

EFEITOS DO ÔMEGA-3 NA SAÚDE DA MULHER NA MENOPAUSA

THE EFFECTS OF OMEGA-3 ON MENOPAUSAL WOMEN HEALTH

Erica Lima da Silva Rodrigues da Costa*

Giovana Romeu da Silva Pontes*

Isabel Torres de Andrade*

Maria Luciene Feitosa Alves*

Discentes do Curso de Nutrição do Centro Universitário IBMR

Renata Madureira Polinati da Silva

Orientadora

RESUMO

Objetivo: Este estudo buscou avaliar os efeitos da suplementação de ômega-3 em mulheres na menopausa, focalizando sintomas vasomotores, depressão e marcadores metabólicos.

Método: Realizou-se uma revisão narrativa de ensaios clínicos sobre os impactos da suplementação com ômega-3 em mulheres na menopausa. Foram avaliados sete estudos no total, sendo dois relacionados aos sintomas vasomotores, três sobre distúrbios psicológicos e dois com foco em disfunções metabólicas.

Resultados: A suplementação de ômega-3 melhorou as ondas de calor em mulheres com angústia psicológica moderada a grave em comparação com o placebo. No entanto, em mulheres saudáveis na peri e pós-menopausa, a redução na frequência dos fogachos não diferiu significativamente daquela com placebo. Na depressão, a estratificação de participantes sem diagnóstico inicial de Episódio Depressivo Maior revelou melhorias expressivas nas escalas de depressão. Outros estudos indicaram benefícios significativos na redução dos sintomas depressivos em mulheres na peri e pós-menopausa. Houve redução nos níveis de triglicérides e na pressão arterial em mulheres pós-menopausa suplementadas com ômega-3 em relação ao placebo.

Conclusão: Os resultados sugerem que o ômega-3 apresenta potencial terapêutico em condições específicas, como Síndrome Metabólica e Transtorno

Depressivo Maior relacionado à transição menopausal. Destaca-se a necessidade de abordagens personalizadas ao considerar a suplementação de ômega-3 na menopausa, dada a heterogeneidade das respostas em diferentes condições de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Menopausa, ômega-3, ácidos graxos poliinsaturados, depressão, sintomas vasomotores, disfunções metabólicas.

INTRODUÇÃO

Diante da ampla gama de informações que a literatura científica dispõe acerca dos benefícios do ômega-3 para a saúde, nosso trabalho buscou direcionar essa abrangência para um enfoque mais específico: a influência do ômega-3 na saúde da mulher durante a menopausa. Portanto, o objetivo desta revisão narrativa é avaliar os efeitos da suplementação de ômega-3 em mulheres na menopausa, focalizando sintomas vasomotores, depressão e disfunções metabólicas, por se tratarem de pilares relevantes e de alta prevalência durante esse período crucial da vida feminina.

Para tal, buscamos nos aprofundar na compreensão dos efeitos do envelhecimento reprodutivo feminino, a começar pela definição e caracterização da peri e pós-menopausa e de suas principais implicações na saúde da mulher. Em seguida, pesquisamos informações relevantes sobre os ácidos graxos ômega-3, desde sua estrutura química, classificação, fontes dietéticas até suas principais ações no organismo. Por fim, conduzimos uma revisão narrativa focada na análise de ensaios clínicos que se debruçaram sobre os três pilares descritos anteriormente.

Dessa maneira, procuramos não apenas compreender, mas também evidenciar o potencial impacto positivo desses ácidos graxos essenciais, contribuindo para a ampliação da base de conhecimento existente e colaborando com a promoção da saúde integral da mulher na menopausa.

MENOPAUSA

O termo menopausa é caracterizado pela cessação da menstruação por um período de pelo menos 12 meses (1) e se dá, em média, por volta dos 51 anos de idade (2–4). Ao longo da vida da mulher, ocorre, de forma progressiva, a atrofia e diminuição da quantidade dos folículos ovarianos. A menopausa é a consequência deste processo, em que a produção ovariana de estrógeno e progesterona cessa quase por completo (4).

O padrão ouro para caracterização das fases que abrangem a transição menopausal foi determinado pelo Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), no qual cada estágio foi definido e padronizado, levando em conta critérios menstruais e hormonais (5,6). É chamada de perimenopausa a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo da vida da mulher. Esta fase, que pode se estender por anos, tem duração variável, podendo ocorrer em momentos distintos para cada indivíduo e finda um ano após o último período menstrual da mulher (4,7). Já a pós-menopausa se caracteriza pelo período que se inicia com a última menstruação (8).

A perimenopausa é frequentemente marcada por oscilações na produção hormonal e uma de suas primeiras manifestações clínicas é o sangramento uterino de padrão irregular (4). No entanto, as consequências do hipoestrogenismo característico desta fase podem trazer consigo o surgimento de inúmeros efeitos colaterais (9,10), impactando na qualidade de vida das mulheres.

