

- Ana Raquel de Araújo Silva<sup>1</sup>
- Viviane Silva Dela-Sávia<sup>1</sup>
- Nathália Sernizon Guimarães<sup>2</sup>
- Gilce Andrezza de Freitas Folly Zocатели<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Barbacena, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento Acadêmico 2. Instituto Federal de Ciência, Tecnologia e Inovação do Sudeste de Minas Gerais, Barbacena, Minas Gerais, Brasil.

✉ **Gilce Zocатели**  
UNIPAC, Rodovia MG-338, KM 12, Barbacena, MG, Brasil.  
CEP: 36201-143  
☎ andrezza\_folly@yahoo.com.br

Submetido: 29/05/2019  
Aceito: 17/09/2019

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma disfunção hormonal que acomete mulheres em idade reprodutiva podendo causar infertilidade, alterações no ciclo menstrual, hirsutismo, presença de cistos nos ovários, amenorreia e distúrbios metabólicos. Dentre as alterações metabólicas, resistência à insulina (RI) está presente em 70,5% das brasileiras com SOP. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura para descrever os efeitos da suplementação de ômega-3 na RI em mulheres com SOP. **Materiais e métodos:** As buscas pela informação foram realizadas na base de dados PubMed e LILACS utilizando os descritores "síndrome do ovário policístico"; "ácidos graxos ômega-3" e "resistência à insulina", em português e inglês. **Resultados:** Foram encontrados sessenta estudos e após o crivo metodológico seis foram selecionados para compor esta revisão. Ao total dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão, 326 mulheres com faixa etária correspondente a 18-45 anos foram avaliadas com variações de índice de massa corporal entre 25 e 45 kg/m<sup>2</sup>. A variação de tempo de acompanhamento entre os estudos foi de 2 a 6 meses. **Discussão:** Em todos os estudos incluídos nesta revisão, a homeostase da glicose sérica foi avaliada pelo índice HOMA. Apenas 1 estudo avaliou o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICK1); 2 estudos avaliaram hemoglobina glicada e índice de sensibilidade à insulina (ISI de Matsuda). A avaliação da insulinemia de jejum foi realizada em 4 estudos. Metade dos estudos incluídos suplementou os pacientes com 1.000 mg de ômega-3 ao dia, enquanto 25% dos estudos utilizou a dosagem de 2000 mg/dia 25% utilizou 4000 mg/dia. A maioria das pesquisas encontradas (67%) descreveu efeito positivo entre a suplementação de ômega-3 e melhora da RI de mulheres com SOP, utilizando os diferentes métodos de dosagem da homeostase da glicose sérica. **Conclusão:** Conclui-se que o consumo de ômega-3 pode ter efeito positivo sobre a RI.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico, Ácidos Graxos Ômega-3, Resistência à Insulina, Alimento Funcional.

### ABSTRACT

**Introduction:** Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a hormonal dysfunction that affects women of childbearing age and can cause infertility, changes in the menstrual cycle, hirsutism, ovarian cysts, amenorrhea, and metabolic disorders. Among the metabolic changes insulin resistance (IR) is present in 70.5% of Brazilians with PCOS. **Objective:** To systematically review the literature to describe the effects of omega-3 supplementation on IR in women with PCOS. **Materials and methods:** Information searches were performed in the PubMed and LILACS database using the descriptors "polycystic ovarian syndrome"; "fatty acids omega-3" and "insulin resistance", in Portuguese and English. **Results:** Sixty studies were found and six were selected to compose this review. In the total of the clinical trials included in this review, 326 women aged 18-45 years were evaluated with variations in body mass index between 25 and 45 kg/m<sup>2</sup>. The variation in follow-up time between the studies was from 2 to 6 months. **Discussion:** In all studies included in this review, serum glucose homeostasis was assessed by the HOMA index. Only 1 study evaluated the quantitative index of insulin sensitivity (QUICK1); 2 studies evaluated glycated hemoglobin and insulin sensitivity index (Matsuda ISI). The evaluation of fasting insulinemia was performed in 4 studies. Half of the included studies supplemented patients with 1000 mg omega-3 daily, while 25% of the studies used the dosage of 2000 mg / day 25% used 4000 mg / day. Most of the researches (67%) described a positive effect between omega-3 supplementation and improvement of IR in women with PCOS, using the different dosing methods for serum glucose homeostasis. **Conclusion:** It is concluded that omega-3 consumption may have a positive effect on IR.

Key-words: Polycystic Ovary Syndrome, Fatty Acids, Omega-3, Insulin Resistance, Functional Food.

## INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma desordem endócrina que atinge mulheres em idade reprodutiva, cuja prevalência mundial varia entre 6 a 10%.<sup>1,2,3</sup>

Estima-se que entre 20 e 30% dos casos de infertilidade feminina possua como causa a SOP, que também pode estar associada às alterações no ciclo menstrual como amenorreia, hirsutismo (crescimento excessivo de pelos em partes anatômicas masculinas), presença de cistos nos ovários, manifestações clínicas de disfunção ovariana (acne, acantose, anovulação crônica ou oligomenorreia) e até mesmo infertilidade.<sup>4</sup>

Além dos distúrbios reprodutivos, a SOP pode influenciar o desenvolvimento de alterações metabólicas como dislipidemias e resistência à insulina (RI).<sup>3</sup> A prevalência da RI em mulheres com SOP é de 64% em americanas, 79,2%, em italianas e varia de 33 a 70,5% em mulheres brasileiras.<sup>5</sup> Deste modo, uma vez não tratada adequadamente, a SOP pode colaborar para o surgimento de doenças secundárias como complicações cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica.<sup>4</sup>

Alterações no estilo de vida podem promover a perda de peso e conseqüentemente melhorar os sintomas da SOP e a função ovariana.<sup>6</sup> Para mulheres que estão acima do peso, é importante possuir uma alimentação adequada e saudável visando a perda de peso, com aumento do consumo de ácidos graxos mono e poli-insaturados e redução de ácidos graxos saturados; aumento da ingestão de fibras, cereais, frutas e vegetais.

Dentre os ácidos graxos poli-insaturados destaca-se o ômega-3 que possui efeito protetor em diversas condições inflamatórias. O ômega-3 é definido como um composto funcional dos alimentos que pode ser consumido em alimentos-fonte ou em cápsulas. O ômega-3 influencia a redução de danos vasculares, colesterol total, evitando a formação de trombos, aterosclerose, além de possuir efeito anti-inflamatório. O efeito anti-inflamatório do ômega-3 está associado à redução da produção de eicosanoides pró-inflamatórios e, como consequência, melhoram a sensibilidade à insulina em até 38%.<sup>7</sup> Assim, o consumo de ômega 3 pode ter potenciais efeitos sobre a RI na SOP.<sup>2</sup>

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi descrever, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os efeitos da suplementação de ômega-3 na RI de mulheres com SOP.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática realizada tendo como base a metodologia PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), a partir

da pergunta central: "quais os efeitos da suplementação de ômega-3 na resistência à insulina (RI) em mulheres com síndrome de ovário policístico (SOP)?" As buscas literárias foram realizadas nas bases de dados eletrônicas Public Medline (PubMed) e LILACS via Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Periódicos CAPES).

Após prévia consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) foram utilizados os descritores "*Síndrome do Ovário Policístico*", "*Ácidos Graxos Ômega-3*", "*Resistência à Insulina*", "*Síndrome del Ovario Poliquístico*", "*Ácidos Graxos Omega-3*", "*Alimentación Suplementaria*", "*Resistencia a la Insulina*", "*Alimentos Funcionales*", "*Polycystic Ovary Syndrome*", "*Fatty Acids*", "*Omega-3 Fatty Acids*" e "*Insulin Resistance*". Para identificar os estudos, a seguinte estratégia de busca foi empregada: "*Polycystic Ovarian Syndrome*" AND "*omega-3 fatty acids*" AND "*insulin resistance*".

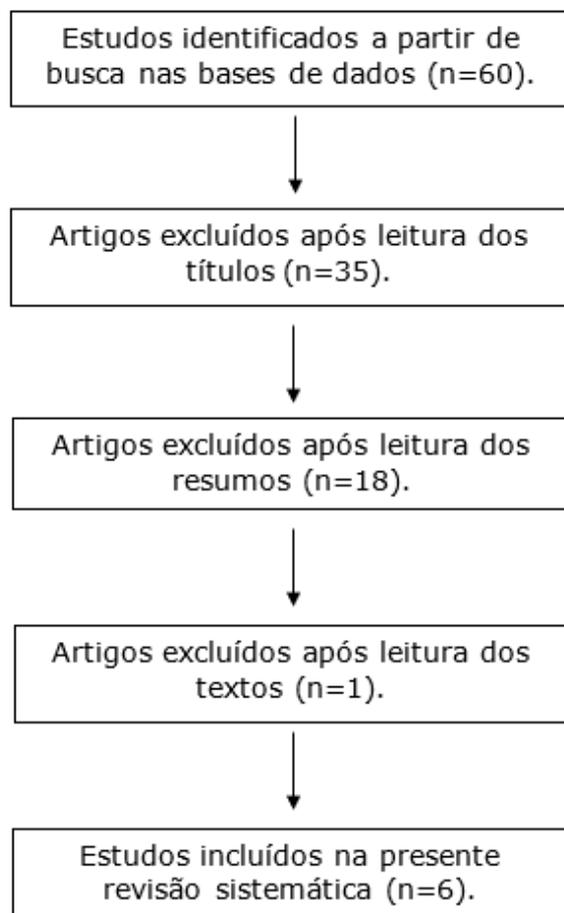
Para a inclusão dos artigos na revisão sistemática foram empregados os seguintes critérios: artigos de fonte primária; ensaios clínicos randomizados com intervenção nutricional exclusiva de ômega-3 e avaliação da resistência à insulina; artigos em linguagem inglesa, espanhola ou portuguesa. Não houve delimitação quanto ao local de publicação. Para exclusão dos artigos na revisão sistemática foram utilizados os seguintes critérios: artigos com mais de 10 anos de publicação; artigos que não foram publicados em revistas indexadas; artigos com objetivo destoante do tema abordado; revisão sistemática, narrativa ou integrativa, metanálises, estudos transversais, relatos de caso, série de casos, estudo experimental com animais e ensaios clínicos com intervenção de ômega-3 associada a outro suplemento ou outra intervenção.

