



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

ELIANE RODRIGUES DE NEGREIROS

**EFEITOS DO CONSUMO DE COMPOSTOS BIOATIVOS DE ALIMENTOS EM
MULHERES COM ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

RIO DE JANEIRO

2024

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

ELIANE RODRIGUES DE NEGREIROS

**EFEITOS DO CONSUMO DE COMPOSTOS BIOATIVOS DE ALIMENTOS EM
MULHERES COM ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Karina dos Santos
Coorientadora: Dra. Clarissa Demézio

RIO DE JANEIRO

2024

ELIANE RODRIGUES DE NEGREIROS

**EFEITOS DO CONSUMO DE COMPOSTOS BIOATIVOS DE ALIMENTOS EM
MULHERES COM ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Nutrição.

Data da aprovação: 21/06/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Karina dos Santos – Orientadora e Presidente da Banca
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Prof^ª. Dra. Fabricia Junqueira das Neves
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

Dra. Nathália César Nunes
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma doença crônica inflamatória que se caracteriza pela presença de tecido análogo ao endométrio fora do útero. A fisiopatologia da endometriose ainda é pouco compreendida e o mecanismo mais aceito que explica o desenvolvimento das lesões endometriais é a menstruação retrógrada. Os principais tratamentos são a remoção das lesões e a redução dos níveis de estrogênio para controle da dor e inflamação. Porém, são tratamentos que possuem alta taxa de recorrência e diversos efeitos adversos. Devido às limitações e efeitos adversos das terapias existentes, são necessárias novas estratégias complementares no tratamento da endometriose. A aplicação a longo prazo de compostos bioativos de alimentos (CBAs), tem sido amplamente estudados por seus potenciais benefícios preventivos e terapêuticos. **Objetivo:** Mapear as evidências disponíveis na literatura que investigam os efeitos do consumo de CBAs no tratamento de mulheres com endometriose. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura com consulta às bases de dados, PubMed/MEDLINE e Lilacs/BVS, utilizando os descritores bioactive compounds; curcumin; resveratrol; quercetin; phytochemicals; polyphenols e endometriosis, conectados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos estudos experimentais, observacionais e ensaios clínicos, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, nos últimos dez anos (2014 a 2024). **Resultados:** No processo de busca às bases de dados foram identificados 221 artigos, sendo incluídos 19 artigos no estudo. Os resultados demonstraram que os compostos bioativos dos alimentos podem exercer benefícios no tratamento complementar em mulheres com endometriose, podendo aliviar sintomas de dor quando combinados com os contraceptivos orais, além de serem capazes de atuarem em vários alvos moleculares presente na endometriose principalmente na inflamação característica dessa doença, bem como nos processos de proliferação celular, estresse oxidativo, apoptose e angiogênese. **Conclusão:** Mais estudos são necessários para confirmar os resultados encontrados, principalmente ensaios clínicos que investiguem as quantidades necessárias e seguras de CBAs para modulação dos processos biológicos característicos da endometriose para que seu uso no manejo da endometriose seja mais eficiente.

PALAVRAS-CHAVE: Compostos bioativos; Curcumina; Resveratrol; Quercetina; Fitoquímicos; Polifenóis; Endometriose.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic inflammatory disease characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. The pathophysiology of endometriosis is still poorly understood and the most accepted mechanism that explains the development of endometrial lesions is retrograde menstruation. The main treatments are the removal of lesions and the reduction of estrogen levels to control pain and inflammation. However, these treatments have a high recurrence rate and several adverse effects. Due to the limitations and adverse effects of existing therapies, new complementary strategies are needed in the treatment of endometriosis. The long-term application of bioactive food compounds (CBAs) has been widely studied for their potential preventive and therapeutic benefits. **Objective:** To map the evidence available in the literature investigating the effects of CBA consumption in the treatment of women with endometriosis. **Methodology:** This is a literature review with consultation of the databases, PubMed/MEDLINE and Lilacs/BVS, using the descriptors bioactive compounds; curcumin; resveratrol; quercetin; phytochemicals; polyphenols and endometriosis, connected by the Boolean operators AND and OR. Experimental, observational and clinical trials published in English, Spanish or Portuguese in the last ten years (2014 to 2024) were included. **Results:** In the database search process, 221 articles were identified, of which 19 articles were included in the study. The results demonstrated that bioactive compounds in foods can provide benefits in the complementary treatment of women with endometriosis, and can alleviate pain symptoms when combined with oral contraceptives, in addition to being able to act on several molecular targets present in endometriosis, mainly in the inflammation characteristic of this disease, as well as in the processes of cell proliferation, oxidative stress, apoptosis and angiogenesis. **Conclusion:** Further studies are needed to confirm the results found, especially clinical trials that investigate the necessary and safe amounts of CBAs to modulate the biological processes characteristic of endometriosis so that their use in the management of endometriosis is more efficient.

KEYWORDS: Bioactive compounds; Curcumin; Resveratrol; Quercetin; Phytochemicals; Polyphenols; Endometriosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1	Fisiopatologia da Endometriose	9
2.2	Processos fisiológicos envolvidos na endometriose	11
2.3	Impactos da endometriose na qualidade de vida da mulher	12
2.4	Endometriose e alimentação	13
2.5	Compostos bioativos de alimentos	15
3	JUSTIFICATIVA	17
4	OBJETIVOS	18
4.1	Geral	18
4.2	Específicos	18
5	METODOLOGIA	19
6	RESULTADOS	20
6.1	Curcumina	29
6.1.1	Estudos experimentais.....	30
6.1.2	Estudos com mulheres.....	31
6.2	Resveratrol	32
6.2.1	Estudos experimentais.....	32
6.2.2	Estudos com mulheres	34
6.3	Quercetina	35
6.3.1	Estudos experimentais.....	36
6.3.2	Estudos com mulheres.....	36
6.4	Catequinas	36
6.4.1	Estudos experimentais.....	36
6.4.2	Estudos com mulheres.....	38

7	DISCUSSÃO	39
8	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença crônica inflamatória que se caracteriza pela presença de tecido análogo ao endométrio fora do útero. O crescimento endometrial fora da cavidade uterina é dependente de estrogênio e os fragmentos do tecido estão presentes principalmente nos ovários, mas podem atingir outros órgãos como intestinos e bexiga. Os principais sintomas da endometriose são dor pélvica, dor genital durante a relação sexual, ardência, dor ou desconforto ao urinar e sintomas gastrointestinais. Além disso, a endometriose também possui efeitos adversos na qualidade de vida, afetando o bem-estar físico e psicológico das mulheres acometidas, além de ser uma das causas mais comuns de infertilidade em mulheres em idade reprodutiva (HIPÓLITO-REIS *et al.*, 2022).

A endometriose é prevalente entre várias populações, indicando que possivelmente o estilo de vida e a exposição a certos fatores ambientais, além da herança genética, são fatores etiológicos importantes para seu desenvolvimento. Aproximadamente 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva são afetadas (CAI *et al.*, 2021). Estudos propõem que aproximadamente 30% a 50% das mulheres com endometriose apresentam dificuldade para engravidar ou infertilidade, e que 20% a 50% das mulheres com infertilidade sofrem com endometriose (BINA *et al.*, 2019).

A fisiopatologia da endometriose ainda é pouco compreendida e o mecanismo mais aceito que explica o desenvolvimento das lesões endometriais é a menstruação retrógrada, pautada na ocorrência de episódios de refluxo menstrual por meio das tubas uterinas durante as contrações do miométrio com consequente disseminação intraperitoneal de células endometriais funcionais que, em resposta a estímulos hormonais, gera uma complexa reação inflamatória capaz de alterar mecanismos fisiológicos ligados à capacidade reprodutiva e gerar infertilidade como uma das manifestações comuns da doença (BORGHESE *et al.*, 2017).

Os principais tratamentos da endometriose são a remoção das lesões e a redução dos níveis de estrogênio para controle da dor e inflamação. Porém, são tratamentos que possuem alta taxa de recorrência e diversos efeitos adversos, além do alto custo (MADANES *et al.*, 2022). Devido às limitações e efeitos adversos das terapias existentes, se faz necessária a investigação de estratégias complementares ao tratamento da endometriose, e, nesse contexto, os compostos bioativos de alimentos (CBAs) têm sido cada vez mais estudados (JIANG *et al.*, 2023).

Os alimentos são fatores essenciais associados à saúde e à doença (ARABLOU *et al.*, 2019). Os alimentos de origem vegetal são fontes de compostos naturais bioativos que podem

ser usados como estratégias na terapia complementar da endometriose (VALLÉE; LECARPENTIER, 2020).

Há milhares de compostos bioativos presentes nos alimentos, como a curcumina, resveratrol e a quercetina que podem fornecer possibilidades de proteção ao organismo contra o desenvolvimento de doenças (PIMENTEL; ELIAS; PHILIPPI, 2019). A aplicação a longo prazo de compostos naturais presentes nos alimentos tem sido amplamente estudada por seus potenciais benefícios preventivos e terapêuticos, no que se incluem potenciais efeitos benéficos em mulheres com endometriose (CAI *et al.*, 2021).

Frente ao exposto e considerando que as opções terapêuticas possuem limitações, o objetivo desta revisão é mapear as evidências disponíveis na literatura que investigam os efeitos do consumo de CBAs no tratamento de mulheres com endometriose.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da Endometriose

A endometriose é uma doença comum em mulheres em idade reprodutiva e sua patogênese ainda é pouco explicada. A teoria mais aceita para o surgimento da endometriose é a da menstruação retrógrada de Sampson (1927), que indica um transporte retrógrado do sangue da menstruação e das células endometriais através das trompas de Falópio para a cavidade do peritônio, onde o tecido ectópico pode aderir e se multiplicar (HIPÓLITO-REIS *et al.*, 2022).

A endometriose pode ser classificada em quatro estágios patológicos (I - mínimo, II - leve, III - moderado e IV - grave), conforme a profundidade, localização dos implantes e a presença e localização de aderências (PIECUCH *et al.*, 2022). A pelve é o local mais frequente das alterações presentes em mulheres com endometriose, mas existem casos em que as células do endométrio podem ser encontradas em órgãos como o sistema gastrointestinal, pulmão e cérebro (RUSZAŁA *et al.*, 2022).

Alguns fatores imunológicos e fatores endócrinos podem favorecer a implantação das células endometriais em locais incomuns fora do útero e a inabilidade de eliminação dessas células endometriais em locais anormais. Conforme a localização dos focos da endometriose na pelve, ela pode ser classificada em três tipos: peritoneal, ovariana e retovaginal. No primeiro estágio de implantação a endometriose pode apresentar lesões vermelhas equivalentes ao endométrio ectópico. Essas lesões vermelhas, com o passar do tempo, se transformam em lesões escuras que são resultantes de uma reação inflamatória (DULL *et al.*, 2019).