As alterações mais frequentes são os sintomas vasomotores, alterações no aparelho urogenital - em especial a diminuição da lubrificação vaginal e aumento da ocorrência de infecções urinárias, diminuição da massa óssea, modificações na composição corporal, obesidade, implicações psicológicas e maior ocorrência de doenças cardiovasculares (4,6,9).

MENOPAUSA E SINTOMAS VASOMOTORES

Os sintomas vasomotores, conhecidos popularmente como fogachos, são as queixas mais típicas e frequentemente relatadas (11) na perimenopausa, chegando a atingir cerca de 75% das mulheres (4).

Os fogachos costumam ser caracterizados pela sensação de ondas de calor intenso, de duração variável, seguida por uma queda na temperatura central. Estes episódios podem ser acompanhados por sudorese - incluindo suores noturnos, rubor facial, vasodilatação cutânea e aumento da frequência cardíaca. Também podem ocorrer, como consequência, ansiedade, irritabilidade e insônia (4,12,13).

Ainda não há uma definição acerca da fisiopatologia dos sintomas vasomotores. Uma hipótese provável é que a diminuição das concentrações hormonais possa causar alterações nos neurotransmissores cerebrais e instabilidade no ajuste termo regulatório no hipotálamo (4,12).

Os sintomas vasomotores podem variar em duração, frequência e intensidade para cada mulher, estando sujeitos, portanto, à percepção individual. Por não apresentarem um padrão definido, a avaliação e quantificação desses distúrbios pode ser difícil (4,12).

MENOPAUSA E DEPRESSÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a principal causa de incapacitação em nível mundial (14). Ela se caracteriza pela perda de interesse ou motivação em praticamente todas as atividades cotidianas, persistindo por um período de pelo menos duas semanas (15).

Também denominada transtorno depressivo maior (TDM), trata-se de uma doença crônica e recorrente, com significativo impacto econômico. Geralmente, está associada a sintomas graves e persistentes, resultando em prejuízo nas funções sociais e aumento na taxa de mortalidade (9,16,17).

O desenvolvimento da depressão é influenciado por interações complexas entre diversos fatores, que abrangem genética, carências nutricionais, influências do ambiente, modificações na biologia e no funcionamento dos neurotransmissores e alterações hormonais, principalmente no sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) (9,18).

A extensão e a intensidade dos sintomas depressivos podem se manifestar de maneira diversificada entre os indivíduos. Em geral, estes sintomas estão associados a limitações funcionais, piores desfechos de saúde e a um aumento na utilização de serviços de saúde (19).

O período de transição para a menopausa e o início da pós-menopausa são reconhecidos por serem momentos de vulnerabilidade para angústias psicológicas e o surgimento de sintomas depressivos (16,20). De fato, a prevalência de depressão durante a menopausa é relatada como sendo duas vezes maior em comparação ao período pré-menopausa (18,21).

O estrogênio exerce função crucial na promoção do crescimento e sobrevivência dos neurônios (22), além de estar envolvido no sistema serotoninérgico em várias regiões cerebrais (18,23). Assim, mulheres que atravessam essa fase, marcada por níveis reduzidos de estrogênio, tendem a apresentar um maior risco de transtornos depressivos e manifestações de alterações de humor (24). Além disso, as mudanças inevitáveis no corpo, acompanhadas por sintomas que impactam a qualidade de vida, também atuam de forma sinérgica no desenvolvimento da depressão clínica (18).

MENOPAUSA E DISFUNÇÕES METABÓLICAS

A transição menopausal está correlacionada a um aumento significativo no risco de inúmeras condições adversas, tais como hipertensão, alterações do metabolismo lipídico, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares (25).

Embora o aumento da incidência destas doenças se deva, em parte, pelo processo de envelhecimento em si, a redução dos níveis de estrogênio e a elevação dos níveis de androgênios próprias do período pós-menopausal podem

ter um efeito adverso no perfil metabólico, incluindo o metabolismo da glicose e dos lipídios, levando a um aumento de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (25–28).

Os estrogênios, especialmente o estradiol, exercem função protetora do sistema cardiovascular em mulheres pré-menopausa, uma vez que regula a produção de óxido nítrico, prevenindo danos aos vasos sanguíneos e induzindo a vasodilatação, ao passo que protege contra a aterosclerose através de seus efeitos antiinflamatórios e redutores lipídicos (9,25,26).

A desregulação do perfil lipídico na menopausa está associada a alterações de vários lipídios circulantes no sangue, em especial a um aumento nas concentrações de colesterol total (CT), triacilgliceróis (TGL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), além da redução dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (25,26).

No que diz respeito ao metabolismo da glicose, observa-se um aumento na incidência de diabetes tipo 2 durante a menopausa. O estrogênio desempenha um papel essencial ao aumentar a liberação de insulina nas ilhotas de Langerhans e preservar as funções das células beta. Portanto, concentrações fisiológicas de estrogênio são fundamentais para manter a sensibilidade à insulina e a regulação da glicose. O desequilíbrio hormonal observado no período menopausal, possivelmente combinado com o aumento da obesidade visceral, são fatores que estão correlacionados com a resistência insulínica e intolerância à glicose (25,29).