O crivo metodológico foi realizado por meio da análise e aplicação dos critérios de exclusão nos títulos, resumos e textos. A aplicação dos critérios de inclusão/exclusão por títulos, resumos e texto foi realizada independentemente por dois revisores (ARS e VSD) para identificar estudos relevantes, aplicando os critérios demonstrados. Desacordos ou ambigüidades foram resolvidos por um terceiro revisor (GFZ). A pesquisa não possuiu conflitos de interesse.

## RESULTADOS

Após a busca literária, 60 estudos foram encontrados como fonte de informação conforme mostra a figura 1. Do total de estudos avaliados, seis foram selecionados para compor esta revisão sistemática.

A síntese dos artigos incluídos foi apresentada pela tabela 1 contendo as seguintes informações: identificação do estudo, objetivo dos pesquisadores, amostra avaliada, intervenção nutricional (posologia de suplementação do ômega 3), e principais resultados encontrados (tabela 1).



**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos artigos para revisão sistemática sobre efeitos da suplementação de ômega 3 na resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico.

Ao total dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão, 326 mulheres com faixa etária correspondente a 18-45 anos foram avaliadas com variações de índice de massa corporal entre 25 e 45 kg/m<sup>2</sup>. A variação de tempo de acompanhamento entre os estudos foi de 2 a 6 meses. Em todos os estudos incluídos nesta revisão, a homeostase da glicose sérica foi avaliada pelo índice HOMA. Apenas um estudo avaliou o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICK1); dois estudos avaliaram hemoglobina glicada e índice de sensibilidade à insulina (ISI de Matsuda). A avaliação da insulinemia de jejum foi realizada em quatro estudos. Metade dos estudos incluídos suplementou os pacientes com 1.000 mg de ômega-3 ao dia, enquanto 25% dos estudos utilizou a dosagem de 2.000 mg/dia, 25% utilizou 4.000 mg/dia.

Os artigos selecionados para esta revisão e seus resultados estão detalhados a seguir:

#### Estudo I: Amini et al.<sup>8</sup>

Amini et al. é um ensaio clínico randomizado duplo-

cego placebo-controlado cujo objetivo foi avaliar a eficácia da suplementação de ômega-3 no estado metabólico e parâmetros de saúde mental em mulheres com SOP.<sup>8</sup> Participaram do estudo 54 mulheres de 18 a 35 anos diagnosticadas com SOP segundo o critério de Rotterdam. Dentre os 54 participantes, 27 consumiram placebo e os outros 27 foram suplementados. A suplementação de ômega-3 foi diária durante 12 semanas com consumo de 2 cápsulas de ômega-3 (óleo de peixe) de 1000mg cada, contendo 240mg de ácido eicosapentaenoico (EPA), 160mg de ácido docosahexaenoico (DHA), e outros ácidos graxos ômega-3.

A intervenção resultou em diminuição dos níveis séricos de insulina, que variou de  $12,6 \pm 2,8$   $\mu$ IU/mL para  $10,2 \pm 2,9$   $\mu$ IU/mL ( $p=0,001$ ), diminuição do modelo de homeostase de avaliação resistência à insulina (HOMA-IR) alterou de  $2,8 \pm 0,8$  para  $2,2 \pm 0,07$  ( $p<0,001$ ) e aumento do índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI) que alterou de  $0,33 \pm 0,01$  para  $0,34 \pm 0,01$  ( $p=0,008$ ). Este estudo mostrou que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 conferiu

**Tabela 1:** Características das intervenções nutricionais com ômega 3 e os resultados obtidos na resistência insulínica em mulheres com síndrome do ovário policístico dos artigos selecionados na revisão sistemática

