

O PAPEL DA NUTRIÇÃO NA ENDOMETRIOSE

ARTIGO CIENTÍFICO:

PEREIRA, Kamilla Ribeiro. **O papel da nutrição na endometriose**. Centro Universitário Salesiano – Unisales. Dezembro de 2021.

ORIENTAÇÃO:

Luciene Rabelo Pereira.

RESUMO

A endometriose é uma doença inflamatória dependente de estrogênio que não possui uma definição exata e única como proposta de causa e efeito, ou seja, é uma doença com diversos fatores, que tornam o seu diagnóstico e tratamento desafiadores para profissionais e pacientes. Problema: o principal tratamento disponibilizado hoje pela medicina acontece pela supressão do estrogênio por meio de contraceptivos, principalmente hormonais. Infelizmente, o uso de contraceptivos hormonais não prevê a cura ou remissão dos focos endometrióticos, apenas a incapacidade da mulher de manter o seu ciclo menstrual normal por meio da inibição do fluxo menstrual que atua como um agente causador de inflamação e, por consequência, levando essa mulher a sentir dores nesse período e fora dele, tendo sua qualidade de vida afetada. Os principais sintomas da endometriose são: dores pélvicas dentro e fora do período menstrual, dores na relação sexual, fadiga, alteração com aumento exacerbado do fluxo sanguíneo, alterações gastrointestinais, dores de cabeça e infertilidade. A principal teoria que busca explicar a endometriose é a teoria de Sampson, que sugere como causa principal do surgimento da endometriose, o fato do fluxo menstrual retornar, em parte, pelas trompas de falópio e a partir daí se alojar nas demais localidades da região pélvica, podendo migrar para outras partes do corpo. Essa teoria tem sido questionada por outros pesquisadores, porque hoje, já se sabe que cerca de 80% das mulheres, mesmo não portadoras de endometriose, mulheres saudáveis, também possuem a mesma característica em que parte de seu fluxo menstrual retorna pelas trompas.

Entretanto, diferentemente das mulheres com endometriose, esse retorno do fluxo sanguíneo é facilmente administrado pelo organismo e resquícios de sangue menstrual retrógrado são eliminados por células do sistema imunológico. Metodologia: revisão bibliográfica exploratória em bases de dados on-line com publicação dos últimos 15 anos em língua inglesa e português que apresentassem os nutrientes que contribuíssem para o entendimento e controle do processo inflamatório da endometriose. As principais bases de dados pesquisadas foram: PubMed, Scielo, Springer, Nature, Cell, Frontier, RBM Journal, Braspen, Jama, FertSter e NEJM. Objetivos: essa revisão busca identificar alguns nutrientes responsáveis por contribuir para a diminuição do processo inflamatório dentro do contexto da endometriose, tendo em vista que o uso de anticoncepcionais, principalmente hormonais, tem sido associado a fatores cancerígenos e que, conforme apontam as diretrizes atuais para o tratamento da endometriose, esses fármacos não têm a pretensão de redimir o processo inflamatório da endometriose. Portanto, o papel da nutrição nesta revisão ficou evidenciado através dos nutrientes aqui apresentados com seu potencial de controle dos aspectos inflamatórios da endometriose. Resultados: os agentes encontrados nesta revisão como contribuintes para o controle do processo inflamatório foram os antioxidantes vitamina C, D, E, outros agentes como reveratrol, brássicas, coenzima Q10, curcumina, chlorella vulgaris, raiz de kiwi, N-acetil cisteína, bromelina, ácido alfa lipoico, zinco e açaí foram os agentes protagonistas neste trabalho. Conclusão: os nutrientes indicados nesta revisão se apresentaram eficazes para controle do processo inflamatório no contexto da endometriose, são necessários mais estudos para contribuição dos dados aqui encontrados e de novos nutrientes que possam contribuir para a melhora da qualidade de vida das portadoras. Além disso, a constatação empírica dos benefícios da nutrição pelo profissional nutricionista dentro de seu campo de atuação não deve ser desprezada.

Palavras-chave: endometriose; antioxidantes; estresse oxidativo; nutrição.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica de caráter inflamatório que tem por principal característica a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina,

podendo ser encontrado nos ovários, peritônio e demais órgãos que estão presentes na cavidade pélvica (FEBRASCO, 2018). No aspecto epidemiológico, a endometriose possui uma taxa de prevalência de até 10% nas mulheres em idade reprodutiva, afetando de forma significativa sua qualidade de vida (NÁCUL; SPRITZER, 2010).

Os principais sintomas da doença são dor pélvica, dismenorreia, dores no ato sexual, indisposição, aumento do fluxo sanguíneo no período menstrual, e em casos mais acentuados, infertilidade. Este último pode ocorrer em mulheres com endometriose com maior frequência se comparadas a mulheres que não apresentam a doença (MISSMER; et al. 2021).

No que diz respeito à etiologia da endometriose não é possível afirmar, com precisão, o fator ou os fatores determinantes de causa e efeito, mas existem linhas de estudo que apontam as possíveis causas da endometriose: estudo de Sampson, investigação metaplásica e uma alteração genética que, associada aos fatores ofertados pelo ambiente, poderiam desencadear a doença (FEBRASCO, 2018).

A linha de estudo apontada por Sampson indica que a mulher que apresenta a endometriose possui uma característica em que seu fluxo sanguíneo menstrual retorna pelas trompas e se instala na cavidade peritoneal, mas esse mesmo fenômeno de menstruação retrógrada acontece com cerca de 90% das mulheres saudáveis, o que sugere que esta teoria não pode ser utilizada isoladamente como proposta de causa e efeito da doença (BURNEY; GIUDICE, 2012).

Outra teoria sugere que a endometriose se origina a partir de uma diferenciação celular, ou seja, um tecido com características normais daria origem a lesões endometrióticas a partir do processo de metaplasia celômica (TAYLOR; KANE; SIDELL, 2015).

Atualmente, a “linha de frente”, ou seja, os principais métodos utilizados para o tratamento da endometriose consistem na prescrição médica de contraceptivos orais e métodos cirúrgicos que têm a finalidade de inibir a síntese de estrogênio endógeno e remover os focos de tecido endometriótico, respectivamente, o que possibilita o controle da dor, mas não impede a progressão e o retorno da doença, e ainda, no

caso dos anticoncepcionais, há a possibilidade de efeitos colaterais indesejados a médio e longo prazo (KIM et al., 2020).

Conforme aponta Lima et al., o uso de contraceptivos orais vem sendo relacionado à ocorrência aumentada de AVC (acidente vascular cerebral) em mulheres que utilizam esse método de contracepção em comparação a mulheres que tiveram AVC, porém, não eram usuárias de anticoncepcionais.

O estilo de vida também possui uma influencia significativa na progressão da endometriose, fatores esses que contribuem para o aumento da inflamação sistêmica, como por exemplo, uso frequente de álcool, ato de fumar, falta de atividade física regular que influencia diretamente na diminuição do tecido muscular, e uma alimentação que contribua para o aumento do percentual de gordura (VITALE et al., 2018).

Atualmente, outras características estão sendo identificadas como aspectos significativos para o entendimento da endometriose, como por exemplo, a presença de um estresse oxidativo na cavidade uterina em mulheres com endometriose, que é responsável por causar uma inflamação endometrial nas mulheres afetadas e que, em estado de descontrole, esse estresse oxidativo promove danos celulares severos (SCUTIERO, 2017).

O estresse oxidativo e a inflamação crônica presentes na endometriose, também, conforme aponta Iwabuchi et al. (2021), podem ser responsáveis pela progressão da endometriose que, em casos mais avançados, proporcionariam um perfil carcinogênico na portadora da doença.

O estresse oxidativo é, na verdade, uma desproporção entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade do organismo de produzir elementos antioxidantes para combatê-los de forma eficiente (LU; WANG et al., 2018).

Conforme aponta Argawl et al. (2005), as principais espécies reativas de oxigênio presentes nas doenças do sistema reprodutor feminino são peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e superóxido de hidrogênio. Já Scutiero et al. (2017) aponta que os principais componentes do sistema antioxidante enzimático são superóxido

dismutase, catalase e glutathione peroxidase, e no sistema antioxidante não enzimático estão presentes as vitaminas C e E.