A menopausa pode, ainda, exacerbar a prevalência da hipertensão arterial, a partir de uma diversidade de possíveis mecanismos. Entre eles, destacam-se a atuação de mediadores inflamatórios, o estresse oxidativo, a disfunção endotelial, a dislipidemia, assim como a ativação inadequada dos sistemas simpático e renina-angiotensina. Contudo, persiste a incerteza quanto à origem dessas mudanças fisiológicas, se decorrentes da transição da menopausa ou mais associadas ao processo natural de envelhecimento (25,30).

ÔMEGA-3

O ômega-3 é um ácido graxo poliinsaturado (AGPI). Os ácidos graxos constituem-se por cadeias de átomos de carbono, com um grupo carboxila (COOH) em uma extremidade e um grupo metila (CH₃) na outra. O termo insaturado se deve pela ocorrência de duplas ligações (insaturações) em sua cadeia carbônica. Os ácidos graxos poliinsaturados são denominados ômega-6 (ω -6) e ômega-3 (ω -3) de acordo com a posição da primeira ligação dupla em relação à extremidade metila da molécula.

Uma variedade de componentes engloba a família dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, a saber: ácido alfa-linolênico (ALA), ácido estearidônico (SDA), ácido docosapentaenóico (DPA), ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido eicosapentaenóico (EPA) (31), dentre os quais se destacam como principais o ácido alfa-linolênico (ALA), um AGPI com 18 carbonos e 3 ligações duplas [18:3], o ácido eicosapentaenóico (EPA), composto por 20 carbonos e 5 ligações duplas [20:5] e o ácido docosahexaenóico (DHA), com 22 carbonos e 6 ligações duplas [22:6] (9).

Os ácidos graxos ômega-3 são considerados nutrientes essenciais, o que significa que as células humanas não são capazes de sintetizá-los em nosso organismo, devendo, portanto, ser consumidos por meio da ingestão dietética e suplementação alimentar (6,9).

O ácido alfa-linolênico (ALA) é precursor de EPA e DHA, que são moléculas biologicamente mais ativas (32). No entanto, a conversão de ALA em EPA é de aproximadamente 5% a 10% apenas, enquanto a conversão de ALA em DHA é ainda mais baixa (<3%) Por isso, é importante incorporar o EPA e o DHA diretamente à alimentação (9).

As fontes dietéticas do ALA são de origem vegetal e incluem nozes, amêndoas, soja e sementes de linhaça, chia e girassol. As frutas e os legumes também são considerados boas fontes de ALA (9). Já os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) são naturalmente encontrados juntos em alimentos como peixes gordurosos de água fria (salmão,

sardinha, cavala, arrenque, atum, dentre outros), frutos do mar e algumas variedades de algas (9). De maneira geral, os peixes tendem a conter uma quantidade superior de DHA em comparação ao EPA, embora essa proporção possa variar entre as diferentes espécies. Por outro lado, os suplementos de óleo de peixe costumam apresentar maior teor de EPA em relação ao de DHA (9,33).

Os ácidos graxos essenciais exercem importante influência na integridade das membranas celulares, na promoção da saúde da pele, na regulação hormonal, no transporte eficiente de vitaminas lipossolúveis, além de apresentarem significativa ação antioxidante. Em particular, o DHA é um componente crucial em diversos tecidos do corpo, especialmente no cérebro e nos olhos (9).

Dentre os inúmeros efeitos benéficos à saúde, destaca-se a notável característica antiinflamatória dos ácidos graxos ômega-3. Estes exercem um papel fundamental como precursores na síntese de eicosanóides, que atuam como hormônios. Os eicosanóides influenciam variadas funções no organismo humano, como a regulação da contração e expansão de vasos sanguíneos e músculos, coagulação sanguínea, controle do metabolismo lipídico e resposta imune a lesões e infecções. O EPA atua como precursor dos eicosanóides antiinflamatórios prostaglandina-3, tromboxano-3 e leucotrieno-5 (26,34), substituindo a síntese de eicosanóides inflamatórios, ao competir com a conversão do ácido araquidônico (ARA, ômega-6 20:4) em prostaglandinas e tromboxanos de série 2 (9).

A ação antiinflamatória dos AGPI ômega-3 também se manifesta pela redução da expressão de genes associados à produção de citocinas inflamatórias, tais como TNF-alfa e ILC-1. Outrossim, tanto o EPA quanto o DHA passam por conversão enzimática para gerar novos mediadores lipídicos bioativos, conhecidos como resolvinas, protectinas e maresinas, os quais atuam na resolução dos processos inflamatórios (9,35).

Acredita-se que os ácidos graxos ômega-3 desempenhem função cardioprotetora, uma vez que manifestam ações antitrombótica e antiagregante plaquetária. Eles estimulam a produção de óxido nítrico, que, por sua vez,

promove o relaxamento da parede dos vasos sanguíneos, resultando em vasodilatação (6,9).