Estudo	Objetivo	Amostra	Intervenção nutricional	Resultados encontrados
Amini et al. <sup>8</sup>	Avaliar a eficácia da suplementação de ômega-3 no estado metabólico e em parâmetros de saúde mental em mulheres com SOP.	54 pacientes com SOP entre 18 a 35 anos.	2 cápsulas de ômega-3 (óleo de peixe) com 1000mg cada diariamente, contendo 240mg de EPA e 160mg de DHA e outros ácidos graxos ômegas-3, por 12 semanas.	↓ insulinemia de jejum; ↓ HOMA-IR; ↑ QUICKI.
Karakas et al. <sup>9</sup>	Investigar os efeitos da suplementação de óleo de peixes, linhaça e soja em aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e em outros metabólitos primários da SOP.	54 mulheres com SOP entre 20 e 45 anos e IMC variando de 25 a 45 Kg/m <sup>2</sup> .	3,5g diários de óleo de peixe em cápsulas (358 mg de EPA e 242 mg de DHA) por 6 semanas.	↓ HbA1c; ↓ ISI de Matsuda.
Oner et al. <sup>10</sup>	Investigar aspectos clínicos metabólicos e efeitos endócrinos do ômega-3 em pacientes com SOP.	45 pacientes com SOP entre 17 a 38 anos e IMC < 30 Kg/m <sup>2</sup> .	1500mg de ômega-3 diariamente, por 6 meses.	↓ insulinemia de jejum; ↓ HOMA-IR.
Rafraf et al. <sup>2</sup>	Avaliar os efeitos dos ácidos graxos ômega 3 sobre as medidas antropométricas, resistência à insulina e níveis séricos de visfatina em mulheres com SOP.	61 pacientes com SOP entre 20 a 35 anos e IMC variando de 25 a 40 Kg/m <sup>2</sup> .	4 cápsulas de ômega 3 diariamente, contendo 180mg de EPA e 120mg de DHA, por 8 semanas.	↓ glicemia de jejum; ↓ insulinemia de jejum; ↓ HOMA-IR.
Mohammadi et al. <sup>1</sup>	Determinar os efeitos dos ácidos graxos ômega 3 sobre os níveis séricos de adiponectina e alguns fatores de risco metabólicos, incluindo a resistência à insulina, os níveis séricos de lipídios e os níveis de PCR-us em pacientes com SOP.	61 pacientes com SOP entre 20 a 35 anos e IMC variando de 25 a 40 Kg/m <sup>2</sup> .	4g de ômega-3 (com 1000mg cada cápsula) diariamente, contendo 180mg de EPA e 120mg de DHA, por 8 semanas.	↓ glicemia de jejum; ↓ insulinemia de jejum; ↓ HOMA-IR.
Vargas et al. <sup>11</sup>	Comparar os efeitos dos ácidos graxos poli-insaturados essenciais ômega-3 e de cadeia longa na SOP.	51 pacientes com SOP entre 20 a 45 anos e com IMC variando de 25 a 45 Kg/m <sup>2</sup> .	3,5g de ômega-3 diariamente sendo 6 cápsulas de óleo de peixe contendo 358 mg de EPA e 242 mg de DHA por 6 semanas.	↑ glicemia no tempo 120 minutos no TOTG; ↓ ISI de Matsuda; ↓ HbA1c.

Legenda: ↑: aumento; ↓: redução. ALA: ácido alfa linolênico; BCAA: aminoácidos de cadeia ramificada; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenóico; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: modelo de homeostase de avaliação resistência à insulina; IMC: índice de massa corporal; ISI de Matsuda: índice de sensibilidade a insulina; Kg/m<sup>2</sup>: quilograma dividido por metro ao quadrado; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; QUICKI: índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina; SOP: síndrome do ovário policístico; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

um potencial terapêutico vantajoso em mulheres com SOP.<sup>8</sup>

### Estudo II: Karakas et al.<sup>9</sup>

Karakas et al. por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, objetivou investigar os efeitos da suplementação de óleo de peixes, linhaça e soja em aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e em outros metabólitos primários da SOP.<sup>9</sup> Participaram do estudo 54 mulheres entre 20 e 45 anos com índice de massa corporal (IMC) de 25 a 45 Kg/m<sup>2</sup> diagnosticadas com SOP segundo os critérios *National Institutes of Health* (NIH). A intervenção ocorreu com dosagem de 3,5g diários de cápsulas óleo de peixe contendo 358 mg de EPA e 242 mg de DHA, por 6 semanas. Dentre os 54 participantes, 17 sofreram intervenção com óleo de peixe, 19 com óleo de linhaça e 18 com óleo de soja (placebo).

Observou-se nesta intervenção que a hemoglobina glicada (HbA1c) que estava em  $5,5 \pm 0,4$  reduziu na proporção de  $0,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ), ou seja, obteve um resultado positivo. O índice de sensibilidade a insulina (ISI Matsuda) que estava em  $2,4 \pm 1,5$  reduziu em  $0,5 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ). Já a glicemia (mmol/L), a insulinemia (pmol/L), o HOMA-IR, a área sobre a curva (AUC) de glicose (mmol/l-2h) e a AUC insulina (pmol/l-2h) não apresentaram alteração significativa ( $p > 0,05$ ).<sup>9</sup>

A partir destes dados, percebeu-se resultado positivo quando comparado os valores de HbA1c antes e após a intervenção. Já os valores de ISI, apesar de possuir uma redução significativa, não obteve um resultado positivo após a intervenção, visto que a redução deste índice pode ser interpretada como aumento da RI. Além disto, diferente do que se esperava, a glicemia, a insulinemia, o HOMA-IR, a AUC de glicose e a AUC de insulina não apresentaram alterações significativas com a suplementação.<sup>9</sup>

### Estudo III: Oner et al.<sup>10</sup>

Oner et al. objetivou investigar os aspectos clínicos metabólicos e efeitos endócrinos do ômega-3 em pacientes com SOP, por meio de um estudo clínico prospectivo conduzido em um estudo randomizado.<sup>10</sup> Foram avaliados 45 pacientes com SOP entre 17 a 38 anos de idade e com IMC abaixo de 30 Kg/m<sup>2</sup>. A intervenção constava de uma dosagem de 1500mg de ômega-3 diariamente, por 6 meses.