A endometriose apresenta sintomas como dispareunia, dor pélvica crônica e dismenorreia. São sintomas considerados graves, sendo que a gravidade desses sintomas aumenta conforme a idade das pacientes. A dor pélvica é o sintoma mais frequente da endometriose e não está correlacionada com o grau de endometriose nem com a intensidade da infiltração tecidual. A dor abdominal, menstruação dolorosa, dor ao defecar, dor lombar, dor na região da bexiga e dor intestinal, sangramento na região do ânus são outros sintomas típicos da endometriose (DULL *et al.*, 2019).

O diagnóstico da endometriose não pode ser feito simplesmente pelo exame físico e o histórico da paciente, o que o torna frequentemente negligenciado, podendo levar vários anos para as pacientes serem diagnosticadas e tratadas. Para pesquisar o endurecimento doloroso da

vagina e a dor na mobilização uterina, o exame vaginal pode ser usado. O exame de ultrassonografia transvaginal é um exame que possui maior sensibilidade e especificidade na identificação de endometriomas ovarianos, enquanto para pesquisa de endometriose profundamente infiltrada o exame de ultrassonografia pélvica é mais rigoroso e menos sensível. A ressonância magnética tem alta precisão diagnóstica, principalmente no diagnóstico de endometriose profunda dos ligamentos uterinos-sacrais, endometriose colorretal e vaginal. A laparoscopia é o procedimento cirúrgico considerado o padrão-ouro para diagnóstico definitivo da endometriose (CORTE *et al.*, 2020).

O diagnóstico tardio é um grande problema para as mulheres com endometriose, isso acontece por conta dos sintomas atípicos e dos diversos sintomas de dor e falta de métodos ou testes geralmente aceitos para detectar endometriose, fazendo com que as mulheres procurem ajuda em diversas especialidades antes de procurar um ginecologista e serem finalmente diagnosticadas e tratadas (RUSZAŁA *et al.*, 2022).

O tratamento da endometriose inclui terapia hormonal, agentes analgésicos e/ou remoção cirúrgica dos tecidos de endométrio extrauterinos. São tratamentos visando suprimir a dor e reverter lesões em mulheres acometidas pela doença, porém não são tratamentos completamente terapêuticos. Os tratamentos consistem no bloqueio da secreção do estrogênio pelos ovários e para alívio dos sintomas a curto prazo são usados contraceptivos orais, progestágenos ou danazol e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH-a), entre outros (ILHAN; DERELI; AKKOL, 2019).

Os tratamentos a curto prazo possuem alguns efeitos colaterais que devem ser analisados. Em algumas mulheres, o uso de contraceptivos orais de forma contínua pode aumentar o risco de tromboembolismo. Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, comumente diminuem mais os níveis de estrogênios quando comparado ao danazol, porém acarreta em efeitos negativos mais potentes como insônia, diminuição da libido, secura vaginal e ondas de calor. Além disso, níveis limitados de estrogênio podem ocasionar osteoporose grave. Já as pacientes em tratamento com progesterona estão mais propensas a terem mais inchaço, acne, manchas na pele e retenção de líquidos (ILHAN; DERELI; AKKOL, 2019).

Os tratamentos mais difundidos atualmente são a cirurgia, a terapia de supressão da função ovariana ou a associação de ambas. Caso não haja melhora dos sintomas em três meses ou houver a suspeita de endometriose profunda infiltrativa, comumente usa-se GnRH-a por três meses e após segue-se a manutenção com anticoncepcionais orais. Por fim, se ocorrer

recidiva da dor, exame de imagem sugestivo de endometrioma maior que 3 cm ou suspeita de aderências, a cirurgia deve ser indicada (NÁCUL; SPRITZER, 2010).

O tratamento considerado de primeira linha para dor em mulheres com endometriose são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), os quais apresentam menos efeitos colaterais. Já o tratamento cirúrgico consiste em ablação laparoscópica, restauração da anatomia pélvica e histerectomia. Os tratamentos médicos normalmente não resolvem todos os sintomas e possuem efeitos adversos a longo prazo. Além disso, comumente ocorre reincidência da doença após o término do tratamento (ILHAN; DERELI; AKKOL, 2019).

2.2 Processos fisiológicos envolvidos na endometriose

As lesões presentes em mulheres com endometriose têm sua formação e sobrevivência dependente de processos fisiológicos que incluem a proliferação, apoptose, inflamação e angiogênese, os quais se encontram desregulados nessa condição. Nas lesões endometrióticas em desenvolvimento recente, a proliferação celular é aumentada se comparada ao endométrio eutópico. Somado a isso, o tecido endometrial de mulheres com endometriose é mais resistente à apoptose, o que promove um desequilíbrio entre proliferação e morte celular, favorecendo o crescimento descontrolado dos tecidos (MERESMAN; GÖTTE; LASCHKE, 2020).

A endometriose é uma doença dependente de estrogênio, o qual é considerado fator determinante do crescimento endometrial, sendo responsável por promover, sobreviver, migrar, aderir e multiplicar o estroma endometrial e células epiteliais (PIECUCH *et al.*, 2022). O ambiente inflamatório dessa doença leva ao aumento da produção de estrogênio e consequentemente ao aumento da produção de prostaglandinas por meio da ativação do fator de transcrição NF- κ B e da ciclooxigenase-2 (COX-2). A COX-2 e a PGE2 apresentam influência significativa na promoção da migração e invasão de células endometriais. A inibição da COX-2 diminui a invasão de células epiteliais e estromais na endometriose (BALAN *et al.*, 2021).

A inflamação tem papel fundamental no avanço da endometriose, os diferentes marcadores inflamatórios levam a regulação positiva de metaloproteinases, prostaglandinas, citocinas e quimiocinas. Em líquido peritoneal da endometriose foi observado o aumento de interleucinas (IL-10, IL-6, IL-8), COX2 (ciclooxigenase-2), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α). O fator de transcrição NF- κ B, é um dos principais marcadores de inflamação nas células endometrióticas e pode regular os processos de proliferação, apoptose e inflamação. A expressão do NF- κ B é regulada de forma

negativa no endométrio normal, já nos vários estágios da endometriose sua expressão se apresenta aumentada (ALEXANDRE VALLÉE; YVES LECARPENTIER, 2020).

O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e antioxidantes levam ao estresse oxidativo. Em contrapartida, a produção de ROS aumenta o NF- κ B nos macrófagos e como consequência, o crescimento celular, angiogênese e inflamação nas células endometriais (ALEXANDRE VALLÉE; YVES LECARPENTIER, 2020). Em indivíduos saudáveis ocorre um equilíbrio entre ROS e antioxidantes, porém quando esse equilíbrio se direciona para um excesso de produção de ROS, há aumento do estresse oxidativo e instalação de processo inflamatório, devido à regulação positiva de vários fatores pró-inflamatórios (BALAN *et al.*, 2021).

O processo de angiogênese é caracterizado pelo crescimento de novos capilares por meio da multiplicação e migração de células endoteliais preexistentes. A angiogênese é um processo que envolve várias etapas como a ruptura dos vasos sanguíneos, degradação da membrana basal, matriz extracelular circundante (ECM), migração de células endoteliais e formação de novos vasos sanguíneos. Além disso, a angiogênese envolve várias vias, e as alterações das funções dos fatores de crescimento exercem papel fundamental nesse processo (ALEXANDRE VALLÉE; YVES LECARPENTIER, 2020). A angiogênese tem um grande impacto na progressão da endometriose, e o fator de crescimento endotelial (VEGF) é um fator angiogênico que promove o processo de angiogênese em condições fisiológicas e patológicas (PIECUCH *et al.*, 2022).

A apoptose é o processo de morte celular programada, que ajuda a manter a homeostase intracelular, eliminando células disfuncionais do endométrio durante o período do ciclo menstrual (JIANG *et al.*, 2023). O processo da apoptose induz modificações celulares, como a picnose, fragmentação nuclear, formação de bolhas na membrana plasmática e encolhimento celular. Esse processo é finalizado com a produção de pequenos fragmentos celulares, chamados de corpos apoptóticos. Por fim, os corpos apoptóticos são removidos por fagocitose, sem aumentar a resposta pró-inflamatória. Contudo, em mulheres com endometriose, as células endometriais possuem a capacidade de evitar a apoptose quando estão localizadas em áreas ectópicas (BALAN *et al.*, 2021).

2.3 Impactos da endometriose na qualidade de vida da mulher

A endometriose pode comprometer não só a saúde da mulher como também impactar sua qualidade de vida em diferentes aspectos. Um dos principais sintomas das mulheres com

endometriose responsável pelo impacto negativo na qualidade de vida é a dor, a qual pode afetar a qualidade do sono, aumentar os níveis de estresse, desencadear o desenvolvimento de doenças psicológicas como depressão e ansiedade, prejudicar as relações íntimas com o parceiro, além de afetar as relações sociais e as relações de trabalho (CORTE *et al.*, 2020).

A sexualidade e a saúde reprodutiva das mulheres com endometriose também são afetadas. A dor durante a relação sexual é algo comum, e cerca de dois terços das mulheres com endometriose têm disfunção sexual. A dor durante o ato sexual acontece devido à presença de cistos e focos de endometriose na vagina e colo uterino. A infiltração dos tecidos leva a alterações anatômicas, imobilizando o órgão reprodutor feminino, ocasionando dor durante a relação sexual, reduzindo a qualidade de vida sexual e o relacionamento com o parceiro. A saúde reprodutiva também é afetada e está relacionada com distúrbios na função do ovário, do óvulo e do fluido folicular, causando prejuízo à concepção e à implantação do óvulo fecundado (RUSZAŁA *et al.*, 2022).

As relações sociais também são impactadas em mulheres acometidas com endometriose, devido à falta de compreensão e apoio dos que estão à sua volta. Além disso, muitas mulheres sentem vergonha e não compartilham sua condição de saúde com amigos e familiares, podendo causar sentimento de isolamento e solidão, gerando sofrimento emocional e impactando a saúde mental das mulheres com endometriose (CORTE *et al.*, 2020).

São identificados quadros de mudanças de humor, irritação, sentimentos de angústia, depressão, ansiedade e baixa autoestima (MISSMER *et al.*, 2021). Estudos mostram que a dor pélvica pode explicar a depressão e a ansiedade em mulheres com endometriose e que ambas podem aumentar a percepção da dor. Vários aspectos da qualidade de vida podem ser afetados pela depressão, como a qualidade do sono, trabalho, relacionamentos. A redução do tempo de sono pode dificultar as mulheres de realizar suas atividades diárias e exacerbar a dor pélvica, afetando de forma negativa a qualidade de vida das mulheres (CORTE *et al.*, 2020).

2.4 Endometriose e alimentação

A importância da alimentação e seus impactos na prevenção e tratamento de diversas doenças já têm sido amplamente destacados pela literatura. Os polifenóis, que são CBAs encontrados em fontes alimentares como ervas, frutas, vegetais e especiarias, vêm gerando cada vez mais interesse dos pesquisadores, pois vários desses polifenóis possuem ações anti-inflamatórias e o consumo de alimentos ricos em polifenóis pode reduzir a ocorrência de doenças inflamatórias crônicas (DULL *et al.*, 2019).