Os AGPI ômega-3 também exercem influência na dislipidemia ao reduzir as concentrações séricas de triglicerídeos, por meio da inibição da síntese hepática de VLDL e apo B-100. Além disso, a ingestão de óleo de peixe está correlacionada a níveis aumentados de colesterol HDL, contribuindo para a promoção de um perfil lipídico mais saudável (9,36).

Os ácidos graxos EPA e DHA contribuem com o funcionamento geral do cérebro e do sistema nervoso (9), tanto no papel estrutural quanto na influência de vias neurofisiológicas importantes, especialmente na transmissão de serotonina e dopamina, com efeitos comparáveis aos dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (37). Em virtude desses efeitos, os ácidos graxos ômega-3 têm sido associados à etiologia e tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, em especial na depressão (38).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento da presente revisão narrativa, foi realizada uma busca na base de dados PubMed para identificar artigos publicados de 1º de janeiro de 2018 a 01 de setembro de 2023, com foco nos seguintes campos de interesse: "menopausa" e "ômega-3". A pesquisa resultou em um total de 77 artigos.

Os critérios de exclusão utilizados foram: estudos realizados em animais, estudos que não investigaram os efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 ou aqueles em que a população de estudo não era composta por mulheres na menopausa.

Foram utilizados exclusivamente ensaios clínicos como principal fonte de evidência. Tal conduta foi fundamentada na busca por uma base de evidências de alta qualidade, visando robustez científica, confiabilidade dos resultados e a capacidade de estabelecer relações causais entre as intervenções e seus efeitos. Ademais, foram definidos como critérios de inclusão os estudos que

relacionaram a suplementação de ômega-3 e seus efeitos nos sintomas vasomotores e/ou distúrbios psicológicos e/ou disfunções metabólicas em mulheres na peri e pós menopausa.

Por fim, publicações adicionais foram identificadas por busca manual nas listas de referências de artigos originais e/ou revisões relacionadas, resultando em 7 publicações selecionadas para discussão dos resultados.

Efeitos do ômega-3 nos sintomas vasomotores de mulheres na menopausa

O ensaio controlado randomizado ***Efficacy of Omega-3 Treatment for Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial***, de Cohen e colaboradores (39), examinou a eficácia da suplementação de ômega-3 na melhora da frequência e intensidade dos sintomas vasomotores em 352 mulheres entre 40 e 62 anos que estavam na transição para a menopausa ou pós-menopausa. Essas mulheres foram divididas em dois grupos que receberam, durante 12 semanas, 1,8 gramas de ômega-3/dia (divididos em 3 cápsulas com 425 mg de EPA, 100 mg de DHA e 90 mg de outros ácidos graxos ômega-3) ou um placebo de óleo de oliva.

A frequência e o incômodo dos sintomas vasomotores foram avaliados a partir de registros diários feitos pelas participantes, em que elas anotavam o número de fogachos experimentados por dia, além de classificarem sua intensidade em uma escala de 1 a 4 (nenhum, um pouco, moderadamente e muito). O estudo concluiu que, após 12 semanas de tratamento com ômega-3, não houve redução significativa nem na frequência nem na intensidade de fogachos em comparação com o placebo em mulheres saudáveis na peri e pós-menopausa.

No entanto, o estudo clínico randomizado ***Effects of ethyleicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebocontrolled, randomized clinical trial*** (13), de Lucas e colaboradores,

demonstrou que os ácidos graxos ômega-3 são eficazes na redução da frequência de fogachos em mulheres de 40 a 55 anos que apresentavam angústia psicológica no início da intervenção. Neste estudo, cuja duração foi de 8 semanas, 120 mulheres foram divididas em um grupo que recebeu 1.200 mg/dia de EPA e DHA (1.050 mg de EPA e 150 mg de DHA por dia) e outro que recebeu óleo de girassol como placebo. As participantes foram convidadas a preencher um diário de fogachos todos os dias, no qual elas registraram a quantidade e a intensidade de cada episódio (1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave, 4 = muito grave). A pontuação dos fogachos foi calculada multiplicando cada onda de calor por sua gravidade.

Ao final do estudo, uma redução significativa de 55% na frequência foi observada no grupo EPA em comparação com uma redução não significativa de 25% no grupo placebo, além de melhora na pontuação dos fogachos no grupo suplementado com ácidos graxos ômega-3.

SINTOMAS VASOMOTORES						
ARTIGO	INTERVENÇÃO	TEMPO DE INTERVENÇÃO	SUPLEMENTAÇÃO	O QUE FOI AVALIADO	AMOSTRA	RESULTADOS
Cohen et al., 2014	(1) Suplementação Ômega-3 (2) Placebo	12 semanas	1,8g de Ômega-3/dia (1.275mg de EPA + 300mg DHA + 180mg de outros ácidos graxos ômega-3)	Frequência e incômodo dos sintomas vasomotores (SVM)	352 mulheres saudáveis na transição para a menopausa ou pós-menopausa	A suplementação com Ômega-3 não apresentou redução significativa nem na frequência nem na intensidade de fogachos em comparação com o placebo.
Lucas et al., 2009 A	(1) Suplementação Ômega-3 (2) Placebo	8 semanas	1,5g de Ômega-3 /dia (1.050mg de EPA + 150mg de DHA)	Frequência e intensidade de fogachos	120 mulheres de meia-idade que apresentavam angústia psicológica moderada a grave	Uma redução significativa de 55% na frequência foi observada no grupo EPA em comparação com uma redução não significativa de 25% no grupo placebo.