Outros componentes considerados antioxidantes, como por exemplo, a suplementação de vitamina D também é associada, mesmo que não diretamente ao tratamento da endometriose, mas ao controle de dores no período menstrual diminuindo significativamente os desconfortos presentes nesse período (LASCO et al., 2012).

Portanto, o que justifica este trabalho é a necessidade urgente de terapias nutricionais complementares que auxiliem a portadora de endometriose a encontrar alternativas que tenham por função contribuir para a diminuição do perfil inflamatório da doença, bem como de promover uma promoção da sua qualidade de vida com o a diminuição dos sintomas debilitantes da doença. Finalmente, os objetivos deste trabalho são conceituar a endometriose e seus principais mecanismos de ação, identificar os antioxidantes participantes do processo de controle do progresso da doença e identificar os demais nutrientes, seja por meio da alimentação convencional ou da suplementação que possam contribuir para a diminuição do perfil inflamatório da endometriose.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão envolvendo dados da literatura nacional e internacional que permitiu um amplo apanhado de conceitos e teorias sobre o tema proposto, evidenciando a necessidade de aprofundamento urgente no presente tema.

Para a realização desta pesquisa, foi necessário percorrer as seguintes etapas: 1) definição do tema e do problema a ser esclarecido nesta pesquisa; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos e materiais; 3) identificação dos artigos elegíveis pelo título; 4) inclusão e exclusão dos artigos elegíveis após leitura dos resumos; 5) discussão e interpretação dos resultados encontrados; 6) apresentação da presente pesquisa.

A questão norteadora do presente trabalho busca responder a seguinte pergunta: qual o papel da nutrição no tratamento da endometriose? Ou ainda, é possível obter resultados satisfatórios no tratamento da endometriose com a nutrição?

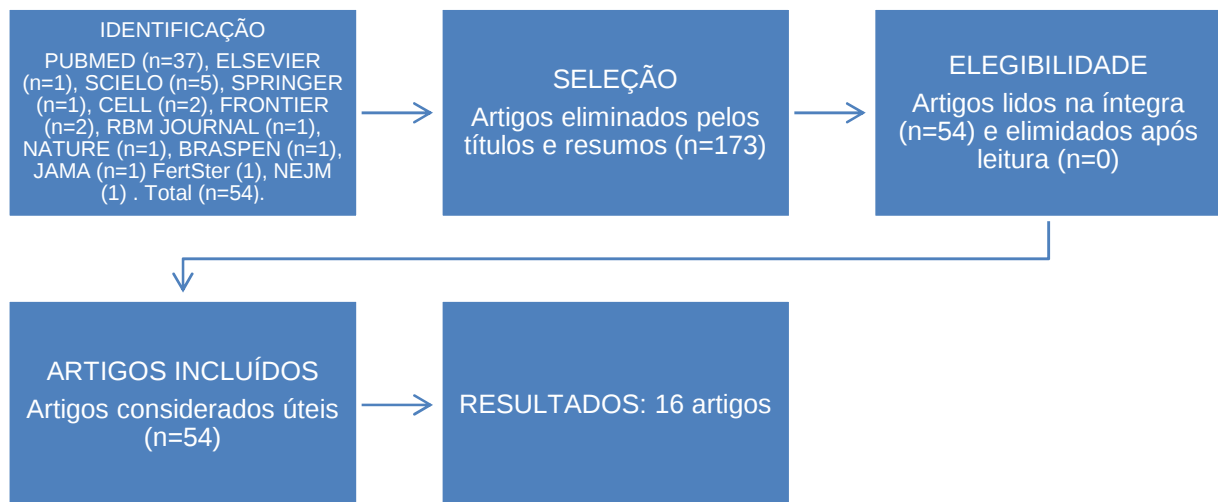
Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos publicados nos últimos 15 anos, artigos que apontassem o perfil inflamatório e com presença de estresse oxidativo na endometriose, artigos que indicassem o uso de algum nutriente, seja por meio da alimentação padrão e/ou suplementação como intervenção nutricional na endometriose, e artigos que indicassem o perfil de qualidade de vida das mulheres portadoras de endometriose.

Os critérios de exclusão consistiram no seguinte: artigos publicados a mais de 15 anos, artigos em língua que não fosse português, inglês e artigos que não contribuíssem de forma relevante com tema proposto.

Inicialmente, como critérios de seleção foram lidos os títulos e resumos dos respectivos artigos e em seguida os artigos considerados contribuintes para o tema proposto foram lidos na íntegra.

Foram encontrados 227 artigos com indicação de relevância para o tema proposto, entretanto, após a leitura dos respectivos resumos, 173 artigos foram excluídos por estarem fora dos critérios propostos. Dos 54 artigos restantes, após a leitura na íntegra, todos foram considerados aptos para prosseguir na contribuição do presente estudo (**Figura 1**).

Figura 1 – Fluxograma para seleção dos artigos.



Fonte: Pessoal

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CONCEITOS E TRATAMENTOS CONVENCIONAIS DA ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença inflamatória presente no sistema reprodutor feminino que acomete cerca de 10% de mulheres em idade reprodutiva, é caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, podendo atingir a região peritoneal, ovários e órgãos adjacentes. Os principais sintomas encontrados nas mulheres com suspeita de endometriose são dores pélvicas persistentes, dispareunia e infertilidade. Em se tratando da etiologia da endometriose, embora ainda permaneça inconclusiva, é válido ressaltar que a teoria de Sampson, ou seja, teoria da menstruação retrógrada que consiste no retorno do fluxo menstrual pelas trompas de falópio e sua consequente instalação nos órgãos pélvicos, é amplamente aceita como principal causa da endometriose o que, atualmente, não se pode afirmar como causa e efeito isoladamente, tendo em vista que o refluxo menstrual retrógrado é comum em 90% das mulheres em idade reprodutiva que não possuem endometriose, o que sugere que existem outros fatores associados ao surgimento da endometriose (NÁCUL, SPRITZER, 2010).

Conforme aponta a American Society of Reproductive Medicine (ASRM) (apud o Ministério da Saúde (2016, p.3), a endometriose é classificada de acordo com o estágio da doença:

Estágio 1 (doença mínima): implantes isolados e sem aderências significativas; – Estágio 2 (doença leve): implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas; – Estágio 3 (doença moderada): múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes; – Estágio 4 (doença grave): múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes (BRASIL, 2016, p 3).

O diagnóstico da endometriose ainda é um fator que tem levado muitas mulheres a conviverem com essas doenças por boa parte de sua vida reprodutiva, tendo em vista que os sintomas podem ser confundidos com outras doenças ginecológicas, podendo ainda não apresentar sintomas e o diagnóstico que é feito, principalmente por videolaparoscopia, ultrassonografia transvaginal pélvica e ressonância magnética precisam ser feitos por profissionais de experiência, e são procedimentos de alto custo (ROLLA, 2019).

Outros biomarcadores vêm sendo estudados e apontados como possíveis meios de diagnosticar a endometriose de forma mais rápida e precisa, como o “Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro” (BNDF, sigla em inglês), sendo este considerado mais preciso que os biomarcadores anteriormente utilizados como a CA-125 (glicoproteína antígeno de câncer) conforme aponta um estudo prospectivo realizado com 138 mulheres que foram divididas em grupos e haviam sido submetidas à cirurgia de remoção de implantes de endometriose, outras doenças do sistema reprodutor feminino e outras que não apresentavam dor ou qualquer outra doença ginecológica (96, 24 e 18, respectivamente) (WESSELS et al, 2015).

No que diz respeito ao tratamento convencional da endometriose, os principais métodos utilizados são os contraceptivos orais a base de progesterona e, em situações de necessidade aumentada, a cirurgia de remoção dos focos endometrióticos é indicada (TANBO; FEDORCSAK, 2017).

Ainda sobre o tratamento da endometriose por meio de contraceptivos orais, é necessário levar em consideração os efeitos adversos desses medicamentos. Um estudo de coorte feito com mulheres de 15 a 49 anos durante 15 anos avaliou a ocorrência de casos com acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em mulheres que utilizavam algum tipo de contraceptivo hormonal, sendo apontado de forma sugestiva que a incidência desses eventos de complicações metabólicas foi maior em mulheres usuários dos contraceptivos (LIDEGAAR et al., 2012).