Como a endometriose é uma doença dependente de estrogênio, as células endometriais vão ter seu crescimento restrito com falta deste hormônio. Uma alimentação rica em substâncias que diminuem os níveis de estrogênio pode ser usada no tratamento da endometriose, amenizando os seus sintomas e auxiliando nas várias alterações físicas e metabólicas da doença (ILHAN; DERELI; AKKOL, 2019). Os fitoestrógenos presentes nos vegetais, grãos, feijão, frutas, couve, oleaginosas, repolho e chás, são substâncias naturais que apresentam semelhanças estruturais e funcionais com o estrogênio, podendo funcionar como fatores estrogênicos leves. As dietas veganas e vegetarianas caracterizadas pelo alto consumo de vegetais e frutas podem diminuir os níveis de estrogênios no endométrio de mulheres com endometriose (PIECUCH et al., 2022).

Uma alimentação equilibrada pode contribuir para diminuição da dor, inflamação, cólicas, inchaço, níveis de estrogênio, além de estimular o sistema imunológico e melhorar a saúde em geral (ILHAN; DERELI; AKKOL, 2019). A adoção de uma dieta mediterrânea rica em vegetais, frutas e leguminosas pode beneficiar mulheres com endometriose, reduzindo os sintomas dessa patologia (PIECUCH et al., 2022). Essa dieta pode ser benéfica para mulheres com endometriose devido aos seus efeitos antioxidantes e antiinflamatórios (CLOWER et al., 2022). Já a adoção de uma dieta livre de glúten pode aliviar sintomas de dor por meio do bloqueio da imunomodulação mediada pelo glúten e a resposta inflamatória, podendo, com isso, reduzir os sintomas de dor em mulheres com endometriose (PIECUCH et al., 2022).

A adição de nutrientes com atividades antiestrogênicas e anti-inflamatórias na dieta, como antioxidantes, vêm sendo relacionada à diminuição da dor em mulheres com endometriose (KRABBENBORG *et al.*, 2021). Mulheres que adotam uma alimentação com alto potencial inflamatório são mais propensas a desenvolver endometriose quando comparadas com mulheres que adotam uma dieta menos inflamatória (HABIB *et al.*, 2022). Uma dieta ocidental rica em gorduras e calorias não é indicada para mulheres com endometriose, pois pode favorecer a inflamação. O consumo de carne vermelha também está relacionado a um maior risco de desenvolvimento da endometriose, já a diminuição do seu consumo pode reduzir sintomas de dor. Estudos demonstraram que o consumo de carne vermelha aumenta o estradiol, podendo contribuir para a proliferação e inflamação características da endometriose (PIECUCH et al., 2022).

Os antioxidantes presentes em uma dieta com aporte adequado de alimentos de origem vegetal equilibram o estresse oxidativo e podem suprimir os sintomas de dor em mulheres com endometriose (NAP; ROOS, 2022). A alimentação vem sendo uma estratégia adicional

direcionada às mulheres com endometriose para controlar a doença e melhorar a qualidade de vida (GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

2.5 Compostos bioativos de alimentos

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os CBAs, também chamados de substâncias bioativas, são “nutrientes ou não nutrientes consumidos normalmente como componentes de um alimento, que possuem ação metabólica ou fisiológica específica no organismo humano”. De maneira geral, os compostos bioativos são metabólitos secundários produzidos em pequenas quantidades, especialmente pelo sistema de defesa dos vegetais (FIGUEIREDO; CARVALHO, *s.d.*; PIMENTEL; ELIAS; PHILIPPI, 2019).

Os CBAs, também chamados de fitoquímicos, estão presentes principalmente em frutas e hortaliças e podem desempenhar vários benefícios à saúde humana (COZZOLINO, 2020). Os CBAs são classificados de acordo com sua estrutura molecular. Podem ser de origem vegetal (carotenóides, fitoesteróis, terpenos, compostos fenólicos), animal (ácido graxo da família ômega-3, ácidos graxos conjugados) ou de microrganismos. Os compostos fenólicos, que são compostos bioativos de origem vegetal, são um grupo amplo com mais 8.000 compostos já identificados em plantas encontradas na natureza (PIMENTEL; ELIAS; PHILIPPI, 2019).

Os compostos fenólicos são responsáveis pela pigmentação e por algumas características organolépticas dos alimentos, além de exercer função de fotoproteção e defesa contra microrganismos e insetos. São encontrados em frutas, hortaliças, grãos, cereais, chás, cacau, vinho, raízes, sementes, bebidas e flores (COZZOLINO, 2020).

Os CBAs, quando presentes em uma dieta rica em frutas e hortaliças em quantidades significativas, podem ser responsáveis pelos efeitos benéficos à saúde, podendo desempenhar influência na redução do risco do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, doenças cardiovasculares, cânceres, doenças neurodegenerativa, distúrbios metabólicos e enfermidades inflamatórias (COZZOLINO, 2020).

Os CBAs vêm sendo amplamente estudados no que diz respeito aos seus benefícios na prevenção e tratamento de doenças crônicas, especialmente as de base inflamatória, como a endometriose. As plantas são fontes de CBAs que apresentam efeitos benéficos relacionados à endometriose, ao interagir com alvos moleculares, atuando pela proliferação celular, apoptose, adesão celular, invasão, inflamação, estresse oxidativo e angiogênese. Possuem atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antiproliferativas, antiangiogênicas,

imunomoduladoras e moduladoras de estrogênio e são capazes de afetar vias envolvidas nos mecanismos patogênicos da endometriose, podendo ser usados como estratégia complementar no seu tratamento (GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

3 JUSTIFICATIVA

A endometriose é uma doença crônica inflamatória que apresenta diversos sintomas, os quais afetam a qualidade de vida, o bem-estar físico, psicológico e as funções reprodutivas das mulheres. O tratamento convencional, que inclui reposição hormonal, remoção cirúrgica, e uso de agentes analgésicos estão associados a vários efeitos adversos, além disso, são tratamentos usados para reverter as lesões e suprimir a dor, não sendo tratamentos totalmente terapêuticos para todos os casos.

A nutrição tem grande influência na saúde da mulher, podendo ser uma aliada para amenizar os sintomas da endometriose, além de contribuir para a melhora da saúde geral e qualidade de vida. Uma alimentação saudável é capaz de proporcionar um aporte de energia e nutrientes necessários para manter o organismo funcionando de forma adequada, podendo, além disso, ofertar compostos bioativos, os quais podem potencializar os efeitos positivos à saúde, principalmente de mulheres com endometriose.

Sabendo que a endometriose é uma doença inflamatória que apresenta inúmeros sintomas que afetam a qualidade de vida e as funções reprodutivas das mulheres, e que os compostos bioativos podem ter efeito sobre os sintomas característicos da doença, mostra-se importante conhecer o potencial dos compostos bioativos e os seus possíveis efeitos benéficos para minimizar os sintomas da endometriose, podendo a inclusão de alimentos ricos nestes componentes ser de grande valia para o tratamento da doença.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Mapear as evidências disponíveis na literatura que investigam os efeitos do consumo de CBAs no tratamento de mulheres com endometriose.

4.2 Específicos

- a) Revisar os CBAs atuais e emergentes com efeitos benéficos sobre os sintomas da endometriose;
- b) Sintetizar conhecimentos atuais dos efeitos dos CBAs em mulheres com endometriose;
- c) Apresentar os alimentos fontes com efeitos benéficos sobre os sintomas da endometriose.

5 METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão narrativa da literatura. Foi realizado um levantamento mediante consulta às bases de dados PubMed/MEDLINE e Lilacs/BVS, utilizando os descritores *bioactive compounds*; *curcumin*; *resveratrol*; *quercetin*; *phytochemicals*; *polyphenols* e *endometriosis*, conectados pelos operadores booleanos AND e OR, da seguinte forma: (“Bioactive compounds” OR curcumin OR resveratrol OR quercetin OR phytochemicals OR polyphenols) AND endometriosis. Foram incluídos estudos experimentais, observacionais, ensaios clínicos e revisões, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, nos últimos dez anos (2014 a 2024), em acesso aberto. Os critérios de exclusão foram os artigos duplicados, artigos com compostos diferentes do interesse e artigos que não apresentaram efeitos sobre os sintomas da endometriose.

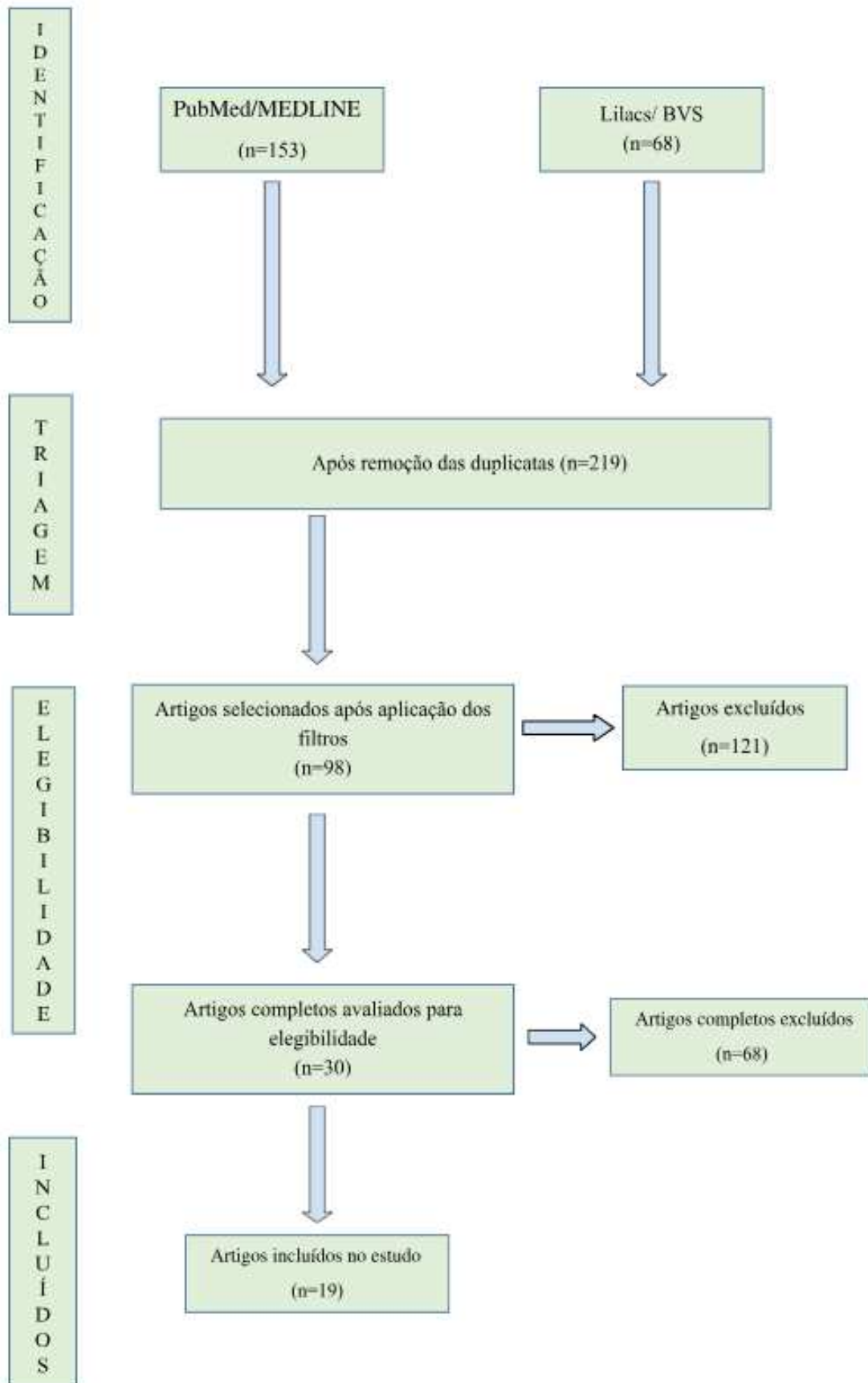
Para a seleção dos artigos, primeiramente foi feita uma pré-seleção através dos títulos, seguida da leitura dos seus respectivos resumos. Após leitura de títulos e dos resumos, foram selecionados os artigos que abordavam o tema compostos bioativos e endometriose. Em seguida os artigos foram lidos na íntegra de forma criteriosa, e foram selecionados um total de 19 artigos, os quais foram organizados em uma planilha para compilação contendo os dados: autor, ano de publicação, objetivo do estudo, principais resultados e conclusão. Após a leitura minuciosa dos artigos e identificação dos principais CBAs que apresentaram efeito sobre os sintomas da endometriose, os alimentos citados com tais compostos em seu conteúdo foram identificados e reportados para um quadro.