Obteve-se como resultado uma melhora nos parâmetros de resistência à insulina devido a diminuição significativa da insulinemia e do índice de HOMA-IR. A insulinemia de jejum ( $\mu\text{IU/mL}$ ) de  $13,4 \pm 7,7$  reduziu para  $8,6 \pm 3,6$  ( $p < 0,009$ ) e o HOMA-IR de  $2,8 \pm 1,4$  diminuiu para  $1,8 \pm 0,8$  ( $p < 0,017$ ). A glicemia em jejum (mg/dl) até reduziu de  $87,8 \pm 8,0$  para  $87,0 \pm 9,7$ , porém esta redução não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,592$ ).<sup>10</sup>

Desta forma, pode-se perceber que quando os valores, de antes e após a intervenção com o ômega 3 são comparados é constatado que a insulinemia em jejum e o HOMA-IR possuíram efeitos positivos pois reduziram significativamente. O estudo também constatou que o ômega-3 possui menos efeitos colaterais quando comparado com outros tratamentos para SOP.<sup>10</sup>

### Estudo IV: Rafraf et al.<sup>2</sup>

Rafraf et al.<sup>2</sup> é um ensaio clínico duplo-cego randomizado e placebo-controlado que teve como finalidade avaliar os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 sobre as medidas antropométricas, a RI e os níveis séricos de visfatina em mulheres com SOP de 20 a 35 anos com IMC de 25 a 40 kg/m<sup>2</sup>. A intervenção foi de 4 cápsulas de ômega-3 diariamente por 8 semanas contendo 180mg de EPA e 120mg de DHA. O estudo teve 61 participantes, destes, 30 indivíduos receberam intervenção e 31 receberam placebo.

Observou-se redução dos níveis séricos de glicose em 10% ( $p < 0,001$ ), redução em 16,3% no HOMA-IR ( $p < 0,001$ ) e redução da insulinemia em 7,5% ( $p < 0,05$ ). O valor basal de glicemia (mg/dl) era de  $95,17 \pm 10,30$  e após a intervenção reduziu para  $85,37 \pm 8,95$ . A insulinemia ( $\mu\text{IU/mL}$ ) possuía valor basal de  $16,47 \pm 2,96$  e após a intervenção reduziu para  $15,05 \pm 2,68$ . O valor basal de HOMA-IR era de  $3,91 \pm 1,03$  e após a intervenção diminuiu para  $3,20 \pm 0,80$ . Assim, ao comparar os valores antes e após a intervenção observaram-se resultados positivos.<sup>2</sup>

### Estudo V: Mohammadi et al.<sup>1</sup>

Mohammadi et al.<sup>1</sup> é um ensaio clínico randomizado duplo-cego que objetivou determinar os efeitos os ácidos graxos ômega-3 sobre os níveis séricos de adiponectina e alguns fatores de risco metabólicos, incluindo a resistência à insulina, os níveis séricos de lipídios e os níveis de PCR-us (proteína C reativa ultrassensível) em pacientes com SOP. O estudo avaliou 61 pacientes com SOP entre 20 a 35 anos e com IMC de 25 a 40 Kg/m<sup>2</sup>. Foi utilizado como intervenção o consumo de 4 cápsulas de ômega-3 com 1000mg cada diariamente contendo 180mg de EPA e 120mg de DHA, por 8 semanas. Dos 61 participantes, 30 utilizaram ômega-3 e 31 receberam placebo.<sup>1</sup>

O estudo mostrou efeitos relevantes na utilização de ômega-3 sob a melhora dos parâmetros de resistência à insulina. Sendo que resultou em 10% de redução dos níveis séricos de glicose, 7,5% de redução na insulina e 16,3% de redução do HOMA-IR em comparação ao grupo placebo. Glicemia (mg/dl) variou de  $95,2 \pm 10,3$  para  $85,4 \pm 8,95$ , a insulinemia ( $\mu\text{IU/mL}$ ) variou de  $16,5 \pm 2,96$  para  $15,1 \pm 2,68$  e HOMA-IR de  $3,91 \pm 1,03$  para  $3,20 \pm 0,80$ .<sup>1</sup>

A partir dos dados apresentados, o estudo apresenta um efeito positivo em todos os parâmetros analisados, como, glicemia, insulinemia e HOMA-IR. Assim, pode-se concluir um efeito positivo na utilização do ômega-3 como método de intervenção.<sup>1</sup>

## Estudo VI: Vargas et al.<sup>11</sup>

Vargas et al.<sup>11</sup> é um ensaio clínico prospectivo duplo-cego placebo-controlado em que o objetivo foi comparar os efeitos dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 na SOP. Participaram da pesquisa 51 pacientes com SOP entre 20 a 45 anos e com IMC de 25 a 45 Kg/m<sup>2</sup>. Foi utilizado como método de intervenção 3,5g de ômega-3 diariamente sendo 6 cápsulas de óleo de peixe contendo 358 mg de EPA e 242 mg de DHA, por 6 semanas.