Em outro momento, uma meta-análise não identificou benefícios associados à melhora da dor pélvica relacionada à endometriose, o que sugere a subjetividade do tratamento em relação à percepção de dor em cada pessoa, portanto, não ficaram evidentes os benefícios dos contraceptivos orais na qualidade de vida relacionada ao controle da dor (BROWN et al., 2018).

Diferentemente do que aponta Guzick et al., em que foram encontradas significativas reduções da sensação de dor em um estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego com 47 mulheres durante 48 semanas avaliando a diferença na percepção de melhora da dor pélvica relacionada ao uso dos medicamentos leuprolida e anticoncepcionais orais, o que sugere não haver um consenso total entre diversos meios de pesquisa em relação a endometriose.

Complementarmente, a demora na obtenção do diagnóstico conclusivo de endometriose é um dos principais fatores que prejudica o tratamento precoce e a melhora da qualidade de vida dessas mulheres (PARASAR et al., 2017).

3.2 EFEITOS DA NUTRIÇÃO NA ENDOMETRIOSE

A forma como nos alimentamos influencia diretamente no surgimento, progressão e remissão das principais doenças crônicas não transmissíveis atualmente, principalmente as doenças relacionadas ao seu caráter inflamatório como é o caso da endometriose (HALPERN; SCHOR; KOPELMAN, 2015).

Em contrapartida, Helbig et al., (2021) em uma recente revisão sistemática da literatura afirma não encontrar correlação forte o suficiente para concluir que a nutrição, ou seja, a alimentação saudável tenha algum tipo de influência no surgimento e progressão da endometriose, mas os autores deixam claro que a

endometriose é uma doença multifatorial e que mais estudos, principalmente experimentais, são necessários para detectar os caminhos e nutrientes que afetam de forma negativa e positiva nessa doença.

Outro estudo de coorte prospectivo avaliou durante os anos de 1991 e 2013 por meio de questionário de frequência alimentar mulheres diagnosticadas com e sem endometriose profunda e sua relação com a dieta, apesar das limitações deste estudo os dados sugerem que mulheres com endometriose que tinham uma ingesta maior de frutas cítricas aparentavam uma menor incidência (22%) de desenvolver a doença, em contrapartida os resultados sugeriram que houve uma incidência maior de endometriose naquelas mulheres que consumiam mais crucíferos (13%) (HARRIS; EKE; CHAVARRO, 2018).

Para entender melhor o papel da nutrição no contexto da endometriose, pesquisadores do Instituto Nacional de Perinatologia “Isidor Espinosa de los Reyes”, recrutaram mulheres com e sem endometriose para participarem de um estudo que abordasse o perfil alimentar e a presença de estresse oxidativo, ingestão alimentar de vitaminas, minerais e enzimáticas (A, E, C, cobre, selênio, zinco, glutathione, sod, dentre outros). As mulheres com endometriose foram divididas em 2 grupos que foram instruídas a fazer uma dieta de quantidades padrão de vitaminas e minerais conforme indicação das DRI's (sigla em inglês, ingestão dietética de referência), e outro grupo com endometriose foi orientado a adquirir uma dieta com altas concentrações de antioxidantes. Em resumo, as mulheres com endometriose e que fizeram uma dieta com uma concentração mais elevada de antioxidantes (vitaminas A, C e E), aumentaram a circulação desses nutrientes no organismo e apresentaram uma melhora significativa dos marcadores de estresse oxidativo (malonaldeído e hidroperóxidos lipídicos) sugerindo, assim, a melhora no quadro inflamatório (CABRERA et al., 2009).

3.3 ESTRESSE OXIDATIVO NA ENDOMETRIOSE

A produção de espécies reativas de oxigênio acontece dentro de condições fisiológicas normais em que há oxidação, como por exemplo, produção de energia, via de sinalização celular, fatores de crescimento, proliferação, dentre outros. Sendo

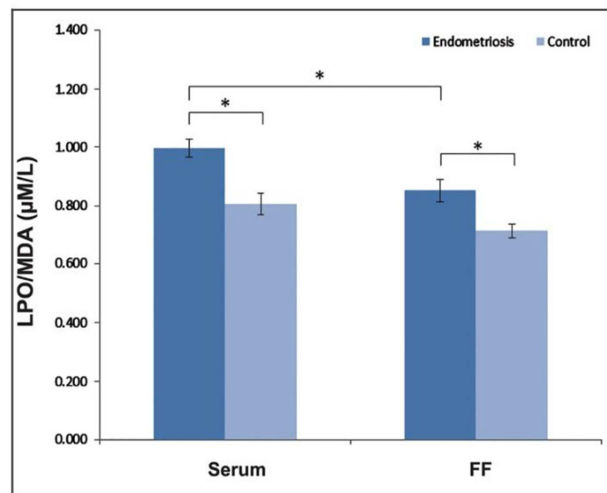
gerados a partir de elétrons desatrelados de átomos de oxigênio e também de nitrogênio (KALYANARAM, 2013).

O estresse oxidativo acontece em situações em que há uma desregulação entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a produção de antioxidantes capazes de manter a homeostase desse sistema dentro do organismo. Essas espécies são capazes de promover lesões em células e tecidos causando, assim, uma cascata de inflamação que pode se tornar sistêmica (NGÔ et al., 2009).

Dentro do contexto da endometriose, o estresse oxidativo tem desenvolvido um papel crucial no diagnóstico, evolução e tratamento da endometriose, ou seja, a partir da presença de um estresse oxidativo na região peritoneal em mulheres em idade reprodutiva e portadoras de dores pélvicas crônicas associadas a outros sintomas, é possível mensurar um diagnóstico mais apurado e um tratamento que vá além do convencional, que acontecem por meios de contraceptivos hormonais e intervenções cirúrgicas (MATÉ; BERNSTEIN; TOROK; 2018).

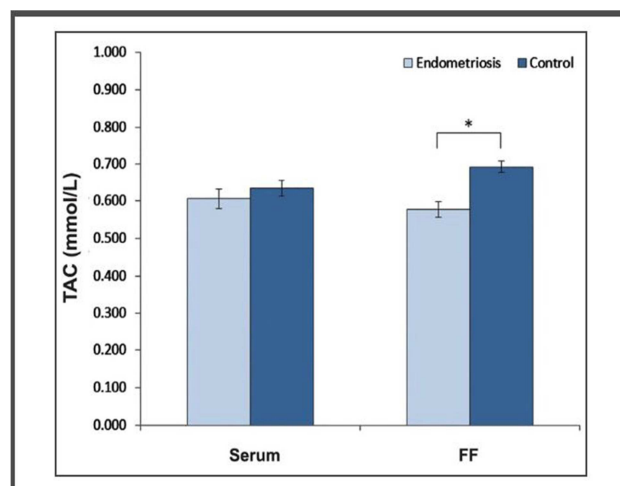
Um estudo transversal conduzido por Nasiri et al. (2016) feito com 63 mulheres após terem se submetido ao exame de laparoscopia e sendo, dessas 63 mulheres, 43 diagnosticadas com endometriose em que foram coletadas amostras sanguíneas e no fluido folicular dessas mulheres os níveis de TAC (capacidade antioxidante total), LPO (peróxido de lipídio) e MDA (malondialdeído) observou-se no fluido folicular uma concentração aumentada de peróxido de lipídio e uma diminuição significativa de TAC conforme apontados nas figuras 1 e 2 a seguir, sendo estes considerados marcadores significativos de estresse oxidativo:

Figura 2 - Marcador de estresse oxidativo



Fonte: Nasiri et al., 2016

Figura 3 – Capacidade antioxidante total



Fonte: Nasiri et al., 2016

Em outro estudo de caráter prospectivo (DE ANDRADE et al., 2010) 112 participantes foram selecionadas e divididas em grupo em que 48 apresentavam estar em algum estágio da endometriose e as demais, 64 mulheres (controle), apresentavam quadro de infertilidade não relacionado a endometriose. Neste estudo foram coletadas amostras sanguíneas de ambos os grupos, caso e controle, dos seguintes marcadores séricos: malondialdeído, glutathione, hidróperóxidos e vitamina E. Os achados sugerem a presença de estresse oxidativo, tendo em vista que ficou evidente no estudo que as mulheres com endometriose apresentaram uma

