônica e dispareunia, além de melhora em marcadores inflamatórios como PGE2 e CA-125, quando comparado ao grupo placebo.

**Tabela 3** – Critérios de Avaliação e Desfechos Clínicos

ID do estudo	Escalas utilizadas	Avaliação da dor	Desfecho clínico
Nodler J. L. <i>et al.</i> , 2020 <sup>18</sup>	Escala Visual Analógica (VAS), SF-12	Sem redução da dor	Não houve redução significativa da dor pélvica com a suplementação de ômega-3 nem de vitamina D em comparação ao placebo após 6 meses de intervenção.
Abokhrais I. M. <i>et al.</i> , 2020 <sup>12</sup>	VAS, Pain Catastrophizing Scale (PCS), Sexual Activity Questionnaire (SAQ)	Leve tendência a redução da dor, mas não estatisticamente significativa	O grupo que recebeu ômega-3 apresentou uma tendência de redução da dor após 8 semanas, porém sem significância estatística, devido ao pequeno tamanho da amostra. Foi um estudo piloto, desenhado para testar viabilidade e aceitabilidade.
Sesti F. <i>et al.</i> , 2007 <sup>39</sup>	VAS, SF-36	Houve redução significativa da dor	A intervenção dietética, contendo ômega-3, ômega-6, vitaminas, minerais e probióticos, resultou em redução significativa da dor em comparação ao placebo. Contudo, a terapia hormonal foi mais eficaz que a dieta na redução dos sintomas.
Signorile <i>et al.</i> , 2018 <sup>40</sup>	Apenas VAS	Houve redução significativa da dor	A suplementação combinada com ômega 3/3 com os demais elementos, administrada por 3 meses, resultou em redução significativa da dor pélvica crônica, dismenorreia e dispareunia, além de melhora nos parâmetros inflamatórios (PGE2 e CA-125) em comparação ao placebo.
Sesti <i>et al.</i> , 2009 <sup>41</sup>	Apenas VAS	Leve tendência a redução da dor, mas não estatisticamente significativa	A dor, avaliada como desfecho secundário, apresentou redução significativa da intensidade dentro de todos os grupos, incluindo dismenorreia, porém, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Isso indica que a melhora observada está mais relacionada ao efeito da cirurgia conservadora realizada previamente.

Fonte: Elaboração própria

## 6. DISCUSSÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica e recorrente, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, como nos ovários, trompas e peritônio. Essa condição afeta mulheres em idade reprodutiva e é reconhecida como uma das principais causas de dor pélvica crônica. Na prática clínica, quando sintomática, causa dismenorrea intensa, dispareunia, disúria e alterações intestinais, como a disquezia, que impactam significativamente a qualidade de vida das pacientes. O processo inflamatório persistente favorece a formação de aderências e alterações anatômicas pélvicas, contribuindo para a intensificação da dor e o aumento dos casos de infertilidade.<sup>20-23</sup>

Nesse cenário, a suplementação com ácidos graxos ômega-3 vem sendo estudada como potencial adjuvante terapêutico por suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e pró-apoptóticas. Ácidos poli-insaturados como o EPA (ácido eicosapentaenoico) e o DHA (ácido docosahexaenoico) substituem lipídios pró-inflamatórios, reduzindo PGE2 e favorecendo prostaglandinas anti-inflamatórias. Esse equilíbrio bioquímico contribui para o alívio da dor pélvica crônica, frequentemente incapacitante nas pacientes acometidas, além de atuar na limitação da progressão das lesões endometrióticas.<sup>29,32,35</sup>

Assim, no que tange ao efeito analgésico do ômega -3, os cinco ensaios randomizados incluídos nessa revisão sistemática mostram resultados heterogêneos: 60% observaram redução significativa da dor, enquanto outras não encontraram diferenças com relevância estatística. Vale ressaltar ainda, que o ácido graxo supracitado foi administrado, em sua maioria, associado a uma terapia dietética com outros componentes, o que revela uma primeira dificuldade na identificação do seu potencial analgésico isolado. Em estudos de intervenção combinada como Sesti *et al.*, 2007<sup>39</sup> e Signorile *et al.*, 2018<sup>40</sup> foi observada a redução clínica e estatisticamente significativa na intensidade da dor e, no estudo de Signorile *et al.*<sup>40</sup>, também foi descrita queda de marcadores inflamatórios (PGE2, CA-125), o que pode gerar a redução da dor pélvica, como mencionado acima. O ensaio clínico de Sesti *et al.*, 2007<sup>39</sup> também mostrou que, em pacientes no pós-operatório, tanto a terapia hormonal quanto a terapia dietética (que incluía ômega-3 entre outros componentes) reduziram dores não-menstruais e melhoraram qualidade de vida, sendo a terapia hormonal mais potente para a dismenorrea.