Efeitos do ômega-3 nos distúrbios psicológicos de mulheres na menopausa

O ensaio clínico randomizado duplo cego ***Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women*** (16), de 2009, avaliou a suplementação com ácidos graxos ômega-3 no tratamento do desconforto psicológico e sintomas depressivos associados à transição para a menopausa em mulheres de meiaidade. As participantes tinham entre 40 e 55 anos e apresentavam desconforto psicológico (DP) moderado a grave. Cerca de 24% atenderam aos patamares de episódios depressivos maiores (EDM).

A intervenção durou 8 semanas e contava com um grupo de 120 mulheres, as quais foram randomicamente designadas a receber suplementação com ômega-3 ou placebo com óleo de girassol. Foram administradas doses de 1,05g de ácido etil-eicosapentaenoico (E-EPA) mais 0,15g de ácido etil-docosahexaenoico (E-DHA) em cápsulas de 500 mg, 3 vezes ao dia.

As participantes do estudo completaram escalas de autorrelato, a Escala de Bem-Estar Geral Psicológico (PGWB) e a Escala de Depressão de 20 Itens do Questionário de Sintomas Hopkins (HSCL-D-20) no início, no meio e ao final da intervenção. O estudo não observou diferenças significativas nestas escalas entre os grupos avaliados ao final das 8 semanas. No entanto, foi realizada uma estratificação das participantes que não apresentavam diagnóstico de EDM no início da intervenção. Para este grupo em específico, foram constatadas melhoras significativas nas escalas de desconforto psicológico e depressão nas mulheres suplementadas com ômega-3 em comparação ao grupo que recebeu o placebo.

O ensaio aberto preliminar ***Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition*** (40) procurou determinar se uma intervenção de 8 semanas com ácidos graxos ômega-3 seria eficaz no

tratamento do transtorno depressivo maior associado à transição menopausal. O estudo se deu com uma amostra de 20 mulheres, entre 42 e 64 anos. Após um período de uma semana de placebo de caráter simples-cego, as participantes receberam 8 semanas de tratamento com 2g diárias de ácidos graxos ômega-3 em rótulo aberto (sendo 930 mg de EPA e 750 mg de DHA).

Foram realizadas seis visitas ao longo do estudo para medição dos sintomas depressivos. O instrumento utilizado foi a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). As médias das pontuações MADRS diminuíram de 22,4 para 10,7 do pré-tratamento ao final do estudo, indicando um efeito significativo do tratamento nos sintomas de depressão. Apesar da amostra pequena, este ensaio aberto demonstrou que os ácidos graxos ômega-3 podem ser uma alternativa eficaz no tratamento desta condição.

Achados similares foram evidenciados no ensaio clínico randomizado triplo-cego ***Effect of citalopram in combination with omega-3 on depression in post- menopausal woman*** (15) do ano de 2016, que avaliou o efeito de uma combinação de ômega-3 e citalopram no tratamento de 60 mulheres entre 45 e 65 anos com depressão pós-menopausa. As participantes do grupo controle receberam 20 mg de citalopram, juntamente com um placebo, enquanto as pacientes do grupo de intervenção receberam 20 mg de citalopram e 1g de ômega-3.

No início do estudo e ao final da primeira, segunda e quarta semanas, todos os participantes responderam ao Inventário de Depressão de Beck (BDI). As pontuações médias de depressão no grupo de intervenção foram significativamente mais baixas em comparação com o grupo de controle, tanto duas semanas, quanto quatro semanas após o tratamento (após quatro semanas de intervenção, o grupo controle apresentou pontuação $25,22 \pm 10,04$ contra $6,1 \pm 2,41$ no grupo de intervenção). Estes resultados corroboram com a evidência de que o uso de ômega-3 pode atenuar a gravidade da depressão em mulheres pós-menopáusicas.