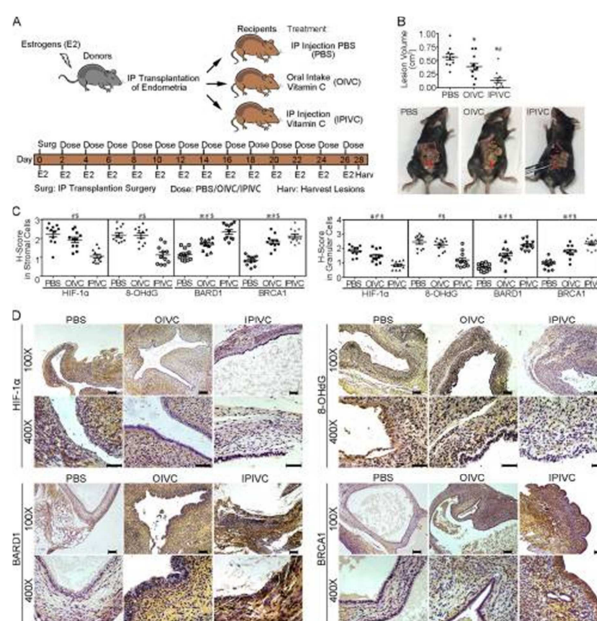
concentração sanguínea maior de hidróperóxidos e quantidades significativas menores de glutatona e vitamina E, sendo estes marcadores considerados relevantes para a expressão inflamatória do estresse oxidativo na endometriose.

3.4 ANTIOXIDANTES NA ENDOMETRIOSE

3.4.1 VITAMINA C

Em contrapartida aos danos causados pelo estresse oxidativo em mulheres portadoras de endometriose, a presença de antioxidantes tem se mostrado um mecanismo chave para o controle da dor presente nessa doença, e é isso o que aponta o estudo “in vivo” de Dai et al. (2019) feito em camundongos que foram tratados com vitamina C de forma intraperitoneal ou por via oral e receberam 200mg/kg de 17beta-estradiol para expressarem as características de tecido lesionado com endometriose e após 1 mês, esse tecido foi coletado e os achados afirmam que as lesões endometrióticas foram consideravelmente inferiores nos camundongos que recebam a administração de vitamina C de forma intraperitônio conforme demonstrado na figura 4 descrito como IPIVC (sigla em inglês).

Figura 4 – Experimento em camundongos



Fonte: Dai et al., 2019

3.4.2 VITAMINA D

A vitamina D em sua forma ativa (1,25-O₂D) tem um papel de grande importância no organismo humano, como por exemplo, sua atuação no metabolismo do cálcio, estrutura óssea, além de sua forte atuação no sistema imunológico (KRATZ; SILVA; TENFEN, 2018).

De forma prospectiva, Cho et al., conduziram um estudo com mulheres coreanas com e sem endometriose, em que essas mulheres foram divididas a fim de avaliar as concentrações séricas da vitamina D e sua influência no surgimento e progressão da endometriose. O estudo foi desenvolvido com o objetivo de entender a importância da presença da vitamina D na endometriose, tendo em vista que sua deficiência é uma “porta” aberta para o desenvolvimento de um sistema imunológico deficitário, o que agravaria ainda mais as complicações decorrentes da endometriose. Finalmente, o estudo apontou que mulheres com endometriose apresentaram concentrações menores da proteína de ligação da vitamina D (VDPB, sigla em inglês) que indicava haver a concentração sérica de vitamina D, por consequência também diminuída.

3.4.3 VITAMINA E

Um estudo feito com 242 mulheres portadoras e não portadoras de endometriose (mas que possuíam alguma outra condição ginecológica que indicasse necessidade cirúrgica) fez um experimento extraído do fluido peritoneal e do sangue 2 marcadores importantes para a observação de antioxidantes na endometriose: a alfamina que é uma proteína que indica os níveis de vitamina E disponíveis e a própria vitamina E. O estudo sugere que as concentrações de vitamina E foram significativamente maiores nos casos de endometriose de estágios 1 e 2 do que nos casos controles de mulheres que tinham outras condições ginecológicas que não a endometriose ou as que fosse saudáveis indicando, assim, que a vitamina E é um nutriente necessário para o tratamento da endometriose tendo em vista que o aglomerado de vitamina E no fluido peritoneal indica uma inflamação inicial que necessita de uma ação antioxidante desta vitamina (SEEBER et al., 2011).

Santanam et al., conduziram um estudo controlado em que 59 mulheres diagnosticadas com endometriose ou alguma outra condição ginecológica não endometriótica, mas que apresentavam também infertilidade e dor pélvica, foram divididas em 2 grupos para receberem 1200 UI de vitamina E e 1000mg de vitamina C diariamente pelo período de 2 meses, além das que receberam placebo. O estudo apontou que ao final do tratamento 43% das mulheres que recebiam os antioxidantes apresentou melhora nas dores pélvicas se comparadas ao placebo. Além disso, a dor na relação sexual, que é um dos sintomas da endometriose, também apresentou melhora (24%).

3.5 RESVERATROL

No contexto inflamatório da endometriose são ativados genes que promovem o desenvolvimento da doença a partir do momento que são “apresentados” às prostaglandinas responsáveis pela inflamação (PGE2), diante disso, uma meta análise de Dull et al., apontou que o resveratrol, que é um polifenol obtido a partir de alimentos de origem vegetal (uvas, frutas vermelhas, chocolate amargo, cacau, dentre outros), se mostrou eficaz na inibição das vias inflamatórias, diminuindo a atividade de citocinas pró-inflamatórias, diminuiu também a atividade das espécies reativas de oxigênio e o controle das prostaglandinas responsáveis pelo mecanismo da dor.

Kong et al., (2020) conduziram um estudo randomizado em que camundongos receberam a administração invasiva na região interna peritoneal de resveratrol (25mg/kg), o que foi observado é que os camundongos tratados com resveratrol apresentaram uma redução na expressão do gene MTA1 que está associado a proliferação de células no processo inflamatório da endometriose e cancerígeno.

3.6 CHLORELLA VULGARIS

Com o objetivo de avaliar o controle do estresse oxidativo, que tem influência direta na reprodução e no desenvolvimento ginecológicas crônicas, um estudo randomizado foi realizado com 35 animais (coelhos) que foram divididos em 5 grupos para dar prosseguimento ao experimento. Desses 5 grupos, o grupo controle não recebeu a suplementação de *Chlorella vulgaris*, e os demais 4 grupos

receberam a suplementação durante 120 dias (200mg, 300mg, 400mg e 500mg de biomassa, respectivamente). Os achados deste estudo sugerem que a produção de espécies reativas de oxigênio, que são capazes de promover lesões ao sistema reprodutor feminino, foi significativamente reduzida com a suplementação de *Chlorella vulgaris*, além de a capacidade antioxidante total ter sido aumentada. Revelando-se um agente protetor da ligação que há entre útero e ovário na reprodução feminina (SIKIRU et al., 2019).

3.7 CURCUMINA

A curcumina (diferuloilmetano) é um nutriente presente em uma das mais utilizadas ervas com efeitos terapêuticos para doenças de caráter inflamatório da atualidade. Ela está presente na cúrcuma (*Cúrcuma longa*) descoberta desde o século 19 por Vogel e Peletier, em que eles verificaram a curcumina como um potente agente contra vias inflamatórias e fatores angiogênicos para câncer (VALLE; LECARPENTIER, 2020).

Em um estudo feito em seres humanos, Chowdhury et. al, 6 mulheres foram separadas em 2 grupos definidos como contendo e não contendo tecido endometriótico após exame laparoscopia. Foram administradas concentrações variadas (15,10,20 e 40 ug/ml em 24, 48 e 72h) de curcumina a fim de avaliar a liberação e controle de citocinas e quimosinas pró-inflamatórias na endometriose. Os achados sugerem que a curcumina contribuiu de forma significativa para a apoptose de células endometrióticas, além disso, a curcumina apresentou uma ação importante na diminuição na liberação de citocinas inflamatórias, como por exemplo, interleucinas 6 e 8.