Em contraste, ensaios que testaram ômega-3 isolado apresentaram tendências sem significância estatística: o estudo piloto PurFECT1<sup>12</sup> — curto (8 semanas) e com amostra pequena (n=33) — mostrou tendência de redução da dor, mas sem significância; o ensaio SAGE<sup>18</sup>, em adolescentes

e jovens (n=69), não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre óleo de peixe (1.000 mg/dia) e placebo ao longo de 6 meses, observando inclusive melhora relevante no braço placebo. Os resultados apontam para o benefício mais confiável quando esse ácido graxo foi combinado a um protocolo dietético multifatorial ou a formulação. Esses achados sugerem que, isoladamente, o ômega-3 em doses e durações usadas nesses estudos pode ser insuficiente para produzir efeito analgésico robusto em todas as populações estudadas.<sup>12,18</sup> Essa limitação também foi confirmada pela meta-análise mais recente conduzida por Liu *et al.* (2025)<sup>43</sup>, que reuniu 5 Ensaios Clínicos Randomizados com 424 mulheres e não encontrou benefício estatisticamente significativo na redução da dor pélvica, apesar de confirmar uma queda consistente de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1, sugerindo que o efeito clínico pode se expressar mais no longo prazo, através da modulação inflamatória do que na analgesia imediata.<sup>43</sup>

Sob esse prisma, em comparação com outras terapias hormonais, os estudos incluídos nesta revisão revelam que os agonistas de GnRH e os anticoncepcionais contínuos permanecem como opções mais eficazes para o alívio rápido e pronunciado da dor. O ensaio de Sesti *et al.* (2007)<sup>39</sup> evidenciou que a supressão hormonal apresentou melhores resultados quando comparado à terapia dietética na melhora da dor em pacientes no pós-operatório. A dieta enriquecida com ômega-3 e outros nutrientes também mostrou impacto positivo na redução da dor não menstrual e na qualidade de vida, porém, menos significativa. Esse cenário é coerente com diretrizes internacionais, como a de Endometriose da ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology)<sup>7</sup>, que recomendam as terapias hormonais como primeira linha para o manejo da dor na endometriose, dada sua eficácia e rapidez de ação.<sup>7</sup> Contudo, a suplementação com ômega-3 pode ser considerada uma importante estratégia adjuvante, com vantagens relevantes, como o melhor perfil de segurança e a ausência de efeito contraceptivo, fator essencial para mulheres que desejam gestar.<sup>43</sup>

Estudos farmacológicos como Calder *et al.*, 2017<sup>44</sup> incorporados a revisões de metabolismo lipídico indicam que os efeitos anti-inflamatórios clinicamente relevantes a partir de EPA e DHA exigem doses de pelo menos 2 g/dia (somando ambos os ácidos graxos) e um período mínimo de 8–12 semanas para que ocorra adequada incorporação aos fosfolípidios de membrana e modulação pró-inflamatória. Essa necessidade de dose e tempo de exposição contribui para a compreensão dos resultados nulos em RCTs que empregaram apenas 1 g/dia ou não detalharam adequadamente a concentração de EPA/DHA utilizada: PurFECT1<sup>12</sup> não descreveu de forma precisa a dose efetiva; o SAGE<sup>18</sup> utilizou 1 g/dia; e o protocolo de Signorile

*et al.*, 2018<sup>40</sup> continha cerca de 864 mg/dia de ALA e outros ácidos graxos, possivelmente insuficiente para atingir níveis anti-inflamatórios terapêuticos. Nessa ótica, evidências de uma coorte de longo prazo também sustentam a importância da ingestão elevada e sustentada de ômega-3 para que seus efeitos anti-inflamatórios se tornem clinicamente relevantes. O Nurses' Health Study II<sup>34</sup>, que acompanhou mais de 70 mil mulheres pré-menopáusicas ao longo de 12 anos, revela que aquelas no grupo de maior consumo dietético de EPA e DHA apresentaram cerca de 22 % menor risco de diagnóstico de endometriose em comparação ao grupo de menor ingestão<sup>34</sup>. Esse achado reforça que a eficácia desse ácido depende não apenas da suplementação pontual, mas de uma exposição crônica e em níveis suficientes para modificar o perfil inflamatório da paciente.