ARTIGO	INTERVENÇÃO	TEMPO DE INTERVENÇÃO	SUPLEMENTAÇÃO	O QUE FOI AVALIADO	AMOSTRA	RESULTADOS
Lucas et al., 2009 B	(1) Suplementação com ácido etileicosapentaenoico (E-EPA) rico em ácido etil-docosahexaenoico (E-DHA) (2) Placebo	8 semanas	1,05g E-EPA + 0,15g E-DHA/dia	Tratamento de DP - Desconforto Psicológico e sintomas depressivos	120 mulheres de meia-idade com DP moderado a grave	A suplementação de EPA+DHA no grupo estratificado de mulheres sem diagnóstico inicial de Episódio Depressivo Maior revelou melhorias significativas nas escalas de depressão.
Feeman et al., 2011	(1) Suplementação com LOVAZA (EPA + DHA) (2) Placebo	8 semanas	LOVAZA, 2g/dia (1.680mg de Ômega-3 sendo 930mg de EPA e 750mg de DHA)	Sintomas de depressão (através da Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg - MADRS)	20 mulheres perimenopáusicas e pós-menopáusicas com Transtorno Depressivo Maior	Houve um efeito significativo do tratamento com Ômega-3 nos sintomas de depressão, com melhoras expressivas nas pontuações MADRS.
Masoumi et al., 2016	(1) Citalopram + Ômega-3 (2) Citalopram + placebo	4 semanas	citalopram 20mg + 1g Ômega-3	Pontuações médias de depressão	60 mulheres com depressão pós-menopausa	As pontuações médias de depressão no grupo de intervenção foram significativamente mais baixas do que no grupo controle.

Efeitos do ômega-3 nos marcadores metabólicos de mulheres na menopausa

O ensaio clínico controlado randomizado *Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome* (41), de Tardivo e colaboradores, avaliou 87 mulheres brasileiras pós-menopáusicas que apresentavam diagnóstico de síndrome metabólica. Elas foram divididas em dois grupos, um que recebeu suplementação de ômega-3 associada a dieta e o outro sofreu apenas a intervenção dietética, durante o período de 6 meses. A suplementação consistia em 900 mg de ômega-3 por dia. Indicadores de composição corporal, parâmetros bioquímicos e marcadores

inflamatórios foram avaliados, tanto no início quanto no final do estudo, para fins de comparação.

Foram observadas reduções no IMC, circunferência de cintura e percentual de gordura em ambos os grupos, sendo as reduções mais expressivas no grupo com suplementação de ômega-3. Também foram observadas reduções na pressão arterial de ambos os grupos. Para pressão sistólica, as variações foram de -2,2% no grupo sem suplementação e -12,2% no grupo com suplementação; já em relação a pressão diastólica, os percentuais foram de -1,6% e -8,2%, respectivamente.

A avaliação dos parâmetros bioquímicos demonstrou que a suplementação de ômega-3 reduziu em 21,4% os valores de triglicerídeos, contra uma redução de 8,1% no grupo submetido somente à intervenção dietética, ao longo das 24 semanas de estudo. Os valores de insulina e HOMAIR seguiram a mesma tendência, com reduções percentuais de 11,6 e 13,1 para o grupo suplementado e 5,1 e 5,4 para o grupo da dieta sem suplementação. Os valores de glicose sofreram reduções percentuais discretas e similares entre os grupos.

Em suma, este estudo demonstrou que, “Em mulheres pós-menopausa com Síndrome Metabólica, a intervenção dietética associada à suplementação de ômega-3 resultou em uma redução adicional nos triglicerídeos e na pressão arterial, bem como em uma melhora na resistência à insulina” (41).

O estudo de Félix-Soriano e colaboradores ***Effects of DHA-Rich n-3 Fatty Acid Supplementation and/or Resistance Training on Body Composition and Cardiometabolic Biomarkers in Overweight and Obese Post-Menopausal Women*** (42) avaliou 124 mulheres pós-menopausa com sobrepeso/obesidade com idade entre 55 e 70 anos, dividindo-as em quatro grupos, a saber: *grupo placebo* (cápsulas contendo azeite de oliva), *grupo com suplementação de ômega-3* (1650 mg/dia de DHA e 150 mg/dia de EPA), *grupo placebo + treinamento de resistência* (P+RT) e *grupo ômega-3 + treinamento de resistência*. As intervenções foram realizadas durante 16 semanas e foram

avaliados, entre outros parâmetros, marcadores cardiometabólicos como pressão arterial, perfil lipídico e perfil glicídico.

“Com relação às medições de pressão arterial, houve um efeito significativo do suplemento rico em DHA na redução da pressão arterial diastólica nos grupos suplementados com n-3 em comparação com os grupos suplementados com placebo. Os TGL foram significativamente reduzidos após a intervenção em todos os grupos, exceto no grupo placebo. A análise das diferenças nas mudanças entre grupos mostrou que essa redução nos TGL foi significativamente maior nos grupos suplementados com n-3 em comparação com aqueles que receberam placebo.”

Como resultado, verificou-se que o suplemento de óleo rico em DHA teve o efeito de diminuir os níveis de triglicerídeos em jejum e reduziu a pressão arterial diastólica. No entanto, não foram encontrados efeitos no metabolismo da glicose ou em outros biomarcadores do metabolismo lipídico.