3.8 EXTRATO DE RAIZ DE KIWI

Induzidos por método cirúrgico, camundongos foram selecionados (12 ao todo, 6 controles e 6 tratados) para participar de um experimento que teve por objetivo analisar a eficiência do extrato da raiz do kiwi no sentido de controlar ou redimir os processos inflamatórios da endometriose. Esses animais receberam tecido endometrial a fim de simular as mesmas características na região intrauterina da endometriose, sendo observado, após semanas que o tecido inflamatório da

endometriose havia realmente se desenvolvido. Com a injeção de 600mg/kg/d desse extrato por 14 dias e o outro grupo tratado com uma solução salina comum pelo mesmo período, os pesquisadores observaram que houve uma redução de proteínas responsáveis pela inflamação na endometriose (COX 1 e 2), além da identificação de regulação de forma negativa de fatores de crescimento vasculares endoteliais e interleucinas (6, 8 e 1) (LIAO et. al, 2021).

3.9 AÇAÍ NA ENDOMETRIOSE

O popularmente conhecido açaí proveniente da região norte do Brasil, mais precisamente do Belém do Pará, tem se mostrado um potente agente anti-inflamatório e antioxidante na alimentação brasileira. Cientificamente conhecido de *Euterpe Oleácea*, o açaí foi utilizado em um estudo randomizado para mostrar sua possível eficácia no tratamento da endometriose. 20 ratas fêmeas foram selecionadas e receberam implantes de tecido endometriótico a fim de simular uma inflamação semelhante à encontrada na endometriose. Esses animais foram divididos em 2 grupos, sendo que um grupo recebeu a administração de 200mg/kg de peso de seu próprio corpo por meio de sonda o conteúdo do extrato de *Euterpe Olerace* e o outro grupo recebeu apenas uma concentração semelhante de soro fisiológico. O tratamento ocorreu pelo período de 1 mês, e ao final desse período os animais foram sacrificados e o tecido endometriótico foi extraído e analisado. Os achados sugerem que os animais que receberam o tratamento com açaí apresentaram significativamente uma redução de fatores inflamatórios na região de tecido endometrial (fator de crescimento endotelial, prostaglandinas, proteína Cox2, dentre outras), além do tecido endometrial no grupo tratado ter se apresentado menor após o experimento. (MACHADO et al., 2016).

3.10 COENZIMA Q10 NA ENDOMETRIOSE

No contexto da endometriose, a taxa de infertilidade se torna mais evidente pelo ambiente com características de estresse oxidativo e pela capacidade antioxidante total ser diminuída, o que não favorece a capacidade de sobrevivência de um óvulo fecundado. (SÁNCHEZ et al., 2017). Por isso, o método de fertilização in vitro tem sido utilizado para mulheres portadoras de endometriose possam ter a possibilidade

de gerar uma vida. Um estudo conduzido por Romero et al. (2017) feito com camundongos, buscou avaliar a capacidade da suplementação com Coenzima Q10 na fertilização in vitro a fim de verificar seu efeito na endometriose. Os animais doaram seus óvulos para o experimento e foram coletados fluidos foliculares de pacientes humanas com endometriose para o estudo, e dentro deste processo foram administradas 50mg de Coenzima Q10 no meio de fertilização in vitro. O que foi observado pelos pesquisadores é que a Coenzima Q10 agiu de forma antioxidante, ou seja, o ambiente de amadurecimento de óvulo de tornou mais propício e os danos oxidativos da endometriose foram amenizados.

3.11 ÁCIDO ALFA LIPOICO, BROMELINA E N-ACETIL CISTEÍNA NA ENDOMETRIOSE

Com o intuito de identificar os potenciais anti-inflamatórios do ácido alfa lipoico, N-acetil cisteína e da Bromelina no contexto da endometriose, pesquisadores implantaram em modelos camundongo in vivo e in vitro, tecido endometrial humano com lesões com o objetivo de simular a endometriose e descobrir a eficácia desses nutrientes na melhora do quadro inflamatório, tecido endometrial normal não tratado e estimulado com vias inflamatórias também foi avaliado para comparação no presente estudo. Os animais receberam via oral doses de ácido alfa lipoico, N-acetil cisteína e Bromelina em concentrações de 250mg, 125mg e 12,5mg por quilo de peso, respectivamente. Os achados sugerem que a combinação desses suplementos foi responsável pela diminuição de lesões endometrióticas nos animais tratados, além de um potencial de morte celular de vias inflamatórias ter se mostrado aumentado, demonstrando que há indícios promissores dessa combinação para a melhora do ambiente inflamatório do endométrio e melhora da qualidade de vida das mulheres portadoras. (AGOSTINIS et al., 2015).

3.12 ZINCO NA ENDOMETRIOSE

Em um artigo de revisão que uniu ensaios randomizado sobre o papel do Zinco nas doenças do sistema reprodutor feminino, Nasiadeck et al. (2020), encontraram informações interessantes sobre esse nutriente. Não somente na endometriose, mas a suplementação de Zinco se mostrou um aliado no combate aos sintomas,

processo inflamatório e melhora do perfil imunológico dessas mulheres. Neste estudo, os autores encontraram dados sugerindo que a suplementação de zinco foi capaz de contribuir para a diminuição de dores no período menstrual no contexto da endometriose, tendo em vista que ele auxiliou na diminuição de prostaglandinas responsáveis pela dor. Além disso, os autores encontraram indícios de que o zinco contribuiu de forma antioxidante no organismo da portadora de endometriose, o que sugere o controle do estresse oxidativo que é um dos principais mecanismos de surgimento da doença.

3.13 BRASSICAS NA ENDOMETRIOSE

Uma revisão conduzida por Ibanez et al., (2020) buscou esclarecer o papel das brassicas na endometriose. Alimentos como brócolis, couve-flor, repolho, couve, rabanete, dentre outros, são alimentos que possuem compostos bioativos como glicosinatos que tem se mostrado efetivos no combate a processos inflamatórios, como a endometriose, por exemplo. Os autores identificaram que esse grupo de alimentos possui a capacidade de otimizar a segunda fase de limpeza do organismo, além de inibir fatores tumorais e diminuir a cascata de inflamação dessa doença. Outro achado interessante foi de que os glicosinatos foram importantes para reduzir a atividade das proteínas de canal de água na bicamada lipídica (aquaporinas), o que sugere que quando essas proteínas estão em alta atividade como na endometriose, os processos inflamatórios estão mais ativos e com capacidade mais nociva do que em mulheres sem endometriose.

4 RESULTADOS

Quadro 1 – Síntese de artigos selecionados para os resultados

Títulos/Autores	Periódico/Ano de publicação/País de origem	Objetivos	Métodos	Resultados de interesse
<i>Oxidative stress in serum and follicular fluid of women with endometriosis.</i> Nasiri et al.	<i>Cell Journal</i> 2016 Irã	Avaliar os marcadores de estresse oxidativo	Estudo transversal com mulheres diagnosticadas em endometriose por laparoscopia submetidas à programa de fertilização in vitro	O estresse oxidativo induz a proliferação de células endometriais
Marcadores séricos de estresse oxidativo em mulheres inférteis com endometriose. De Andrade et al.	Revista Brasileira de Ginecologia e obstetrícia 2010 Brasil	Identificar os marcadores de estresse oxidativo na endometriose	Estudo prospectivo com coletas de amostras sanguíneas em mulheres com endometriose	Maior concentração de marcadores de estresse oxidativo e menor presença de glutatona e vitamina E
<i>Mir-210-3p protects endometriotic cells from oxidative stress induced cell cycle arrest by targeting bard1</i> Dai et al.	<i>Cell Death and Disease</i> 2019 China	Avaliar os efeitos dos antioxidantes em células de endometriose	Estudo randomizado <i>in vivo</i>	A vitamina C foi capaz de melhorar a expressão inflamatórias de tecidos endometriais