6 RESULTADOS

No processo de busca às bases de dados foram identificados 221 artigos, mas dois deles duplicados foram excluídos. No entanto, após a análise do ano de publicação, do idioma e se o acesso ao texto completo estava de forma gratuita foram selecionados 98 artigos para a análise. Após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos artigos que não atendiam ao tema proposto, ficando um total de 30 artigos, os quais foram lidos na íntegra de forma criteriosa, sendo excluídos artigos com compostos diferentes do interesse e artigos que não apresentaram efeitos sobre os sintomas da endometriose (**Figura 1**). Por fim, foram selecionados 19 artigos incluídos no presente estudo (**Quadro 1**). Nesses artigos selecionados foi possível mapear os principais compostos bioativos que demonstraram efeitos benéficos no tratamento de mulheres com endometriose, como o resveratrol, a curcumina, a quercetina e as catequinas (**Quadro 2**), além dos alimentos em que estes compostos estão presentes (**Quadro 3**). Para uma melhor especificação de doses e números de mulheres tratadas com cada composto apresentado no quadro 2, foi feita uma consulta aos artigos originais citados nos artigos de revisão incluídos na pesquisa.

Os CBAs presentes nas plantas são capazes de interagir com alvos moleculares de várias vias fisiológicas e patológicas da endometriose como a angiogênese, a inflamação, atividade estrogênica, mecanismos de invasão e fixação, proliferação celular e apoptose, adesão celular, estresse oxidativo. Dessa forma, os CBAs podem auxiliar nas estratégias terapêuticas do tratamento da endometriose (AGATA GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

Figura 1: Fluxograma de obtenção dos estudos.



Quadro 1: Síntese dos artigos selecionados para a pesquisa.

Autores/Ano/ tipo de estudo	Objetivos	Resultados	Conclusão
Revisão (DATU <i>et al.</i> , 2021).	Sintetizar conhecimentos atuais dos efeitos das catequinas nos distúrbios reprodutivos femininos.	O chá-verde ou seu derivado, EGCG é benéfico na endometriose principalmente mediante mecanismos antiangiogênicos, antifibróticos, antiproliferativos e pró-apoptóticos.	As informações são ineficazes para traduzir ótimas descobertas dos benefícios do chá-verde em modelos animais de endometriose. São necessários mais estudos de intervenção clínica para fornecer evidências claras dos seus benefícios nos distúrbios reprodutivos femininos, incluindo a endometriose.
Revisão (AGATA GOLĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021)	Fornecer uma visão ampla dos polifenóis e suas propriedades como estratégia de tratamento natural da endometriose.	Os compostos bioativos presentes nas plantas apresentam atividades antiproliferativas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antiangiogênicas, pró-apoptóticas, imunomoduladoras e moduladoras de estrogênio, podendo afetar diferentes vias envolvidas na etiopatogenia da endometriose e fornecer novas estratégias para o tratamento da endometriose.	As terapias naturais para endometriose não servem como uma estratégia terapêutica exclusiva e não exercem efeito curativo potente, mas podem minimizar os sintomas relacionados à endometriose, principalmente se combinados com os métodos de tratamentos convencionais.
Revisão (MERESMAN; GÖTTE; LASCHKE, 2020)	Oferecer uma visão abrangente de agentes derivados de plantas e estratégias de tratamento natural para terapia da endometriose.	Foi demonstrado que vários compostos bioativos derivados de plantas exercem efeitos benéficos em células ou lesões endometrióticas.	Os agentes naturais presentes nas plantas são promissores para o desenvolvimento de novas estratégias no tratamento da endometriose.
Estudo experimental (ROYA KOLAHDOUZ- MOHAMMADI <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar os efeitos do tratamento com resveratrol na expressão de (MCP-1), interleucina-6 (IL-6), IL-8 , células T normais expressas e secretadas (RANTES) em células estromais endometriais de pacientes com endometriose em comparação com controles não endometrióticos.	O tratamento com resveratrol reduziu a expressão de MCP-1, IL-6, IL-8 e RANTES em células estromais endometriais ectópicas de mulheres com endometriose (EESCs).	Se faz necessário mais ensaios <i>in vivo</i> e randomizados controlados para alcançar resultados mais conclusivos sobre a eficácia do resveratrol no tratamento da endometriose.

Revisão (PINAR YALÇIN BAHAT et al., 2022)	Avaliar a eficácia do uso de suplementos no tratamento da endometriose, através da seleção dos suplementos mais utilizados e estudados.	Os resultados de estudos <i>in vitro</i> , em animais e em humanos, demonstraram que o uso de suplementos pode ser seguro e usado como tratamento complementar para a endometriose.	Curcumina, resveratrol e ECGC foram benéficos em estudos com animais devido aos seus efeitos antiangiogênicos. Curcumina previne a patogênese da endometriose ou a sua recorrência em estudos com animais. Porém, os estudos apresentam limitações além de não se ter um consenso em relação à dosagem e diretrizes de recomendação.
Revisão (ALEXANDRE VALLÉE; YVES LECARPENTIER, 2020)	Revisar a ação potencial da curcumina na endometriose e sua atuação na inflamação, estresse oxidativo, invasão e adesão, apoptose e angiogênese.	A curcumina pode regular os processos de proliferação, apoptose e inflamação, pode eliminar os radicais livres, reduzir células de adesão e ativar a apoptose.	O uso da curcumina pode ser benéfico em vários processos envolvidos na endometriose. Porém, o número limitado de estudos direcionado nas diferentes interações da curcumina na endometriose limita o seu uso como estratégia terapêutica, sendo necessários ensaios clínicos para investigar melhor e ressaltar o papel da curcumina na endometriose.
Revisão (CLOWER et al., 2022)	Avaliar os mecanismos bioquímicos que levam ao estresse oxidativo e sua interferência na fisiopatologia da endometriose, assim como os potenciais tratamentos que visam esses processos como alvos.	A dor presente na endometriose foi relacionada à inflamação e a mecanismos envolvendo macrófagos, citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas indutoras de dor.	A suplementação combinada de N-acetilcisteína, curcumina, melatonina e vitamina C e E apresentou resultados promissores para o tratamento da endometriose, mas mais pesquisas são necessárias para seu uso.
Revisão (DATU et al., 2021)	Fornecer uma visão geral dos potenciais benefícios da curcumina no tratamento das doenças reprodutivas femininas.	Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> relataram os efeitos positivos da curcumina no alívio da endometriose por meio de mecanismos anti-inflamatórios, antiproliferativos, antiangiogênicos e pró-apoptóticos.	Os ensaios clínicos na endometriose ainda são escassos, sendo necessários mais estudos para reconhecer a segurança e eficácia da curcumina antes do seu uso como terapia complementar.

Revisão (PIEUCH <i>et al.</i> , 2022)	Discutir de forma detalhada as recomendações nutricionais para mulheres com endometriose.	Dieta rica em alimentos contendo antioxidantes, PUFA, vitaminas D, C e E e evitar alimentos processados, carne vermelha e gordura animal podem ser benéficos para mulheres com endometriose. Uso de dietas alternativas (restrição de FODMAP, sem glúten e mediterrânea) pode ser uma boa opção.	A adoção de padrões alimentares específicos não foi estudada de forma suficiente, necessitando de mais pesquisas sobre os efeitos das intervenções nutricionais na endometriose.
Revisão (DULL <i>et al.</i> , 2019)	Sintetizar pesquisas que apoiam o efeito do resveratrol na endometriose.	O resveratrol possui efeito anti-inflamatório por meio da inibição de prostaglandinas, além de exibir atividades indutoras de apoptose.	O resveratrol pode contribuir para a prevenção e tratamento da endometriose.
Revisão (CHEN <i>et al.</i> , 2019)	Avaliar a eficácia e segurança pré-clínica do tratamento não hormonal com resveratrol para endometriose.	O resveratrol apresentou significativa eficiência na dor pélvica e subinfertilidade presente na endometriose. O EGCG pode ser eficaz na inibição da expressão de VEGF e, com isso, na angiogênese em modelo animal. Em células endometriais humanas o resveratrol e o EGCG podem causar a apoptose.	Os ensaios clínicos com maior parte dos agentes não hormonais são insuficientes para concluir estes agentes como terapia de reposição da endometriose.
Revisão (CAI <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar os efeitos dos fitoestrógenos na patogênese da endometriose e seu potencial nas aplicações preventivas e terapêuticas.	Em modelos animais, o uso de resveratrol parece diminuir os implantes endometrióticos e a angiogênese. Em culturas de células endometriais eutópicas isoladas de mulheres, o resveratrol e o EGCG reduziram a proliferação e aumentaram a apoptose celular. Em humanos houve redução dos índices de dor após o tratamento da terapia combinada com o resveratrol, além de inibir a expressão da aromatase e da COX-2 em mulheres.	Experiências <i>in vitro</i> e estudos em animais apontam o potencial do resveratrol para uso terapêutico. Estudos em humanos demonstraram que o resveratrol pode ser benéfico no tratamento da endometriose. Os fitoestrógenos são capazes de regular expressão gênica e modificar os processos patológicos como a inflamação, proliferação, invasão, angiogênese e síntese local de estrogênio no endométrio.