O óleo de peixe aumentou os níveis séricos de glicemia aos 120 min (segundo os dados da área sobre a curva de glicose) de  $6,9 \pm 0,4$  para  $7,7 \pm 0,4$  ( $p > 0,05$ ). Observou-se uma redução do ISI Matsuda de  $2,43 \pm 0,37$  para  $1,96 \pm 0,25$  ( $p = 0,0378$ ) e também uma redução da HbA1c de  $5,5 \pm 0,09\%$  para  $5,4 \pm 0,09\%$  ( $p = 0,0030$ ).<sup>11</sup>

Assim, o estudo mostrou efeitos positivos na HbA1c quando comparado seus valores antes e após a intervenção com ômega-3. Entretanto, o mesmo não é percebido com o ISI de Matsuda, que apesar de ter valores significativos reduzidos não possuiu um resultado positivo. O resultado de glicemia avaliado no tempo 120 minutos da área sobre a curva de glicose também não foi satisfatório.<sup>11</sup>

## DISCUSSÃO

Analisando os resultados desta revisão, observou-se que os resultados encontrados no estudo de Mohammadi et al.<sup>1</sup> foram bastante semelhantes se comparados aos resultados encontrados pelo estudo de Rafrat et al.<sup>2</sup>. Entretanto, a duplicidade da pesquisa não foi mencionada em ambos artigos encontrados e avaliados sendo, portanto, considerados na análise global dos nossos resultados.

Todos os estudos desta revisão sistemática analisaram a RI por meio do HOMA-IR antes e após a intervenção com ômega-3. Como resultado principal observou-se que a maioria dos estudos incluídos 67% ( $n=4$ ) descreveram melhoras da RI significativas ( $p < 0,05$ ) no pós-intervenção. Um índice de HOMA-IR igual ou maior que 2,71 pode ser considerado RI em adultos, segundo os padrões de referência da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).<sup>12</sup> Amini et al.<sup>8</sup> e Oner et al.<sup>10</sup> mostraram que houve melhora significativa nos valores de HOMA-IR alterando de  $2,8 \pm 0,8$  para  $2,2 \pm 0,07$  e de  $2,8 \pm 1,4$  para  $1,8 \pm 0,8$ , respectivamente. Ou seja, os indivíduos apresentavam resistência à insulina e passaram para normalidade após a intervenção, demonstrando o possível

efeito positivo do ômega-3 na RI.

Em Rafrat et al.<sup>2</sup> e Mohammadi et al.<sup>1</sup> também notou-se queda significativa dos valores do HOMA-IR após a intervenção. Todavia, estes valores continuaram apresentando-se elevados conforme os valores de referência da SBD,<sup>12</sup> significando possível continuidade da RI, ou seja, eram  $3,91 \pm 1,03$  e reduziram para  $3,20 \pm 0,80$  (ambos).

Estas diferenças de resultados decorrentes da suplementação com ácidos graxos ômega-3 podem derivar de diferentes dosagens, duração dos estudos, ausência de grupo controle, obesidade, diferentes gravidades da RI e a presença de outras condições que influenciam a RI.<sup>13</sup> No estudo de Sadeghi et al.<sup>13</sup> tentou-se investigar a influência da suplementação de ômega-3 na RI empregando evidências clínicas disponíveis mas nenhum efeito benéfico foi comprovado.

Em relação à glicemia, um estudo apresentou diminuição significativa após a intervenção, três não obtiveram variações significativas,<sup>1,2,9,10</sup> um estudo não avaliou os níveis séricos de glicose,<sup>8</sup> e um estudo avaliou a área sobre a curva de glicose através do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) encontrando aumento significativo na glicemia apenas do tempo 120 minutos,<sup>11</sup> ou seja, a intervenção com ômega-3 aumentou a glicemia dos indivíduos, um resultado não esperado.

Segundo as recomendações da SBD,<sup>12</sup> a glicemia em jejum normal deve estar menor que 100 mg/dL, já de 100 mg/dL a 125 mg/dL considera-se pré-diabético, e maior ou igual a 126 mg/dL considera-se diabético. Os valores de referência segundo a SBD do TOTG para 120 minutos após ingerir 75g de glicose é normal quando está menor que 140 mg/dL, entre 140 mg/dL a 199 mg/dL pré-diabético, e  $\geq 200$  mg/dL diabético.<sup>12</sup>