Títulos/Autores	Periódico/Ano de publicação/País de origem	Objetivos	Métodos	Resultados de interesse
<i>Analysis of vitamin D – binding protein (vdbp) gene polymorphisms in Korea women with and without endometriosis</i> Cho et al.	<i>Clin. Exp Reprod Med</i> Coréia do Sul 2019	Identificar se há diferenças de concentração sérica de vitamina D em mulheres com e sem endometriose	Estudo prospectivo em mulheres com e sem endometriose	Mulheres com endometriose apresentaram menores concentrações de vitamina D sérica.
<i>The vitamin E-binding protein afamin is altered significantly in the peritoneal fluid of women with endometriosis</i> Seeber et al.	<i>Fertil Steril</i> Áustria 2017	Avaliar as concentrações de vitamina E em mulheres com e sem endometriose	Estudo randomizado experimento extraído do fluido peritoneal e do sangue um marcador importante para a observação de antioxidantes na endometriose	O estudo sugere que as concentrações de vitamina E foram significativamente maiores nos casos de endometriose de estágios 1 e 2 do que nos casos controles de mulheres que tinham outras condições ginecológicas que não a endometriose ou as que fosse saudáveis indicando, assim, que a vitamina E é um nutriente necessário para o tratamento da endometriose tendo em vista que o aglomerado de vitamina E no fluido peritoneal indica uma inflamação inicial que necessita de uma ação antioxidante desta vitamina.
<i>Antioxidant supplementation reduces endometruis-pain in humans</i> Santanam et al.	<i>Transl Res</i> Estados Unidos 2013	Identificar se houve melhora na sensação de dor pélvica	Estudo randomizado	Após a suplementação com vitamina E e C houve uma percepção de melhora da dor pélvica pelas participantes.

Títulos/Autores	Periódico/Ano de publicação/País de origem	Objetivos	Métodos	Resultados de interesse
<i>Therapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via anti-inflammatory and anti-angiogenic pathways</i> Dull et al.	<i>Molecules</i> Romênia 2019	Identificar a função do resveratrol nas vias inflamatórias na endometriose	Revisão da literatura	O resveratrol se mostra eficaz no controle de vias inflamatórias e supressão das prostaglandinas responsáveis pela dor na endometriose.
<i>Mta1, a target of reveratrol, promotes epithelial-mesenchymal transition via zeb2</i> Kong et al	<i>Molecular Therapy</i> China 2020	Observar a ação do resveratrol na expressão gênica na endometriose.	Estudo randomizado	Os camundongos tratados com resveratrol apresentaram uma redução na impressão do gene MTA1 que está associado a proliferação de células no processo inflamatório da endometriose e cancerígeno.
<i>Chlorella vulgaris supplementation effects on performances, oxidative stress and antioxidant genes expression in liver and ovaries of New Zealand white rabbits</i> Sikiru et al.	<i>A Cell Press Journal</i> Índia 2019	Avaliar o controle do estresse oxidativo, que tem influência direta na reprodução e no desenvolvimento ginecológicas crônicas	Estudo randomizado	Os achados deste estudo sugerem que a produção de espécies reativas de oxigênio, que são capazes de promover lesões ao sistema reprodutor feminino, foi significativamente reduzida com a suplementação de <i>Chlorella Vulgaris</i>
<i>Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the nf-kb signaling pathway</i> Chowdhury et al.	<i>Journal of Cellular Physiology</i> Estados Unidos 2018	Avaliar a liberação e controle de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias na endometriose	Estudo randomizado	A curcumina contribuiu de forma significativa para a apoptose de células endometrióticas.

Títulos/Autores	Periódico/Ano de publicação/País de origem	Objetivos	Métodos	Resultados de interesse
<i>Kiwi root extract inhibits the development of endometriosis in mice by downregulating inflammatory factors</i> Liao et al.	<i>Evid Based Complement Alternat Med</i> China 2021	Analisar a eficiência do estrato da raiz do kiwi no sentido de controlar ou redimir os processos inflamatórios da endometriose	Estudo randomizado	Houve uma redução de proteínas responsáveis pela inflamação na endometriose (COX 1 e 2), além da identificação de regulação de fatores de crescimento vasculares endoteliais e interleucinas (6, 8 e 1)
<i>Euterpe oleracea extract (açai) is promising pharmacological therapeutic treatment for experimental endometriosis</i> Machado et al.	<i>PLos One</i> Brasil 2016	Mostrar sua possível eficácia no tratamento da endometriose	Estudo randomizado	Os animais que receberam o tratamento com açai apresentaram significativamente uma redução de fatores inflamatórios na região de tecido endometrial (fator de crescimento endotelial, prostaglandinas, proteína Cox2, dentre outras), além do tecido endometrial no grupo tratado ter se apresentado menor após o experimento
<i>Coenzyme Q10 improves the in vitro maturation of oocytes exposed to the intrafollicular of pacientes on fertility treatment</i> Romero et al.	<i>Jbra Assist Reprod</i> Peru 2020	Avaliar a capacidade da suplementação com Coenzima Q10 na fertilização in vitro a fim de verificar seu efeito na endometriose	Estudo randomizado	A Coenzima Q10 agiu de forma antioxidante, ou seja, o ambiente de amadurecimento de óvulo de tornou mais propício e os danos oxidativos da endometriose foram amenizados.

Títulos/Autores	Periódico/Ano de publicação/País de origem	Objetivos	Métodos	Resultados de interesse
<i>The combination of n-acetyl cysteine, alph-lipoic acid and bromelain show high anti-inflammatory properties in novel in vivo and in vitro models of endometriosis</i> Agostinis et al.	<i>Mediators of Inflammation</i> Itália 2015	Identificar os potenciais anti-inflamatórios do ácido alfa lipoico, N-acetil cisteína e da Bromelina no contexto da endometriose	Estudo randomizado	A combinação desses suplementos foi responsável pela diminuição de lesões endometrióticas nos animais tratados, além de um potencial de morte celular de vias inflamatórias ter se mostrado aumentado, demonstrando que há indícios promissores dessa combinação para a melhora do ambiente inflamatório do endométrio e melhora da qualidade de vida das mulheres portadoras
<i>The role of zinc in selected female reproductive system disorders</i> Nasiadeck et al.	<i>Nutrients</i> Polônia 2020	Identificar o papel do zinco na endometriose	Artigo de revisão	Os autores encontraram dados sugerindo que a suplementação de zinco foi capaz de contribuir para a diminuição de dores no período menstrual no contexto da endometriose, tendo em vista que ele auxiliou na diminuição de prostaglandinas responsáveis pela dor
<i>Brassica bioactives could ameliorate the chronic inflammatory condition of endometriosis</i> Ibanez et al.	<i>Int J Mol Sci</i> Espanha 2020	Esclarecer o papel das brassicas na endometriose	Estudo de revisão	Os glicosinalatos foram importantes para reduzir a atividade das proteínas de canal de água na bicamada lipídica (aquaporinas), o que sugere que quando essas proteínas estão em alta atividade, como na endometriose, os processos inflamatórios estão mais ativos e com capacidade mais nociva do que em mulheres sem endometriose.

5 DISCUSSÃO

Após a união das informações apresentadas neste trabalho, ficou claro que a nutrição possui um papel crucial no processo de regressão de doenças de caráter inflamatório como é o caso da endometriose.

Conforme aponta Thézénas e colaboradores (2020), o estresse oxidativo é um dos principais componentes que contribuem para o aumento, proliferação e persistência do processo inflamatório presente na endometriose, sendo a nutrição um forte aliado no combate a esse estado de estresse fisiológico.

Vários genes já identificados na literatura participam de forma direta e indireta no processo de desenvolvimento da endometriose e aspectos genéticos, conforme nos esclarecesse Holzer et al. (2020), não devem ser desprezados por ser a endometriose uma doença claramente de característica multifatorial, ou seja, não uma proposta única que possa ser utilizada como causa e efeito.

Segundo Maté e colaboradores (2018), os aspectos genéticos possuem uma expressão significativa no aparecimento da endometriose, mas que os efeitos do ambiente, estilo de vida que envolve a alimentação, atividade física e consumos de drogas lícitas e não lícitas, ainda é superior como uma possível causa de surgimento da doença.