<p>Revisão (BALAN <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Evidenciar a atividade farmacêutica de fitoquímicos e plantas medicinais contra a endometriose e fornecer informações para seu tratamento alternativo.</p>	<p>Foram identificados plantas medicinais e fitoquímicos, dentre eles a curcumina, EGCG e a quercetina que demonstraram seus efeitos benéficos contra a endometriose. As atividades biológicas das plantas e fitoquímicos consistem em efeitos antiangiogênicos, anti-inflamatórios e redução do estresse oxidativo. Quercetina diminuiu os níveis de estrogênio em animais, induziu efeitos antiproliferativos em células endometrióticas em estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>. O resveratrol exerce efeitos anti-inflamatórios regulando de forma negativa as citocinas pró-inflamatórias e da inibição de COX-2 e prostaglandinas. O EGCG apresenta efeitos antiangiogênicos, pró-apoptóticos e antiproliferativos em experimentos feitos em animais.</p>	<p>As ervas medicinais e seus compostos bioativos apresentam propriedades antiangiogênicas, antioxidantes, sedativas e analgésicas e os efeitos encontrados incentivam seu uso no manejo conservador da endometriose.</p>
<p>Revisão (TASSINARI <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Fornecer uma visão ampla sobre a atividade antiinflamatória dos polifenóis no tratamento da endometriose.</p>	<p>Os polifenóis apresentam importantes propriedades anti-endometrióticas, especialmente fitoestrógenos potentes que modulam paralelamente a atividade do estrogênio e exercem atividade anti-inflamatória. O resveratrol inibe a síntese de prostaglandinas, regulou de forma negativa a síntese de COX e inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias.</p>	<p>Os polifenóis podem representar novos agentes terapêuticos para o tratamento da endometriose, não apresentam efeitos negativos na fertilidade e nos órgãos reprodutivos e são mais convenientes que o uso do tratamento convencional, sendo mais interessante para o tratamento a longo prazo.</p>
<p>Revisão (JIANG <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Revisar possíveis eficácias terapêuticas e mecanismos moleculares do resveratrol em estudos <i>in vitro</i>, experimentais e clínicos.</p>	<p>Os mecanismos potenciais do resveratrol compreendem os efeitos antiproliferativos, pró-apoptóticos, antiangiogênicos, anti-oxidativos, anti-invasivos e anti-adésivos. Em modelos animais o resveratrol induziu a apoptose. Estudo clínico exploratório com mulheres com endometriose grau III-IV, revelou que o resveratrol reduziu a expressão de TNF-α e VEGF, diminuindo a angiogênese e a inflamação.</p>	<p>A maioria dos estudos investigou a eficácia do resveratrol na endometriose por meio de ensaios <i>in vitro</i> e/ou modelos experimentais em animais. Com isso, se faz necessário a realização de mais ensaios clínicos para estimar de forma ampla a viabilidade da aplicação clínica do resveratrol na endometriose.</p>

<p>Revisão</p> <p>(MERT ILHAN; FATMA TUĞÇE GÜRAĞAÇ DERELI; ESRA KÜPELI AKKOL, 2019)</p>	<p>Descrever o perfil de atividade farmacológica das plantas medicinais e seus princípios ativos</p>	<p>O resveratrol apresenta efeitos anti-inflamatórios ao inibir TNF-α, IL-6, IL-8, VEGF e MCP-1 e a produção de espécies reativas de oxigênio, além de inibir a ação do NF-κB que tem papel essencial na proliferação celular, apoptose. O resveratrol possui propriedades antioxidantes, potencializando os efeitos dos contraceptivos orais, aliviando a dismenorreia ao inibir a expressão da aromatase e da COX-2. A curcumina reduziu a secreção de IL-6, IL-8 MCP-1 e inibiu a ativação do fator de transcrição NF-κB em células estromais endometrióticas humanas. O EGCG aumenta a apoptose e inibe a função dos microvasos nas lesões, diminuindo o tamanho e o peso das lesões e inibindo o crescimento da endometriose experimental.</p>	<p>O tratamento com plantas medicinais apresentou um papel relevante na endometriose, bem como vários constituintes isolados de plantas como o EGCG, curcumina e resveratrol, ambos têm sido considerados uma nova abordagem para o tratamento da endometriose e a manutenção de uma vida saudável.</p>
<p>Estudo experimental</p> <p>(YAVUZ <i>et al.</i>, 2014)</p>	<p>Investigar eficiência terapêutica do resveratrol no tratamento da endometriose experimental em animais.</p>	<p>Animais tratados com resveratrol apresentaram tamanho dos implantes endometriais menores. O tratamento com resveratrol aumentou a expressão de enzimas antioxidantes.</p>	<p>O resveratrol apresentou efeitos potenciais e melhoradores em implantes endometrióticos, possivelmente devido às suas poderosas propriedades antioxidantes.</p>
<p>Revisão</p> <p>(WŁODARCZYK <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Descrever o papel do consumo de EGCG na prevenção do desenvolvimento de distúrbios reprodutivos benignos, bem como condições ginecológicas malignas.</p>	<p>Em animais, o EGCG inibe o crescimento de lesões endometriais, a proliferação celular e aumenta a atividade apoptótica, além de inibir o desenvolvimento da endometriose através de efeitos antiangiogênicos.</p>	<p>O EGCG possui amplos efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenos. É necessário serem feitas mais pesquisas para avaliar os efeitos dessa terapia na saúde das mulheres, bem como para compreender os mecanismos moleculares.</p>

Estudo experimental (CHOWDHURY <i>et al.</i> , 2018)	Examinar os efeitos da curcumina como medicamento anti-inflamatório.	O tratamento de EESC e NESC com curcumina reduziu de forma dose-dependente a secreção de quimiocinas e citocinas ao longo do tempo, além de diminuir a fosforilação das vias de sinalização IKK α / β , NF- κ B sob condições experimentais.	A curcumina apresenta potencial terapêutico para anular a ativação de quimiocinas e citocinas e vias de sinalização como a IKK α / β , reduzindo a inflamação associada à endometriose.
---	--	--	--

Abreviaturas: COX-2, Ciclooxygenase-2; PGE2, prostaglandina E2; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos-1; IL-6, interleucina-6; IL-8 interleucina-8; RANTES, células T normais expressas e secretada; EESCs, células estromais endometriais ectópicas de mulheres com endometriose; EESC, células estromais endometriais ectópicas; EGCG, epigallocatequina-galato; FODMAP, oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis; PUFAs, ácidos graxos poliinsaturados; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; NF- κ B, fator de transcrição nuclear; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; (IKK α / β), inibidor da subunidade α / β da quinase do fator nuclear κ -B.

Quadro 2: Compostos bioativos com efeitos benéficos sobre os sintomas da endometriose em mulheres.

Composto	Tipo de estudo	Resultados	Amostra	Dose	Referências
Resveratrol	Ensaio clínico	↓ Dor	12 mulheres	30 mg de resveratrol por 2 meses	(MAIA <i>et al.</i> , 2012)
	Estudo observacional	↓ Inflamação ↓ Angiogênese	34 pacientes com infertilidade endometriótica	400 mg de resveratrol duas vezes ao dia durante 12-14 semanas	(MAHS HAD KODAR AHMIAN <i>et al.</i> , 2019)
	Estudo observacional	↓ Expressão da aromatase ↓ COX-2	26 mulheres	30 mg de resveratrol com contraceptivos orais diariamente	(MAIA <i>et al.</i> , 2012)
Curcumina e quercetina	Estudo observacional	↓ Prostaglandina E2 (PGE2) ↓ Sintomas da endometriose	30 mulheres	Açafrão titulado (20 mg), ômega 3/6, quercetina (200 mg), partênio, nicotinamida e 5-metiltetrahydrofolato, 2 doses por dia, a cada 12h por um período de 3 meses	(SIGNORILE; VICECONTE; BALDI, 2018)
Quercetina, extrato seco de Curcuma longa	Estudos in vitro e in vivo	↓ Dor	33 mulheres	200 mg de quercetina, 210 mg de extrato seco de cúrcuma longa e 150 mg de acetilcisteína por dois meses	(FADIN <i>et al.</i> , 2020)

Abreviaturas: ↑, aumento; ↓, diminuição; COX-2, Ciclooxygenase-2; PGE2, prostaglandina E2.

Quadro 3: Fontes alimentares de compostos bioativos.

Composto	Fontes alimentares
Resveratrol	Uva, vinho, amendoim, nozes, frutas vermelhas e feijão.
Curcumina	Cúrcuma e açafrão.
Quercetina	Cebola, couve-flor, alface, casca de maçã, pimenta malagueta, frutas vermelhas, brócolis, uvas vermelhas e alcaparras.
Catequinas	Chá verde, chá branco e chá preto.

6.1 Curcumina

A curcumina é um composto polifenólico presente na cúrcuma, um rizoma da *Cúrcuma longa* (Zingiberaceae), que tem sido apontada com várias atividades biológicas, como efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antibacterianas e anticancerígenas (BINA et al., 2019). A curcumina é o polifenol mais ativo presente no açafrão, sendo um forte agente anti-inflamatório bastante estudado na prevenção e tratamento de diferentes tipos de câncer (HIPÓLITO REIS *et al.*, 2022).

A curcumina foi descoberta por Vogel e Pelletier em 1815, de cor amarela, com componentes hidrofóbicos e é comumente utilizada em países asiáticos devido suas diversas propriedades, e apresenta grande potencial anti-inflamatório e várias propriedades benéficas como anticâncer e anti envelhecimento (ALEXANDRE VALLÉE; YVES LECARPENTIER, 2020). Por meio de diversas vias intracelulares e extracelulares a curcumina pode inibir a inflamação crônica (TAHEREH ARABLOU; ROYA KOLAHDOUZ-MOHAMMADI, 2018).

Em uma metanálise foi observado que os marcadores de estresse oxidativo, incluindo superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GSH) e peróxidos lipídicos apresentaram uma redução considerável após suplementação com a curcumina. A curcumina também reduziu o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8 e IL-12 que estão envolvidos no processo inflamatório. O TNF- α é um mediador importante no processo inflamatório e sua presença ativa o fator nuclear NF- κ B e

amplifica as respostas inflamatórias. A suplementação com a curcumina inibe a ativação do TNF- α na via do NF- κ B e neutraliza as espécies reativas de oxigênio (ROS), e como a inflamação e estresse oxidativo estão presentes em várias doenças crônicas, sua suplementação pode ser benéfica. Contudo, a suplementação da curcumina apresenta como fator limitante a baixa biodisponibilidade marcada pela sua má absorção, metabolismo e eliminação rápida (DATU *et al.*, 2021). A cúrcuma também diminui a concentração de estrogênio, mediadores de TNF alfa e interleucina, além de acelerar a apoptose celular e inibir a angiogênese (PIECUCH *et al.*, 2022).