Em Rafrat et al.<sup>2</sup> e Mohammadi et al.<sup>1</sup> a glicemia (mg/dl) mostrou valor basal de  $95,17 \pm 10,30$  e de  $95,2 \pm 10,3$  e após a intervenção o valor passou para  $85,37 \pm 8,95$  e  $85,4 \pm 8,95$ , respectivamente, sendo observada redução significativa. Porém, tanto antes quanto após a intervenção, a glicemia estava dentro da recomendação da SBD ( $< 100$  mg/dL).<sup>12</sup>

Segundo Silva, Pardini e Kater<sup>3</sup> 30% das mulheres com SOP apresentam tolerância à glicose diminuída o que aumenta o risco de desenvolver diabetes tipo 2.<sup>3</sup> Entretanto, Yang et al.<sup>14</sup>, em sua metanálise que avaliou intervenções de ômega-3 em comparação com placebo ou medicina ocidental em mulheres com SOP, constatou que não há fortes evidências de que o ômega-3 tenha efeito sobre a glicemia de jejum.

Na análise da insulinemia de jejum, quatro estudos apresentaram quedas significativas após a intervenção, já em dois estudos não houve variação significativa. A normalidade da insulinemia em jejum, segundo dados do laboratório Hermes Pardini<sup>15</sup> varia de 1,90 a 23,00 ( $\mu$ IU/mL). Estes valores são variáveis pois ainda não existem recomendações padronizadas no Brasil ou internacionalmente, por isto adotou-se esta referência

laboratorial.

Rafraf et al.<sup>2</sup> observou que o valor da insulinemia ( $\mu\text{IU/mL}$ ) estava em  $16,47 \pm 2,96$  e após a intervenção reduziu de forma significativa para  $15,05 \pm 2,68$ , mas os valores se mantiveram dentro do recomendado.<sup>15</sup> O mesmo ocorreu com o estudo de Mohammadi et al.<sup>1</sup> que diminuiu de  $16,5 \pm 2,96$  para  $15,1 \pm 2,68$ , com o estudo de Amini et al.<sup>8</sup> que diminuiu de  $12,6 \pm 2,8$  para  $10,2 \pm 2,9$ , e com o estudo de Oner et al.<sup>10</sup> que diminuiu de  $13,4 \pm 7,7$  para  $8,6 \pm 3,6$ , todos reduziram significativamente dentro do recomendado.<sup>15</sup> Entretanto Yang et al.<sup>14</sup>, em sua metanálise concluiu que não existem evidências fortes de que o ácido graxo ômega-3 tenha efeito sobre a hiperinsulinemia.

A hemoglobina glicada (HbA1c) foi analisada em duas pesquisas, obtendo reduções significativas em ambos. As recomendações da SBD estabelecem que, valores de HbA1c  $<5,7\%$  são considerados normais, entre  $5,7\%$  a  $6,4\%$  são considerados pré-diabéticos e  $\geq 6,5\%$  são considerados diabéticos.<sup>12</sup>

Em Karakas et al.<sup>9</sup> a HbA1c obteve redução em  $0,1 \pm 0,1$  dos valores basais ( $5,5 \pm 0,4$ ), um resultado positivo após a intervenção com ômega-3, mas os valores basais já se encontravam dentro da normalidade segundo a SBD.<sup>12</sup> O mesmo ocorreu em Vargas et al.<sup>11</sup> quando a HbA1c reduziu significativamente de  $5,5\% \pm 0,09\%$  para  $5,4\% \pm 0,09\%$ , porém dentro do recomendado pela SBD.<sup>12</sup>

Segundo Netto et al.<sup>16</sup> a HbA1c reflete as glicemias médias (incluindo glicemias de jejum e pós-prandial) durante os últimos dois a três meses anteriores. A glicação da hemoglobina ocorre ao longo do período de vida do glóbulo vermelho (aproximadamente de 120 dias). Já Gonçalves et al.<sup>17</sup> mostrou que a hemoglobina glicada e a glicemia são mais elevadas em mulheres com SOP.

O ISI Matsuda analisado diminuiu significativamente em duas pesquisas. Segundo Pontes et al.<sup>5</sup>, o índice de sensibilidade à insulina (ISI) é obtido pela divisão de 10.000 pela raiz quadrada do produto da glicemia e insulinemia de jejum, multiplicado pelo produto das médias da glicemia e insulinemia nos tempos 0, 30, 60, 90, e 120 minutos do teste oral de tolerância à glicose. Segundo Pontes et al.<sup>5</sup>, a RI pode ser considerada quando os valores do ISI forem menores que 4,7516, sendo assim, a normalidade é considerada com ISI maior que 4,7516.

Em Karakas et al.<sup>9</sup>, o ISI de Matsuda obteve redução significativa de  $0,5 \pm 0,9$  do valor basal de  $2,4 \pm 1,5$ , valores que, apesar de reduzirem, continuam indicando RI segundo as recomendações.<sup>5</sup> O mesmo foi encontrado em Vargas et al.<sup>11</sup> quando o ISI reduziu significativamente de  $2,43 \pm 0,37$  para  $1,96 \pm 0,25$ , mas também indica RI.