DISFUNÇÕES METABÓLICAS						
ARTIGO	INTERVENÇÃO	TEMPO DE INTERVENÇÃO	SUPLEMENTAÇÃO	O QUE FOI AVALIADO	AMOSTRA	RESULTADOS
Tardivo et al., 2014	(1) Dieta com suplementação ômega-3 (2) Dieta sem ômega-3	24 semanas	900mg Ômega-3 / dia (540mg EPA + 360mg DHA)	Índices antropométricos, marcadores metabólicos e inflamatórios	87 mulheres na menopausa com síndrome metabólica	A suplementação de Ômega-3 resultou em uma redução adicional nos triglicerídeos e na pressão arterial , bem como em uma melhora na resistência à insulina.
Félix-Soriano et al., 2021	(1) Placebo (2) Suplementação Ômega-3 rico em DHA (3) Suplementação Ômega-3 rico em DHA + treinamento resistido (4) Placebo + treinamento resistido	16 semanas	1.950mg Ômega-3 /dia (1.650mg DHA + 150mg EPA)	Composição corporal, medidas antropométricas, pressão sanguínea e biomarcadores séricos de glicose e lipídios	124 mulheres pós-menopausa com sobrepeso/obesidade	O suplemento de Ômega-3 rico em DHA resultou em diminuição dos triglicerídeos e da pressão arterial diastólica .

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados apresentados, é possível destacar diversos pontos importantes. Em relação aos sintomas vasomotores, observamos uma heterogeneidade nos achados. Embora os ensaios clínicos tenham utilizado dosagens similares de ômega-3 (1,5g a 1,8g por dia), um deles apresentou melhoras significativas em mulheres com angústia psicológica, enquanto o trabalho de Cohen et al. não resultou em diferenças expressivas entre os grupos de estudo em mulheres saudáveis na peri e pós-menopausa. Portanto, a ação do ômega-3 no alívio de sintomas vasomotores ainda demanda mais estudos, visto que os resultados foram inconclusivos.

Quanto aos distúrbios psicológicos, os trabalhos analisados revelaram melhoras consideráveis dos sintomas depressivos em dosagens de suplementação que variaram de 1g a 2g de ômega-3 por dia, com proporções maiores de EPA em relação ao DHA (apenas o estudo de Masoumi et al. não informou esta proporção). A combinação de citalopram e ômega-3 resultou em pontuações de depressão significativamente mais baixas em mulheres pós-menopáusicas, proporcionando uma abordagem integrada e complementar ao tratamento convencional.

No que tange às disfunções metabólicas associadas à menopausa, os ensaios avaliados trabalharam com perfis de suplementação bastante heterogêneos, tanto em relação à dosagem - que se concentrou na faixa de 1g a 2g de ômega-3 - quanto à proporção das frações de EPA e DHA. No entanto, ambos revelaram impacto positivo com a suplementação de ômega-3. Foram evidenciadas notáveis melhorias nos marcadores metabólicos, incluindo reduções nos níveis de triglicédeos, circunferência de cintura e pressão arterial em mulheres pós-menopáusicas.

Diante desses achados e dos conhecidos efeitos benéficos do consumo de ômega-3 na população em geral, além da ausência de efeitos colaterais graves a ele associados, podemos concluir que a intervenção dietética com ômega-3 pode ser benéfica para mulheres na transição menopausal, em especial àquelas que enfrentam transtornos depressivos e disfunções metabólicas como

hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e síndrome metabólica. Como conduta clínica para este público, sugerimos a dosagem de 1g de ômega-3 ao dia, na proporção 60% EPA e 40% DHA, visto que se mostrou uma dosagem eficaz nos estudos avaliados, aliado à dietoterapia individualizada e estilo de vida saudável com prática de atividade física regular, boa qualidade de sono e manejo do stress.

Ademais, identificamos a necessidade de estudos adicionais para avaliação de diferentes doses de EPA e DHA, a fim de compreender completamente os efeitos do ômega-3 na saúde das mulheres na menopausa.

REFERÊNCIAS

1. Menopause [Internet]. [citado 13 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
2. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LHS da C, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saúde Pública*. fevereiro de 2003;19:07–25.
3. SOBRAC [Internet]. [citado 15 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://sobrac.org.br/>
4. Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília - 2. ed. PDF | MeuLivro [Internet]. 2020 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.meulivro.biz/medicina/ginecologia/2052/manual-de-ginecologia-da-sociedade-de-ginecologia-e-obstetricia-de-brasilia-2-ed-pdf/>
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2012;97(4):1159–68.
6. Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas M da C, Fleseriu M. *Endocrinologia clínica*. 6ª edição. Guanabara Koogan; 2016.
7. Beraldo M, Caron OAF, Luna P, Marcucci RMB. *MANUAL DE ENFERMAGEM - SAÚDE DA MULHER SMS/SP - 4ª ed*. São Paulo.
8. *Consenso_Menopausa_2016.pdf*.
9. Raymond LKLKM e JL. Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 14ª edição. GEN Guanabara Koogan; 2018.
10. Propedêutica mínima no climatério (PT) [Internet]. [citado 15 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/febrasgo-positionstatement/item/propedeutica-minima-no-climaterio-pt>
11. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms Associated With Menopausal Transition and Reproductive