6.1.1 Estudos experimentais

Foi observado que em células endometrióticas humanas, o tratamento com a curcumina afetou a morfologia das células endometriais, além de inibir a ativação do fator de transcrição do NF- κ B e a proliferação das células endometriais, diminuindo o nível de estrogênio. Já no modelo murino, se observou que o uso da curcumina reduziu a progressão da endometriose e a ativação da apoptose. Em modelos experimentais de ratos, a administração de curcumina diminui o volume e o peso dos tecidos endometrióticos e inibiu o desenvolvimento de focos endometriais, demonstrando um grande potencial antiangiogênico (AGATA GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

Alguns estudos feitos em macrófagos de camundongos demonstraram que a curcumina reduziu a inflamação ao inibir a expressão de fatores inflamatórios como o fator de transcrição NF- κ B, ao bloquear a fosforilação de I- κ B e inativar o complexo I- κ B quinase. A ativação do NF- κ B leva à formação do complexo NF- κ B-I κ B para ativar sua translocação nuclear. Este complexo ativa fatores inflamatórios IL-6 e IL-8 em mulheres com endometriose, e sua inibição pode estar relacionada à redução do seu desenvolvimento. Além disso, a ativação da via NF- κ B está associada a melhor sobrevivência celular, crescimento e processos inflamatórios (ALEXANDRE VALLÉE; YVES LECARPENTIER, 2020).

Em células endometriais eutópicas humanas, o tratamento com a curcumina inibiu a secreção estimulada pelo fator de necrose tumoral (TNF- α), de interleucina-6 (IL-6), IL-8, da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), de moléculas de adesão de células vasculares-1 e inibiu a via de ativação do NF- κ B. Já em camundongos, o tratamento com a curcumina levou a regressão das lesões ectópicas induzidas por cirurgias, inibindo a translocação do NF- κ B, além de inibir expressão da metaloproteinase da matriz através da apoptose acelerada da lesão, predominantemente através da via mitocondrial mediada pelo citocromo C (CHOWDHURY *et al.*, 2018).

Em um modelo de cultura celular humana de endometriose, que estudou a capacidade diferencial de secreção de quimiocinas e citocinas das células, em células estromais endometriais humanas normais (NESC) e com o endométrio eutópico de pacientes com endometriose (EESC), foram utilizadas doses de curcumina (1, 5, 10, 20 e 40 µg/ml) em diferentes intervalos de tempo (24, 48 e 72 horas). Observou-se que a curcumina foi um potente inibidor da secreção pró-inflamatória e pró-angiogênica de quimiocinas e citocinas tanto no EESC quanto no NESC e promoveu de forma acentuada a secreção de IL-10 e IL-12, que possuem propriedades anti-inflamatórias, principalmente em EESCs. Além disso, os resultados demonstraram que os estados de fosforilação de IKK α , IKK β , NF- κ B são maiores em EESCs quando comparada com NESCs. A ativação de IKK α , IKK β e NF- κ B são etapas fundamentais para a expressão gênica pró-inflamatória (CHOWDHURY *et al.*, 2018).

Em um estudo *in vitro* a curcumina pareceu melhorar o processo de formação, crescimento e maturação folicular e reduziu a produção de estrogênio, conseqüentemente o desenvolvimento da endometriose. Além disso, o tratamento com a curcumina reduz a inflamação diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, além de inibir a invasão, fixação e angiogênese de lesões endometriais (PINAR YALÇIN BAHAT *et al.*, 2022).

6.1.2 Estudos com mulheres

O efeito da suplementação da curcumina, investigados em estudos humanos, indicaram regulação negativa na via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e diminuição dos níveis séricos do antígeno cancerígeno CA 125 e PGE2. Esses resultados podem indicar que a curcumina pode ser benéfica como parte do tratamento da endometriose (PINAR YALÇIN BAHAT *et al.*, 2022).

O uso de suplementos de curcumina na endometriose foi apoiado em vários ensaios clínicos por conta dos efeitos terapêuticos antioxidantes e redutores da dor. Mulheres com endometriose foram tratadas com um suplemento contendo curcumina, ômega 3/6, quercetina, partênio, nicotinamida e 5-metiltetrahidrofolato por um período de 3 meses, apresentaram redução considerável dos níveis séricos de prostaglandina E2 (PGE2). Outros estudos observaram que a curcumina suprime o crescimento e a multiplicação de lesões endometrióticas quando comparadas ao grupo controle. A supressão da multiplicação das lesões endometriais pode ser resultante da redução do estradiol (E2) pela curcumina (CLOWER *et al.*, 2022).

6.2 Resveratrol

O resveratrol é um polifenol pertencente à classe dos estilbenos, sendo considerado um potencial fitoquímico devido aos seus efeitos benéficos na inflamação, estresse oxidativo, progressão tumoral e envelhecimento (TAHEREH ARABLOU et al., 2021). O resveratrol é encontrado em altas concentrações em uvas, chás, amendoim e frutas vermelhas. Foi descoberto no ano de 1939, após ser isolado de raízes de *Veratrum grandiflorum*, e em 1963 foi isolado da *Polygonum cuspidatum*, uma planta usada na medicina complementar da China. Em 2002, foi relatado mais 92 novos compostos de resveratrol da Família *Dipterocarpaceae*, *Vitaceae*, *Paeoniaceae*, *Gnetaceae*, *Leguminosae*, *Polygonaceae*, *Gramineae*, *Cyperaceae* e *Poaceae* (DULL et al., 2019).

O resveratrol pode reduzir o estresse oxidativo e seu uso como antioxidante foi apontado em outras doenças como doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Essas doenças apresentam semelhanças nos processos imunológicos e citocinas pró-inflamatórias elevadas. Com isso, uma alimentação ou o uso de suplementos com resveratrol podem ser benéficos para mulheres com endometriose (CLOWER et al., 2022).

6.2.1 Estudos experimentais

Estudos em modelos animais demonstraram que o resveratrol induziu a apoptose em células estromais endometrióticas, além de ter atividade anti-inflamatória e anti angiogênica (PINAR et al., 2022). Alguns estudos mostraram que o resveratrol pode prevenir a ativação do NF- κ B por diferentes estímulos além do TNF- α , assim como de outras citocinas pró-inflamatórias. Doses de resveratrol administradas via intraperitoneal em ratas com lesões de endometriose induzidas cirurgicamente levaram a uma redução significativa do volume das lesões endometrióticas (DULL et al., 2019).

Em culturas de células endometriais epiteliais primárias de mulheres com endometriose, o resveratrol inibiu a proliferação celular e induziu a apoptose. Modelos *in vivo* de endometriose corroboram o papel anti-invasivo e pró-apoptótico, assim como seu impacto inibitório na angiogênese, que está relacionado à redução na expressão de fatores pró-inflamatórios, pró-angiogênicos e pró-invasivos. Estudos demonstraram que na endometriose, o resveratrol é um inibidor potente da inflamação e angiogênese, e foram detectadas concentrações reduzidas de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8 e TNF- α no líquido peritoneal de ratas tratadas com resveratrol (MERESMAN; GÖTTE; LASCHKE, 2020). Em tecidos endometriais humanos induzidos via injeção intraperitoneal em camundongos, houve

uma diminuição de 80% do volume quando tratados com 6 mg de resveratrol por 18 a 20 dias (CHEN *et al.*, 2019).

Em um modelo endometriótico de camundongo, tratados com resveratrol (6mg/dia) e estradiol (8 mg/dia), foi observado que o grupo em que foi administrado resveratrol apresentou redução do tamanho dos implantes endometrióticos comparado ao grupo em que foi administrado estradiol. Já em modelos alternativos formado por alotransplante de tecidos uterinos de camundongos doadores para a parede abdominal e mesentérico de camundongos receptores, a administração oral com (40 mg/kg/dia) de resveratrol em um período de 4 semanas, a angiogênese nas lesões endometrióticas foram reduzidas significativamente, além disso, análises imuno-histoquímicas indicaram diminuição da proliferação de células endoteliais vasculares nas lesões endometrióticas (CAI *et al.*, 2021).

O resveratrol reduz a incidência de endometriose experimental e diminui a invasão das células estromais endometriais em um modelo animal de endometriose e tecidos endometriais. O resveratrol também suprimiu a proliferação celular, favorecendo a apoptose e diminuindo a invasividade, reduzindo a formação e o avanço da endometriose, mas a eficácia do resveratrol contra a proliferação em lesões endometriais ectópicas permanece incerta. Em vários modelos animais e experimentos *in vitro* foi relatado que o resveratrol reduziu significativamente a viabilidade celular e induziu a apoptose, além de atenuar a capacidade de invasão e a angiogênese (JIANG *et al.*, 2023).

Estudos com camundongos nus ovariectomizados, administrados com uma cápsula de estrogênio de liberação lenta 24 horas antes da injeção intraperitoneal de tecidos endometriais humanos proliferativos normais, e após 24 horas se administrou uma dose de resveratrol (6 mg/kg e continuou por até 20 dias), foi observado que os ratos que receberam resveratrol apresentaram menos lesões. Porém, as lesões nos controles eram menores e apoptóticas, além disso, o resveratrol pareceu não influenciar a atividade apoptótica no útero de camundongos (MERT ILHAN; FATMA TUĞÇE GÜRAĞAÇ DERELI; ESRA KÜPELI AKKOL, 2019).

Um estudo experimental com 24 ratas endometrióticas tratadas com resveratrol tiveram os volumes de implantes endometrióticos reduzidos de forma significativa. As 24 ratas foram randomizadas com tabelas de números aleatórios em três grupos: (1) grupo controle, (2) grupo de resveratrol em dose baixa e (3) grupo de resveratrol em dose alta, ambos com número de 8 ratas cada. As ratas do grupo 2 (grupo de dose baixa) receberam uma dose de 1 mg/kg/dia de resveratrol. O grupo 3 (altas doses) foi administrado (10 mg/kg/dia) de resveratrol, e o tratamento foi continuado por 7 dias consecutivos. Após a administração e tratamento com o resveratrol houve um aumento significativo dose-dependente nas atividades

de superóxido dismutase e glutathiona peroxidase, que são antioxidantes enzimáticos no soro e tecido dos ratos do grupo 2 e grupo 3. De modo semelhante, os níveis séricos e teciduais de malonil dialdeído e os níveis de catalase tecidual foram significativamente maiores no grupo 3 do que nos animais controle. Diante desses resultados foi possível avaliar a atividade pró-oxidante-antioxidante do tratamento com resveratrol em ratas com endometriose (YAVUZ *et al.*, 2014).