Misser et al. (2021), deixam claro em uma revisão narrativa, que mulheres com endometriose possuem sua qualidade de vida afetada nos aspectos de trabalho, família, relacionamento sexual, na sua capacidade de realizar algumas tarefas pela presença da dor e, em muitos casos, há as questões psicológicas envolvendo a incapacidade dessas mulheres de não conseguirem conceber pela presença do processo inflamatório e pelo fato de que precisam utilizar contraceptivos orais para o manejo da dor, sendo necessários meios alternativos e mais naturais para manter os níveis inflamatórios dentro da normalidade.

Um estudo recente de entrevista qualitativa (KALRSSON et al., 2020) apontou que mulheres com endometriose relataram melhora dos sintomas, principalmente das dores pélvicas, após a iniciação de mudança de hábitos alimentares, ou seja, a percepção empírica da portadora de endometriose em sua qualidade de vida deve

ser levada em conta ao se iniciar uma intervenção alimentar como um possível tratamento para os sintomas da endometriose.

É evidente que a alimentação possui um papel importante em doenças em que haja um perfil inflamatório, e com a presença de um estresse oxidativo como um fator de progressão da doença, portanto, mesmo que intervenções farmacológicas ou cirúrgicas sejam necessárias, não é incentivado que se despreze a mudança de hábitos alimentares saudáveis para a prevenção ou impedimento da progressão do perfil inflamatório da endometriose (HALPERN et al., 2015).

Sabe-se que a alimentação possui um papel importante na expressão dos marcadores inflamatórios no organismo, sendo isso um fator que pode desencadear uma cascata de inflamação ou contribuir para sua remissão, a depender dos estímulos disponibilizados pela dieta (GERALDO; ALFENAS, 2008).

Chang et al. (2020), deixam claro que a utilização de estratégias naturais e em associação a medicina atual são ações que tem se mostrado eficazes na diminuição do processo inflamatório da endometriose, não devendo ser desprezados os itens como ervas, raízes e outros elementos da natureza para contribuir para o controle do processo de proliferação de citocinas que estão presentes na dor gerada pela doença.

Przondziona et al. (2017) aponta, em uma revisão da literatura, que há uma influência direta entre o estilo de alimentação rica em gorduras, carnes vermelhas e alimentos ultra processados e um risco aumento de endometriose.

Por se tratar de uma doença de caráter inflamatório e seu tratamento convencional não prevê uma completa remissão da doença, são necessários meios alternativos e complementares de controle dessa inflamação e o impedimento de sua progressão, sendo o controle do estresse oxidativo e por consequência, da inflamação, caminhos para se obter sucesso no tratamento (SCUTIERO, IANNONE, BERNARDI et al., 2017).

6 CONCLUSÃO

Conclusivamente, a endometriose precisa ser olhada sob a perspectiva da nutrição para que seu tratamento se torne mais eficaz e satisfatório para as mulheres que sofrem com essa doença. Neste trabalho foi possível identificar que existem nutrientes que são peças-chaves para o manejo do processo inflamatório da endometriose, obviamente, não podemos desprezar o tratamento convencional proposto pela ciência tradicional que consiste em métodos de supressão da secreção estrogênica por meio de contraceptivos orais, mas é necessário reconhecer que não há uma previsão clara e consistente de que haverá uma regressão do processo inflamatório apenas utilizando esses métodos. Associarmos a nutrição para controle dos processos inflamatórios da endometriose se tornou urgente e inegável. Sem dúvida, são necessários mais estudos, principalmente os de caráter randomizado que prevê um entendimento de padrão excelente nos resultados dos estudos, mas também se faz extremamente indispensável a percepção empírica quando se há relatos de mulheres portadoras de endometriose demonstrando que houve melhora da sua qualidade de vida, diminuição da dor e dos demais aspectos incapacitantes da endometriose em havendo mudança do padrão alimentar. Ou seja, dentro de um contexto clínico, sob supervisão profissional, em sendo constatado uma melhora dos sinais clínicos da endometriose pelo profissional de nutrição, pode-se afirmar como um passo vitorioso para a melhora das condições de qualidade de vida da portadora de endometriose.

7 REFERÊNCIAS

1. PODGAEC, Sergio et al. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 32/ Comissão Nacional Especializada em Endometriose).
2. NÁCUL, Andrea Prestes; SPRITZER; Poli Mara. Aspectos Atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Porto Alegre, v. 32, p. jun/2010. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/8CN65yYx6sNVhjTbNQMrB5K/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 04 de jul. de 2021.
3. Missmer, Stacey A et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. **Jornal internacional de medicina geral**, England, vol. 14 9-25. 7 de janeiro de 2021. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442286/>>. Acesso em: 05 de jul. de 2021.

4. BURNEY, Richard O; GIUDICE, Linda C. Patogênese e Fisiopatologia da Endometriose. **Fertilidade e esterilidade** vol. 98, ed. 3, US. 20 de julho de 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836682/>>. Acesso em: 05 de jul. de 2021.
5. TAYLOR, Robert N; KANE Maureen A; SIDELL, Neil. Patogênese da Endometriose: Papéis dos Retinóides e Vias Inflamatórias. **Seminars in Reproductive Medicine** vol 33, ed 4, pag. 246-256, New York. 1 de julho de 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745121/>>. Acesso em: 05 de jul. de 2021.
6. KIM, Young Sam et al. Novo Medicamento para Endometriose e Seu Efeito Terapêutico em um Modelo de Camundongo. **Biomedicinas** vol 8, ed 12, pag. 619, Korea. 16 de dezembro de 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766695/>>. Acesso em: 05 de jul. de 2021.
7. LIMA, Adman Câmara Soares et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília , v. 70, n. 3, p. 647-655, June 2017 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672017000300647&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 de maio de 2021.
8. GERALDO, Júnia M.; ALFENAS, Rita de C. G. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica: evidências atuais. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 951-967, ago. 2008 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000600006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em :20 de jul. 2021.
9. VITALE, S G et. al. O papel do estresse oxidativo e sistemas de transporte por membrana durante Endometriose: um novo olhar para um canto movimentado. **Oxid Med Cell Longev**. Pág. 14. 2018. Disponível em <<https://europepmc.org/article/med/29743986>>. Acesso em: 20 de jul. 2021.
10. IWABUCHI, Takuya et al. Estresse oxidativo e defesa antioxidante na endometriose e sua transformação maligna. **Oxid Med Cell Longev**. v.2015. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185594/>>. Acesso em: 20 de jul. 2021.
11. LU, Jiayn et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. **Reprod Biol Endocrinol**. 2018. v.16 p. 80. Beijing. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102891/>>. Acesso em: 20 de jul. 2021.
12. AGARWAL, Ashok et al. Papel do estresse oxidativo na reprodução feminina. **Reprod Biol Endocrinol**. Jul/2005. v.3. p.28. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1215514/>>. Acesso em: 20 de jul. 2021.

13. LASCO, Antonio et al. Melhoria da dismenorréia primária causada por uma única dose oral de vitamina D: resultados de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Arch Intern Med**. 2012; v. 172. p. 366–367. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1108739>>. Acesso em: 20 de jul. 2021.
14. HALPERN, Gabriela; SCHOR, Eduardo; KOPELMAN, Alexander. Nutritional aspects related to endometriosis. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 61, n. 6, p. 519-523, dez/2015. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302015000600519&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 de jul. 2021.
15. KARISSON, Jenny Vennberg et al. Experiências de saúde após mudanças dietéticas na endometriose: um estudo de entrevista qualitativa. **BMJ**. 2019; v.10 ed. 2. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044830/>>. Acesso em: 20 de jul. 2021.
16. SCUTIERO et al. Estresse Oxidativo e Endometriose: Uma Revisão Sistemática da Literatura. **Oxid Med Cell Longev**. 19 de setembro de 2017. USA. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625949/>>. Acesso em 05 de jul. 2021.
17. MARÍ-ALEXANDRE et al. Interação entre MicroRNA's estresse oxidativo em doenças ovarianas com foco no câncer de ovário e endometriose. **Int J Mol Sci**. 25 de outubro de 2019. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862266/>>. Acesso em 29 de jul. 2021.
18. AGARWAL, Ashok et al. Os efeitos do estresse oxidativo na reprodução feminina: uma revisão. **Reprod Biol Endocrinol**. V 10 n 49. 29 de junho de 2012. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3527168/>>. Acesso em 29 de jul. de 2021.
19. PARASAR, P.; OZCAN, P.; TERRY, KL. **Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management**. **Curr Obstet Gynecol Rep**. 2017 Mar;6(1):34-41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1. Epub 2017 Jan 27. PMID: 29276652; PMCID: PMC5737931. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276652/>>. Acesso em 16 de set de 2021.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da endometriose**. Brasília. DF, 2016
21. TANBO, Tom; FEDORSCAK, Peter. **Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options**, ed. 6. Scandinavica. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 20 November 2016, p. 659-667, v. 6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998009/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.