- Hormones in Midlife Women. *Obstet Gynecol.* agosto de 2007;110(2):230–40.
12. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot flushes. *The Lancet.* dezembro de 2002;360(9348):1851–61.
 13. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S. Effects of ethyleicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebocontrolled, randomized clinical trial. *Menopause N Y N.* 2009;16(2):357–66.
 14. "Depression: let's talk" says WHO, as depression tops list of causes of ill health [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/30-03-2017--depression-let-s-talk-sayswho-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>
 15. Masoumi SZ, Kazemi F, Tavakolian S, Rahimi A, Oshvandi K, Soltanian A, et al. Effect of Citalopram in Combination with Omega-3 on Depression in Post-menopausal Women: A Triple Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res JCDR.* outubro de 2016;10(10):QC01–5.
 16. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S. Ethyleicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebocontrolled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* fevereiro de 2009;89(2):641–51.
 17. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl.* 24 de maio de 1997;349(9064):1498–504.
 18. Chae M, Park K. Association between dietary omega-3 fatty acid intake and depression in postmenopausal women. *Nutr Res Pract.* agosto de 2021;15(4):468–78.
 19. Subsyndromal symptomatic depression_ A new concept.pdf.
 20. Schmidt PJ. Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *Am J Med.* 19 de dezembro de 2005;118 Suppl 12B:54–8.
 21. de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 1º de dezembro de 2016;206:174–80.
 22. Brinton RD, Tran J, Proffitt P, Montoya M. 17 beta-Estradiol enhances the outgrowth and survival of neocortical neurons in culture. *Neurochem Res.* novembro de 1997;22(11):1339–51.
 23. Borrow AP, Cameron NM. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: implications for female mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 de outubro de 2014;54:13–25.
 24. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry.* abril de 2006;63(4):375–82.
 25. Cunha DS da. Obesidade e outras alterações metabólicas na menopausa. *Intervenção nutricional.* 2012 [citado 2 de novembro de 2023]; Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/68576>

26. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 13 de janeiro de 2020;12(1):202.
27. Atalay BG, Akkuş ÖÖ, Yapıcı Y. Adherence to a Mediterranean diet and cardio-metabolic risk in postmenopausal women by body composition. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2022;31(2):312–9.
28. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 22 de dezembro de 2020;142(25):e506–32.
29. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, Insulin Resistance and Diabetes: Sex Differences and Role of Estrogen Receptors. *Acta Physiol Oxf Engl*. setembro de 2011;203(1):259–69.
30. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. setembro de 2010;28(5):426–34.
31. Decandia D, Landolfo E, Sacchetti S, Gelfo F, Petrosini L, Cutuli D. n-3 PUFA Improve Emotion and Cognition during Menopause: A Systematic Review. *Nutrients*. janeiro de 2022;14(9):1982.
32. Manole. Biodisponibilidade de nutrientes – 6ª Edição - Editora Manole - Cursos | Livros | E-books e Conteúdos Educacionais [Internet]. [citado 8 de novembro de 2023]. Disponível em:
<https://www.manole.com.br/biodisponibilidade-de-nutrientes-6ed/p>
33. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2–3):99–104.
34. Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2015;24(6):931–41.
35. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. abril de 2015;1851(4):469–84.
36. Yanai H, Katsuyama H, Hamasaki H, Abe S, Tada N, Sako A. Effects of Dietary Fat Intake on HDL Metabolism. *J Clin Med Res*. março de 2015;7(3):145–9.
37. Carlson SJ, Fallon EM, Kalish BT, Gura KM, Puder M. The role of the ω 3 fatty acid DHA in the human life cycle. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. janeiro de 2013;37(1):15–22.
38. Ciappolino V, Mazzocchi A, Enrico P, Syrén ML, Delvecchio G, Agostoni C, et al. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Menopausal Transition: A Systematic Review of Depressive and Cognitive Disorders with Accompanying Vasomotor Symptoms. *Int J Mol Sci*. 23 de junho de 2018;19(7):1849.
39. Cohen LS, Joffe H, Guthrie KA, Ensrud KE, Freeman M, Carpenter JS, et al. Efficacy of omega-3 for vasomotor symptoms treatment: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. abril de 2014;21(4):347–54.

40. Freeman MP, Hibbeln JR, Silver M, Hirschberg AM, Wang B, Yule AM, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: a preliminary open trial. *Menopause N Y N.* março de 2011;18(3):279–84.
41. Tardivo AP, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Dias FB, Poloni PF, Schmitt EB, et al. Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric J Int Menopause Soc.* abril de 2015;18(2):290–8.
42. Félix-Soriano E, Martínez-Gayo A, Cobo MJ, Pérez-Chávez A, IbáñezSantos J, Palacios Samper N, et al. Effects of DHA-Rich n-3 Fatty Acid Supplementation and/or Resistance Training on Body Composition and Cardiometabolic Biomarkers in Overweight and Obese Post-Menopausal Women. *Nutrients.* 19 de julho de 2021;13(7):2465.