Um estudo foi feito visando comparar o efeito do tratamento com resveratrol na expressão gênica e produção de proteínas MCP-1, IL-6 e IL-8 e na expressão da proteína RANTES (células T normais expressas e secretadas) em células estromais endometriais eutópicas (EuESCs), células estromais endometriais ectópicas (EESCs) de mulheres com endometriose, e células estromais endometriais de mulheres saudáveis (CESCs). Participaram deste estudo cinquenta e cinco mulheres em idade reprodutiva alocadas em dois grupos, baseados nos achados de laparoscopia ou histerectomia. O grupo I (grupo endometriose), composto por quarenta mulheres com endometriose peritoneal em estágio III-IV, e o grupo II (grupo controle) composto por quinze mulheres com doenças ginecológicas benignas, mas sem evidência de endometriose. As amostras endometriais ectópicas e eutópicas foram obtidas por amostragem laparoscópica e biópsia. Foram administrados (100 µmol/L) de resveratrol ou etanol, e a expressão gênica e/ou proteica de MCP-1, IL-6, IL-8 e RANTES foram analisadas nas células em um tempo de 6, 24 e 48 horas, e foi observada uma redução significativa da expressão gênica e proteica de MCP-1, IL-6 e IL-8 em EuESCs e EESCs quando comparado com CESCs, sendo que esta redução foi mais evidente nos EESCs do que nos EuESCs. O tratamento com resveratrol também reduziu significativamente a expressão da proteína RANTES em EESCs em ambos intervalos de tempo (ROYA KOLAHDOUZ-MOHAMMADI *et al.*, 2020).

6.2.2 Estudos com mulheres

O potencial terapêutico do uso do resveratrol na endometriose foi analisado em alguns ensaios clínicos, os quais em sua maioria presume que a ação hipoestrogenismo do resveratrol pode potencializar as ações dos contraceptivos orais usados no tratamento da endometriose. Após o tratamento com contraceptivo oral (drospirenona e etinilestradiol), com um grupo de 12 mulheres, não houve alívio da dor. Porém, com a adição de 30mg de resveratrol à terapia hormonal padrão, 82% das mulheres apresentaram resolução completa da dismenorreia e diminuição considerável na ocorrência da dor pélvica após dois meses de uso (AGATA GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

Estudos investigaram o potencial do resveratrol na regulação da expressão COX-2 e da aromatase, já que a redução destas enzimas diminui de forma significativa a dor pélvica crônica. A expressão dessas enzimas foram analisadas no tecido endometrial de 42 mulheres, sendo que com 26 dessas mulheres, foram administrados o resveratrol em conjunto com um contraceptivo oral. Os resultados demonstraram que o uso da terapia combinada reduziu de forma eficaz a expressão da aromatase e da COX-2, quando comparada com o uso isolado de contraceptivos orais (AGATA GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

O efeito do resveratrol na expressão de VEGF e TNF- α no endométrio eutópico de mulheres inférteis com endometriose dentro da janela de implantação foi analisado em um ensaio exploratório randomizado com 34 mulheres, divididas em um grupo controlado por placebo e em um grupo de tratamento de 17 mulheres aos quais foram administrados 400 mg de resveratrol durante 12 a 14 semanas. Após esse período, foi observado a redução da expressão de VEGF e TNF- α , marcadores da angiogênese e inflamação (AGATA GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

Em outra experiência, feita com esse mesmo grupo de mulheres, as quais foram divididas de forma igual aleatória em grupos de controle e tratamento, e foi administrado durante 12 a 14 semanas 400 mg de resveratrol duas vezes ao dia, sendo que nas últimas três semanas a administração do resveratrol se deu em conjunto com os contraceptivos orais, sugeriu que o resveratrol poderia modificar o processo de inflamação nessas mulheres (AGATA GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

6.3 Quercetina

A quercetina é um flavonóide natural presente em diversas frutas e vegetais como maçã, frutas vermelhas, cebola e vinho tinto. É um flavonoide que possui diversas propriedades benéficas para a saúde, como propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais, antidiabéticas, cardioprotetoras e hepatoprotetoras (JAMALI *et al.*, 2021). A quercetina também é abundante em alcaparras, além de ser encontrada em vegetais, como couve-flor, alface e pimenta. Em doenças correlacionadas ao estrogênio, incluindo câncer de ovário e mama, a quercetina demonstrou efeitos benéficos (HIPÓLITO REIS *et al.*, 2022). Estudos demonstram que a quercetina é um composto funcional na diabete, obesidade e doenças cardiovasculares, além de apresentar uma ampla gama de efeitos apoptóticos em diversas células cancerígenas (PARK *et al.*, 2019).

6.3.1 Estudos experimentais

A quercetina inibiu o crescimento de lesões endometrióticas em ratas com endometriose induzidas cirurgicamente através da diminuição dos níveis séricos de FSH e LH, e da redução do local de estrogênio. A quercetina também inibiu a multiplicação celular e induziu a parada do ciclo celular e apoptose. Em um modelo de endometriose em camundongos, o tratamento com a quercetina reduziu o tamanho das lesões endometrióticas e atuou com efeitos antiproliferativos e antiinflamatórios (MERESMAN; GÖTTE; LASCHKE, 2020).

6.3.2 Estudos com mulheres

Um grupo de 33 mulheres diagnosticadas com endometriose há pelo menos três meses foram tratadas diariamente por um período de dois meses com 200 mg de quercetina, 210 mg de extrato seco de *Curcuma longa* e 150 mg de acetilcisteína. Como resultado, foi observado uma diminuição da dor além da redução das quantidades do uso de anti-inflamatórios por essas mulheres (PIECUCH *et al.*, 2022).

6.4 Catequinas

As catequinas são compostos fenólicos que estão presentes no chá verde e possuem altas propriedades antioxidantes naturais que atuam neutralizando os radicais livres. As principais catequinas do chá verde são (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG), (-)-epigallocatequina (EGC), (-)-epigallocatequina-3-galato (ECG) e (-)-epicatequina (EC). As catequinas são compostos que apresentam efeitos benéficos na saúde como osteoprotetor, neuroprotetor, antidiabéticos e efeitos positivos nos sistemas reprodutivos (DATU *et al.*, 2021). Alguns estudos demonstraram que a catequinas podem tratar diferentes tipos de cânceres como o câncer de ovário, câncer cervical e câncer de leiomioma uterino (MERT ILHAN; FATMA TUĞÇE GÜRAĞAÇ DERELI; ESRA KÜPELI AKKOL, 2019).

6.4.1 Estudos experimentais

Em células epiteliais endometriais de biópsias humanas, o galato de epigallocatequina (EGCG) inibiu a proliferação celular de células estromais endometrióticas de modo eficaz. O tratamento com EGCG inibiu de forma significativa a proliferação, migração e invasão das células endometrióticas, além de exercer efeitos inibitórios na angiogênese, reduzindo o tamanho dos microvasos (AGATA GOŁĄBEK; KOWALSKA; OLEJNIK, 2021).

Um dos primeiros estudos feitos para analisar o efeito do tratamento da epigallocatequina-3-galato na endometriose experimental foram feitos em hamsters dourados

sírios e os resultados mostraram uma supressão da multiplicação e a expressão de VEGF de células estromais e glandulares endometriais. Estudos feitos *in vivo*, demonstraram que a EGCG inibiu a angiogênese, a perfusão sanguínea e o aumento de lesões endometrióticas nas câmaras dorsais da dobra cutânea. Camundongos imunodeficientes transplantados subcutaneamente endométrio eutópico de pacientes com endometriose tratados com EGCG durante duas semanas apresentaram supressão considerável do desenvolvimento de lesões endometrióticas pela inibição da angiogênese (MERESMAN; GÖTTE; LASCHKE, 2020).

Em um modelo murino de endometriose, a gavagem oral com EGCG por 4 semanas inibiu o desenvolvimento de lesões endometrióticas, contendo a multiplicação celular e aumentando a apoptose. Em células epiteliais do endométrio de biópsias humanas, foi demonstrado que o EGCG suprime a multiplicação celular e induz a morte celular em células de origem humana. Estudos *in vitro* com células estromais endometriais e endometrióticas demonstraram que o EGCG inibe a proliferação celular, migração e invasão (MERESMAN; GÖTTE; LASCHKE, 2020).

Na endometriose experimental, o EGCG aumenta a apoptose e inibe a função dos microvasos nas lesões, diminuindo o tamanho e o peso das lesões e inibindo o seu desenvolvimento. Estudos demonstraram que as lesões endometrióticas e o epitélio glandular diminuíram com o tratamento com EGCG em um período de duas semanas. Isso aconteceu através da regulação dos níveis angiogênicos de mRNA de VEGF A e da regulação positiva dos níveis de NF- κ B e proteína quinase 1 (MERT ILHAN; FATMA TUĞÇE GÜRAĞAÇ DERELI; ESRA KÜPELI AKKOL, 2019).

O chá verde apresenta efeitos benéficos na endometriose principalmente por meio dos mecanismos antiangiogênicos, antifibróticos, antiproliferativos e pró-apoptóticos. Camundongos imunodeficientes gravemente comprometidos transplantados com endométrio eutópico de pacientes com endometriose em estágio III, foram tratados com 20mg/kg/dia de vitamina E como controle antioxidante, 50 mg/kg de EGCG ou solução salina via intraperitoneal por um período de três semanas. Os ratos tratados com EGCG reduziram o nível de angiogênese nas lesões endometrióticas e nos tecidos próximos, além de reduzir o tamanho e a densidade dos microvasos e regular negativamente o mRNA para o fator de crescimento endotelial vascular da angiogênese A (VEGF-A). Em tecidos humanos com endometriose em estágio III e camundongos transplantados com tecidos endometriais, o tratamento com EGCG a 50 mg/kg via intraperitoneal demonstrou a inibição da angiogênese reduzindo a formação de microvasos e regulação negativa do fator de crescimento endotelial

vascular C (VEGF-C) e do receptor de tirosina quinase, receptor VEGF 2 (VEGFR2) (DATU *et al.*, 2021).

Os efeitos antifibróticos foram estudados *in vivo* e *in vitro* em modelo de endometriose de camundongos tratados com EGCG na dose de 50 mg/kg/dia por 14 dias apresentou fibrose inibida. Em células estromais endometriais e endometrióticas cultivados e tratadas com EGCG 50 ou 100 μ M foi demonstrado inibição da multiplicação, migração e invasão celular. Estudos feitos em modelo de camundongo com endometriose pós tratamento com 50 mg/kg de EGCG relataram que a atividade apoptótica nas lesões eram mais relevantes em comparação com a do grupo controle, confirmando sua característica pró -apoptótica (DATU *et al.*, 2021).