No que se refere à segurança, os ensaios clínicos incluídos nesta revisão relataram apenas efeitos adversos leves, como desconforto gastrointestinal e náuseas, sem registros de eventos graves relacionados à suplementação com ômega-3. Esses achados são consistentes com a literatura de segurança (NIH, 2022; FDA, 2019); que aponta que a administração de EPA+DHA em doses de até 3 g/dia é geralmente bem tolerada na prática clínica. Entretanto, doses muito elevadas (> 3–5 g/dia) podem estar associadas a risco teórico de sangramento aumentado, especialmente em pacientes em uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, além de potenciais alterações no ritmo cardíaco em indivíduos com arritmias prévias. Ainda que tais riscos sejam incomuns, recomenda-se cautela e acompanhamento médico nesses subgrupos específicos. Portanto, quando administrada em doses terapêuticas moderadas (1–3 g/dia), a suplementação com ômega-3 mostra-se segura e clinicamente aceitável, reforçando sua viabilidade no manejo da endometriose.<sup>45</sup>

Como supracitado, a presente revisão sistemática buscou analisar os efeitos da suplementação com ômega-3 na redução da dor em mulheres com endometriose, a partir da análise de cinco ensaios clínicos randomizados. Do ponto de vista metodológico, a qualidade heterogênea traz implicações relevantes para a confiança dos achados. A avaliação pelo CONSORT 2010<sup>37</sup> mostrou que dois estudos ficaram abaixo do limiar de 80% (Sesti *et al.*, 2007<sup>39</sup> 48% e Sesti *et al.*, 2009<sup>41</sup> 72%) indicando lacunas na descrição da randomização, no cálculo amostral e no relato de cegamento. Em contraste, a avaliação pelo RoB 2<sup>38</sup> classificou Nodler *et al.*, 2020<sup>18</sup>, Abokhrais *et al.*, 2020<sup>12</sup> e Sesti *et al.*, 2009<sup>41</sup> como de baixo risco de viés global, enquanto Sesti *et al.*, 2007<sup>39</sup> foi classificado com risco moderado e Signorile *et al.*, 2018<sup>40</sup> com alto risco em domínios como randomização e mensuração dos desfechos (Tabela 2). Os estudos apresentam metodologias variadas quanto à formulação da suplementação, duração da intervenção,

desfechos analisados e escaladas de avaliação, o que impôs desafios à padronização e comparação direta dos resultados encontrados

Sob essa ótica, esse estudo apresentou certas limitações, como a heterogeneidade metodológica entre os ensaios clínicos incluídos, que variaram em desenho, população estudada e protocolos de intervenção. Em alguns trabalhos, o número reduzido de participantes e a ausência de acompanhamento em longo prazo compromete a robustez estatística e limita a generalização dos achados. Outro ponto relevante foi a utilização de diferentes doses e formulações da suplementação de ômega-3, muitas vezes administrado em associação a outros nutrientes ou terapias dietéticas, o que impede a avaliação de seu efeito isolado. Além disso, destaca-se que os ensaios clínicos estão concentrados em regiões com padrões dietéticos semelhantes, o que limita a abrangência e a aplicabilidade global dos resultados.

Apesar das limitações identificadas, esta revisão reforça o potencial do ômega-3 como uma estratégia promissora na redução da dor associada à endometriose. Os achados sugerem potenciais efeitos biológicos na modulação inflamatória, especialmente quando utilizado em protocolos combinados ou em doses adequadas por períodos prolongados. Nesse sentido, destaca-se a necessidade de futuros ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, acompanhamento em longo prazo e padronização de doses e desfechos, para que seja possível consolidar a evidência científica e traduzir o uso do ômega-3 em recomendações clínicas mais robustas. Dessa forma, avança-se na construção de alternativas terapêuticas seguras, acessíveis e com potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida de mulheres com endometriose.

## 7. CONCLUSÃO

Com os resultados desta revisão, conclui-se que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 representa uma terapêutica promissora no manejo da endometriose, com evidências de melhora nos sintomas dolorosos e na qualidade de vida, principalmente quando utilizada como adjuvante às terapias convencionais. Os estudos analisados, embora apresentem resultados heterogêneos, apontam efeitos benéficos na modulação inflamatória e na redução de marcadores pró-inflamatórios, além de sugerirem melhora clínica quando o ômega-3 é utilizado em protocolos combinados ou por períodos prolongados.

Apesar do potencial observado, ainda há necessidade de ensaios clínicos randomizados mais robustos, com maior padronização metodológica, amostras numerosas e acompanhamento em longo prazo, para confirmar sua eficácia e definir doses e durações ideais de tratamento. Dessa forma, o ômega-3 deve, por ora, ser considerado como parte de uma abordagem terapêutica complementar e individualizada, até que novas evidências permitam consolidar seu uso como ferramenta adjuvante validada no manejo da dor associada à endometriose.