Apenas uma pesquisa dentre as selecionadas avaliou o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI), foi a pesquisa de Amini et al.<sup>8</sup> que encontrou aumento significativo deste índice (de  $0,33 \pm$

$0,01$  para  $0,34 \pm 0,01$ ). Entretanto, mesmo com essa variação os valores continuaram indicando RI pois não atingiram os valores médios indicados pela SBD como ideais para não-obesos (maior que  $0,382 \pm 0,007$ ).<sup>12</sup>

Segundo Geloneze e Tambascia,<sup>18</sup> o QUICKI, assim como o HOMA-IR, baseia-se na homeostasia e possui relação entre insulinemia e glicemia de jejum, sendo recomendado tanto em estudos populacionais como na prática clínica. Apesar disso, Lalia e Lanza observaram que o QUICKI é uma medida grosseira da sensibilidade à insulina, porém não pode ser desconsiderada.<sup>19</sup>

Pontes et al.<sup>5</sup> testou os diferentes métodos de mensurar a RI, o ISI foi o método que mais detectou a RI entre as pacientes ( $56,4\%$ ), seguido da insulinemia de jejum ( $49,6\%$ ), QUICKI e HOMA-IR ( $46,3\%$ ) e a relação glicemia e insulinemia de jejum ( $42\%$ ). Assim, ao analisar os dados encontrados nesta revisão sistemática, pode-se perceber que a maioria dos estudos mostram efeitos significativos nos marcadores da RI após a intervenção com ácidos graxos ômega-3 em mulheres com SOP. Entretanto, nem todos os estudos obtiveram resultados positivos, significativos ou iguais em relação às variáveis analisadas. Sendo assim, ainda não se pode afirmar que a utilização do ômega-3 terá sempre um efeito positivo na RI de mulheres com SOP, sendo necessárias mais pesquisas para elucidar os efeitos desta intervenção nutricional.

## CONCLUSÃO

Apresentado por 67% das evidências encontradas, conclui-se nesta revisão que, a suplementação de ômega-3 resultou em efeitos positivos para a atenuação ou melhora da RI em mulheres diagnosticadas com SOP com estado nutricional correspondente à eutrofia ou excesso de peso. Sugere-se, entretanto, a necessidade de realização de mais ensaios clínicos com duração de tempo maior e número maior de voluntários a fim de comprovar melhor a eficácia do ômega-3 como parâmetro para intervenção na melhora da RI em mulheres com diagnóstico de SOP.

## REFERÊNCIAS

1. Mohammadi E, Rafraf M, Farzadi L, Jafarabadi A, Sabour S. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012; 21(4):5118.
2. Rafraf M, Mohammadi E, Jafarabadi A, Farzad L. Omega-3 fatty acids improve glucose metabolism without effects on obesity values and serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Am Coll Nutr.* 2012; 31(5):361-8.
3. Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos,

- síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(2):281-90.
4. Pereira JM, Silva VO, Cavalcanti DSP. Síndrome do ovário policístico: terapia medicamentosa com metformina e anticoncepcionais orais. *Rev Acad do Inst de Ciências da Saúde.* 2015; 1(1):26-37.
  5. Pontes AG, Rehme MFB, Martins AMVC et al. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(2):74-9.
  6. Pontes A, Filho BSA. Síndrome dos ovários policísticos diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida [Tese de mestrado]. Botucatu: Universidade Federal Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2016; 1-32.
  7. Vaz DSS, Guerra FMRM, Gomes CF, Simão ANC, Junior JM. A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. *Rev Uningá Review.* 2014; 20(2):48-54.
  8. Amini M, Bahmani F, Foroozanfard F et al. The effects of fish oil omega-3 fatty acid supplementation on mental health parameters and metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2018; 1-9.
  9. Karakas SE, Perroud B, Kind T, Palazoglu M, Fiehn O. Changes in plasma metabolites and glucose homeostasis during omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in women with polycystic ovary syndrome. *BBA Clinical.* 2016; 179-85.
  10. Oner G, Muderris II. Efficacy of ômega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2013; 33:289-91.
  11. Vargas ML, Almario RU, Buchan W, Kim K, Karakas SE. Metabolic and endocrine effects of long-chain versus essential omega-3 polyunsaturated fatty acids in polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp.* 2011; 60:1711-8.
  12. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad; 2017.
  13. Sadeghi A, Djafarian K, Mohammadi H, Shad-Bidar S. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2016; 1-14.
  14. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrin.* 2018; 16(27):1-13.
  15. Laboratório Hermes Pardini. Medicina, saúde e bem-estar. Disponível em: <<https://www3.hermespardini.com.br/pagina/1959/home.aspx>>. Acessado em dezembro de 2018.
  16. Netto AP, Andriolo A, Filho FF et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45(1):31-48.
  17. Gonçalves MM, Fonseca HP, Fukunaga T, Aldrighi JM. Interferência dos hábitos nutricionais no perfil metabólico de mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2018; 63(1):6-11.
  18. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(2):208-15.
  19. Lalia AZ, Lanza IR. Insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids: lost in translation? *Rev Nutrients.* 2016; 8(329):1-24.