- 22.ROLLA, Edgardo. **Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment**, ed. 8, Buenos Aires. F1000Research, 23 April 2019, p. 529, v. 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480968/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
- 23.WESSELS, Jocelyn et al. **Assesing brain-derived neutrophic factor as a novel clinical marker of endometrioses**, volume 108, pág. 119-128, ed 5. Canada.
- 24.NGO, Charlotte et al. **Reactive oxygen species controls endometriosis progression**. The American Journal of Pathology, v 175 pag. 225-234. Julho de 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2708809/>>. Acesso em: 21 set de 2021
- 25.KALYANARAMAN, Balaraman. **Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mecanisms**. Redox Biology. 8 de Fevereiro de 2013. p.244-257 ed 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757692/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
26. NASIRI, Nahid et al. **Oxidative stress in serum and follicular fluid of women with endometriosis**. Cell Journal. 26 de Setembro de 2016. p.582-587 v 18 ed 4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086336/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
- 27.LINDEGAAR, Ojvind et al. **Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception**. Yhe New England Journal of Medicine. 14 de junho de 2012. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1111840#article_citing_articles>. Acesso em: 21 de set de 2021.
- 28.GUZICK, David et al. **Randomized trial leuprolide versus continuos oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain**. Fertil Steril. V 95 ed. 5 p 1568-1573. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271794/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
- 29.DAI, Yongdong et al. **Mir-210-3p protects endometriosis cells from oxidative stresse-induced cell cycle arrest by targeting bardd1**. Cell Death Dis. ed. 2 v 10 p 144. 13 de fevereiro de 2013. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760709/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
- 30.HALPERN, Gabriela. SCHOR, Eduardo. KOPELMAN, Alexander. **Aspectos nutricionais relacionados a endometrioses**. Rev. Assoc. Med. Bras. ed 61 v 6. Novembro- Dezembro de 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/FCFF8JMH7YqL9RN6w38xPp/?lang=en>>. Acesso em: 21 de setembro de 2021.
- 31.HELBIG, Martina et al. **Does nutrition effect endometriosis?** Thieme Journal. ed 81 v 2 p. 191-199. 8 de Fevereiro de 2021. Disponível em:

- <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574623/>>. Acesso: 21 de setembro de 2021.
32. HARRIS, HR, et al. **Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis.** Hum Reprod. ed 33 v. 4 p. 715-727. 1 de fevereiro de 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018917/>>. Acesso em: 21 de setembro de 2021.
 33. SEEBER, Beata et al. **The vitamin E-binding protein afamin is altered significantly in the peritoneal fluid of women with endometriosis.** Fertil Steril. ed. 94 v. 7 p. 2923-6. 17 de junho de 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858448/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
 34. SANTANAM, Nalini et al. **Antioxidant supplementation reduces endometruisus-pain in humans.** Transl Res. Março de 2013. ed 131 v. 13 p. 189-95. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728166/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
 35. CHO, Min-Chul et al. **Analysis of vitamin D – binding protein (vdbp) gene polymorphisms in Korea women with and without endometriosis.** Clin. Exp Reprod Med. 13 de agosto de 2019. ed 46 v 3 p. 132-139. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405270/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
 36. CABRERA, Jennifer-Mier et al. **Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after application of a rich antioxidant diet.** Reproductive Biology And Endocrinology. 28 de maio de 2009. ed 54 v 7. Disponível em: <<https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-7-54#citeas>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
 37. DULL, Ana-Maria et al. **Terapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via anti-inflammatory and anti-angiogenic pathways.** Molecules. 13. de fevereiro de 2019. ed 24 v 4 p. 667. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781885/>>. Acesso em: 21 de setembro de 2021.
 38. SIKIRU, AB et al. **Chlorella vulgaris supplementation effects on performances, oxidative stress and antioxidant genes expression in liver and ovaries of New Zealand white rabbits.** A Cell Press Journal. ed 5 v. 9. 14 de setembro de 2019. Disponível em: <[https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(19\)36130-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844019361304%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(19)36130-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844019361304%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 21 de setembro de 2021.
 39. VALLÉ, Alexandre. LECARPENTIER, Yves. **Curcumin and endometriosis.** Int J Mol Sci. ed 21 v 7. P 2440. 31 de março de 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244563/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
 40. LIAO et al. **Kiwi root extract inhibits the development of endometriosis in mice by downregulating inflammatory factors.** Evid Based Complement

Alternat Med. 26 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574880/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.

41. MACHADO et al. **Euterpe oleracea extract (açai) is promising pharmacological therapeutic treatment for experimental endometriosis.** PLoS One. 16 de novembro de 2016. ed 11 v. 11. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27851787/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
42. SANCHES et al. **An improved ivm method for cumulus-oocyte complexes from small follicles in polycystic ovary syndrome patients enhances competence and embryo yield.** Human Reproduction. ed 10 v. 32 p. 2056-2068. 30 de agosto de 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/32/10/2056/4097719>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
43. ROMERO et al. **Coenzyme Q10 improves the in vitro maturation of oocytes exposed to the intrafollicular of pacientes on fertility treatment.** Jbra Assist Reprod ed 3 v24 p. 283-288. Julho-setembro de 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365535/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
44. AGOSTINIS, C et al. **The combination of n-acetyl cysteine, alpha-lipoic acid and bromelain show high anti-inflammatory properties in novel in vivo and in vitro models of endometriosis.** Mediators of Inflammation. 16 de abril de 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415658/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
45. NASIADEK et al. **The role of zinc in selected female reproductive system disorders.** Nutrients. ed 8 v. 12 p. 2464. 16 de agosto de 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468694/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
46. IBANES, Paula Garcia et al. **Brassica bioactives could ameliorate the chronic inflammatory condition of endometriosis.** Int J Mol Sci. Ed. 24 v 21. 10 de dezembro de 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763502/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
47. THÉZENAS et al. **Amine oxidase 3 is a novel pro-inflammatory marker of oxidative stress in peritoneal endometriosis lesions.** Sci Reprod. ed 1 v 10 p1495. 30 de janeiro de 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001775/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
48. HOLZER et al. **Grn, notch3, fn1 and pink1 expression in eutopic endometrium – potencial biomarker in the detection of endometriosis – a pilot study.** J Assit Reprod Genet ed 37 v 11 p 2723-2732. 7 de outubro de 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029756/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.

49. **MISSER et al. Impacto of endometriosis on life-course potential: a narrative review** ed 14 p 9-25. 7 de janeiro de 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442286/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
50. **CHANG et al. The potential effect of fucoidan on inhibiting epithelial to mesenchymal transition, proliferation, and increase in apoptosis for endometriosis treatment: in vivo and in vitro study.** Biomedicines ed 11 v 8 p 528. 22 de novembro de 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33266505/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
51. **PRZONDZIONO et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis.** Ginekologia Polska nº 2 v 88 p 96-102. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326519/>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
52. **DE ANDRADE et al. Marcadores séricos de estresse oxidativo em mulheres inférteis com endometriose.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia ed 6 v 32. Junho de 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/M4VcQn4VpyRf9xnhP9pyvQR/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
53. **KONG et al. Mta1, a target of reveratrol, promotes epithelial-mesenchymal transition via zeb2.** Molecular Therapy v 19 p. 295-306, China 11 de dezembro de 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050120301984>>. Acesso em: 21 de set de 2021.
54. **CHOWDHURY et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the nf-kb.** Journal of Cellular Physiology v. 234 ed. 5 p. 6298-6312. Atlanta. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.27360>>. Acesso em: 21 de set de 2021.