## 8. REFERÊNCIAS

1. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. Vol. 376, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2010. p. 730–8.
2. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. Vol. 348, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2014.
3. Bellelis P, Dias Jr A, Podgaec S, Gonzales M, Chada Baracat E, Simões Abrão M. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica—uma série de casos aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica—uma série de casos Artigo Original. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(4):467–71.
4. Polimorfismos genéticos e endometriose: a contribuição dos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos.
5. Králíčková M, Vetvicka V. Immunological aspects of endometriosis: A review. Vol. 3, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2015.
6. Bellelis P, Podgaec S, Abrão MS. Fatores ambientais e endometriose: Um ponto de vista. Vol. 36, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria; 2014. p. 433–5.
7. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(3):400–12.
8. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Diagnosis and management of endometriosis: Summary of NICE guidance. *BMJ (Online)*. 2017;358.
9. Alfenas G&. Inflamação Crônica e Dieta. Vol. 52, *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008.
10. Antunes MARTIN C, Vivian de ALMEIDA V, Roberto RUIZ M, Eliete Laguila VISENTAINER J, Evelázio de SOUZA N, Vergílio VISENTAINER J. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: importance and occurrence in foods Makoto MATSHUSHITA 1. Vol. 19, *Rev. Nutr*. 2006.
11. Khanaki K, Nouri M, Ardekani AM, Ghassemzadeh A, Shahnazi V, Sadeghi MR, et al. Evaluation of the relationship between endometriosis and omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Iran Biomed J*. 2012;16(1):38–43.
12. Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LHR, Saunders PTK, Doust A, Williams LJ, et al. A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). *PLoS One*. 2020 Jan 1;15(1).
13. Wilson ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*. 2001;97(36):44.
14. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*. 2002 Dec 1;21(6):495–505.
15. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. *J Cell Physiol*. 2018 Aug 1;233(8):5920–5.

16. Guimarães MMA, Araújo EMQ, Santos Junior A de F, Travassos AGÁ. Impacto de ácidos graxos essenciais na terapêutica suplementar da dismenorreia primária: uma revisão de ensaios clínicos. *Research, Society and Development*. 2021 Oct 30;10(14):e191101421732.
17. Rahbar N, Asgharzadeh N, Ghorbani R. Effect of omega-3 fatty acids on intensity of primary dysmenorrhea. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2012;117(1):45–7.
18. Nodler JL, Divasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, et al. Supplementation with vitamin D or  $\omega$ -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2020 Jul 1;112(1):229–36.
19. EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY (ESHRE). *ESHRE Guideline: Endometriosis*. Guideline Development Group. 2. ed. [S. l.]: ESHRE, 2022. Disponível em: <https://www.eshre.eu/guidelines>. Acesso em: 27 maio. 2025.
20. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Vol. 15, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 666–82.
21. Carlyle D, Khader T, Lam D, Vadivelu N, Shiwochan D, Yonghee C. Endometriosis Pain Management: a Review. Vol. 24, *Current Pain and Headache Reports*. Springer; 2020.
22. Falcone T, Flyckt-Rebecca R. Clinical management of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(3):557–71.
23. Hurd WW. Clinical Commentary Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain. 1998.
24. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. Vol. 376, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2010. p. 730–8.
25. Prestes Nácul A, Mara Spritzer P. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose Current aspects on diagnosis and treatment of endometriosis.
26. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
27. Sienko A, Cichosz A, Urban A, Smolarczyk R, Czajkowski K, Sienko J. The effect of two anti-inflammatory dietary components, omega-3 and resveratrol, on endometriosis. *Ginekol Pol*. 2023 Sep 28;
28. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. Vol. 2, *Nutrients*. MDPI AG; 2010. p. 355–74.
29. 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;8(9).

30. Khorsan R, Crawford C, Ives JA, Walter AR, Jonas WB. The effect of omega-3 fatty acids on biomarkers of inflammation: a rapid evidence assessment of the literature. Vol. 179, *Military medicine*. 2014. p. 2–60.
31. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. Vol. 107, *British Journal of Nutrition*. 2012.
32. Marcinkowska A, Górnicka M. The Role of Dietary Fats in the Development and Treatment of Endometriosis. Vol. 13, *Life*. MDPI; 2023.
33. 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 1;55(6):835–9.
34. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human Reproduction*. 2010;25(6):1528–35.
35. Pereira Levada L, Honorato de Oliveira Neto A, Gabrielle Chaves Pereira B, Pinheiro Bezerra A, Veras de Albuquerque R, Silva de Santana J, et al. Abordagens inovadoras no tratamento da endometriose: uma revisão da literatura atual. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2024 May 28;6(5):2097–107.
36. Galvão TF, Tiguman GMB, Sarkis-Onofre R, Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: Diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2022;31(2).
37. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340.
38. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019.
39. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril*. 2007 Dec;88(6):1541–7.
40. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. *J Cell Physiol*. 2018 Aug 1;233(8):5920–5.
41. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: A comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;147(1):72–7.
42. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril*. 2007 Dec;88(6):1541–7.

43. Liu E, Wang Q, Bai Y, Zhang X, Wang J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid on endometriosis. *Clinics*. 2025 Jan 1;80.
44. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. Vol. 45, *Biochemical Society Transactions*. Portland Press Ltd; 2017. p. 1105–15.
45. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal*. 2012 Jul 1;10(7).