O EGCG inibiu de forma considerável o desenvolvimento da endometriose experimental por meio de efeitos antiangiogênicos, observados como menor tamanho e densidade dos microvasos e regulação negativa do mRNA para VEGF-A angiogênico. O tratamento com EGCG inibe o desenvolvimento e reduz o tamanho das lesões endometrióticas, diminuindo a multiplicação celular e aumentando a atividade apoptótica. O EGCG inibiu significativamente a proliferação celular, migração e invasão de células estromais endometriais e endometrióticas em pacientes com endometriose (WŁODARCZYK *et al.*, 2024).

6.4.2 Estudos com mulheres

Ainda não existem estudos explorando os efeitos da EGCG na endometriose, mas um ensaio clínico randomizado duplo-cego visando avaliar a eficácia da administração pré-cirúrgica do extrato de chá verde por 3 meses com 400 mg, duas vezes por dia em mulheres com endometriose está em andamento. Porém, a pouca biodisponibilidade do EGCG ainda é um empecilho para sua utilização em humanos (CHEN *et al.*, 2019).

Um outro estudo feito com 1.183 mulheres em idade fértil em Xangai, China, descobriu que o consumo de chá verde está associado a uma menor prevalência de dismenorria em mulheres em idade reprodutiva. No entanto, as quantidades do consumo do chá-verde nem a duração foram relatadas nesse estudo (DATU *et al.*, 2021).

Como a dismenorria é um dos sintomas mais recorrentes em mulheres com endometriose, esse estudo pode ser um incentivo para serem feitas investigações que explorem a relação do chá verde ou as catequinas em pacientes com endometriose a fim de descobrir os efeitos benéficos em humanos.

7 DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos sugerem que os compostos bioativos podem exercer efeitos benéficos no tratamento da endometriose, podendo ser usados como estratégias complementares às opções terapêuticas existentes. Foi visto que os CBAs podem atuar em vários alvos moleculares associados a endometriose como a proliferação celular, inflamação, estresse oxidativo, apoptose e angiogênese. Além disso, os estudos também indicaram que a terapia combinada com anticoncepcionais e os CBAs podem apresentar alívio nos sintomas de dor em mulheres com endometriose.

O fator de transcrição NF-kB é uma das vias que controla a expressão de genes de várias quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o NF-kB estimula a expressão de genes que regulam moléculas de adesão, migração e proliferação de células endometriais, assim como a remodelação da matriz extracelular e a potência da inflamação no endométrio ectópico. Esse fator de transcrição pode ser ativado por diversos estímulos, e a desregulação do sistema imunológico estimula essa via, acarretando uma grande produção de citocinas e quimiocinas que são fatores críticos para a resposta uterina à infecção e à inflamação (ŁUKASZ ZDROJKOWSKI *et al.*, 2023).

Como o NF-kB desempenha papel central na mediação da resposta imunitária, é essencial para o direcionamento efetivo desta via, um equilíbrio entre a supressão da resposta imune e a indução da sua atividade apoptótica, que tem papel essencial na manutenção da homeostase celular. Esse equilíbrio pode ser alcançado quando combinado uma inibição moderada do NF-kB por meio de compostos naturais, os quais, por apresentarem efeitos colaterais mínimos podem proporcionar a oportunidade de combinar esses compostos com outros medicamentos, já que estes últimos geralmente apresentam efeitos colaterais adversos, e com isso, o uso destes medicamentos acabam ficando mais limitado na aplicação clínica (MCKINNON *et al.*, 2016).

O tratamento com a curcumina foi capaz de inibir a via de ativação do NF-kB, em culturas de células endometriais humanas e em animais, através da inibição da expressão de fatores pró-inflamatórios, pró-angiogênicos, estresse oxidativo além de induzir a apoptose, e reduzindo conseqüentemente a inflamação e o desenvolvimento de focos endometriais em áreas ectópicas. Em seu estudo HABIB *et al.*, 2022, apontou que a curcumina apresenta potencial benefício para tratamento e prevenção da endometriose por conta do seu perfil anti-inflamatório, antioxidante, antitumoral e antiangiogênico.

Com isso, é notável que a curcumina tem grande potencial para reduzir os efeitos dos sintomas em mulheres com endometriose. No estudo de (MCKINNON *et al.*, 2016), o uso da

curcumina também foi capaz de reduzir a inflamação induzida por TNF α em células estromais endometrióticas isoladas de endometriomas. A redução da expressão do TNF α é essencial na endometriose, pois ele ativa o NF-kB, e assim como as citocinas e quimiocinas, o TNF α é um fator que está envolvido no processo inflamatório presente na endometriose.

Mesmo apresentando eficácia, o potencial terapêutico da curcumina ainda é bastante discutido devido sua pouca biodisponibilidade quando consumida *in natura*. Isso ocorre geralmente por conta da sua baixa absorção pelo intestino delgado. Contudo, a biodisponibilidade da curcumina pode ser aumentada quando o consumo da cúrcuma é associado a ingredientes ricos em lecitina, como ovos ou óleos vegetais. A lecitina possui complexos fosfolipídico-fitoquímicos que melhoram a absorção gastrointestinal de fitoquímicos pouco solúveis em água por meio das propriedades anfipáticas do fosfolipídio. A piperina, composto presente na pimenta-do-reino, também é capaz de aumentar a biodisponibilidade da curcumina. A combinação de 2 g de curcumina + 5 mg de piperina apresentou um aumento de 3 vezes da sua biodisponibilidade quando comparado à curcumina pura (MICHELE DEI CAS; RICCARDO GHIDONI, 2019).

Também foi demonstrado que a curcumina e a quercetina reduzem a síntese de prostaglandinas. Não se sabe ao certo os mecanismos pelos quais as prostaglandinas modulam patologias como a endometriose, porém existem evidências de que as enzimas COX e as prostaglandinas exercem um papel importante na angiogênese, apoptose e proliferação. Em mulheres com endométrio normal a atividade da enzima aromatase se encontra ausente, mas em mulheres com endometriose se encontra elevada levando a síntese de estrogênio. Por sua vez, o estrogênio impulsiona a síntese PGE 2, que resulta em um ciclo de feedback positivo que induz a transcrição de COX-2, a síntese de PGE 2 e a expressão da aromatase. A transcrição de COX-2 estimula o aumento de estrogênio e a síntese de prostaglandinas, potencializando a inflamação (SALES; JABBOUR, 2003).

Em relação ao resveratrol, o seu uso foi capaz de diminuir a dor em mulheres com endometriose quando combinado com contraceptivos orais. Além disso, possivelmente o potencial terapêutico do resveratrol está na sua ação hipoestrogênica. Essa possível ação do resveratrol seria benéfica já que o estrogênio aumenta o crescimento e a invasão do tecido endometriótico (ATTAR; S.E. BULUN, 2005). A produção de estrogênio começa por meio da expressão da aromatase após as lesões endometrióticas serem estabelecidas (MCKINNON *et al.*, 2016). Quando as lesões endometrióticas crescem fora da cavidade uterina ocorre a interrupção da sinalização da progesterona e do estrogênio levando a resistência à

progesterona e prevalência do estrogênio, isso pode acarretar aumento da inflamação e da dor pélvica (MARQUARDT *et al.*, 2019).

Foi possível observar que o uso do resveratrol reduziu de forma eficaz a expressão da enzima aromatase e da COX-2. Estas enzimas estão envolvidas na dor pélvica e a redução da expressão destas apresenta benefícios para controle da dor em mulheres com endometriose. Em seu estudo, (MAIA *et al.*, 2012) relata que a expressão de aromatase no endométrio exerce papel fundamental no desenvolvimento da endometriose, e que a sua inibição junto da inibição da enzima COX- 2 no endométrio eutópico é fundamental para o controle eficaz da dor pélvica. O resveratrol, quando usado em conjunto com os contraceptivos orais, potencializou os efeitos destes contraceptivos na terapia da dismenorreia presente na endometriose, sugerindo que a combinação de contraceptivos orais com inibidores de aromatase de forma natural são promissores para o tratamento da endometriose (MAIA *et al.*, 2012).

A dor pélvica é um dos sintomas mais recorrentes em mulheres com endometriose, podendo afetar a qualidade de vida e inclusive levar ao desenvolvimento de sintomas depressivos. Tal afirmação vai de encontro da pesquisa de ANTONIO SIMONE LAGANÀ *et al.*, 2017, a qual apontou que a presença da dor pélvica em mulheres com endometriose têm efeitos negativos bem relevantes na saúde mental e na qualidade de vida dessas mulheres. Em seu estudo foi observado que mulheres com dor pélvica apresentam altos níveis de ansiedade e depressão, além de limitações em atividades sociais e profissionais e má qualidade de vida. Para WARZECHA *et al.*, 2020, a endometriose quando apresenta dor pélvica aumenta a incidência de depressão quando comparada a endometriose sem dor.

Esses achados ressaltam a importância do manejo da dor pélvica para melhorar a qualidade de vida em mulheres com endometriose, e os CBAs, por se tratar de uma terapia natural que apresenta poucos efeitos colaterais, em destaque o uso do resveratrol e da curcumina que, nesse estudo demonstraram grande potencial na redução dos sintomas de dor, podem ser um grande aliado na conduta terapêutica complementar dessa condição.

O resveratrol também apresentou propriedades anti-inflamatórias em estudos com animais e mulheres. Esse efeito anti-inflamatório do resveratrol pode ser explicado pela inibição do NF-kB, o que vai impedir a sua translocação para o núcleo das células e consequentemente a estimulação de genes ligados à cascata inflamatória (MAIA *et al.*, 2012). Resultados semelhantes foram evidenciados com o uso da curcumina, o qual inibiu o fator de transcrição NF-kB, com consequente diminuição da inflamação.

Em relação a quercetina e as catequinas, poucos foram os achados, principalmente quando se trata do seu consumo por mulheres com endometriose. Especialmente as catequinas, foi encontrado apenas um estudo em andamento para investigar os efeitos benéficos do seu uso em mulheres com endometriose. Mas de modo geral, foi observado que tanto a quercetina quanto as catequinas em estudos experimentais demonstraram grande capacidade em inibir a proliferação, a angiogênese e aumentar a apoptose, além de apresentar grande potencial antioxidante. Já em mulheres com endometriose a quercetina demonstrou reduzir sintomas de dor. Para JIAN *et al.*, 2024, a quercetina pode apresentar efeitos sinérgicos na endometriose por conta do seu potencial anti-inflamatório, antioxidante, antiproliferativos e pró-apoptóticos, além de suprimir a inflamação, indo de encontro aos achados desta pesquisa.

Já para HAZIMEH *et al.*, 2023, as catequinas apresentam altas propriedades antioxidantes maiores que a vitamina C e E. Estima-se que uma xícara de chá verde tem cerca de 100-200 mg de ácido ascórbico puro. Além disso, as catequinas também exibem propriedades pró-apoptóticas, antiangiogênicas e diminuição da dismenorréia, uma condição de dor pélvica. Nesse mesmo estudo, os autores sugerem que o EGCG, principal composto ativo presente no chá verde, atua por meio da modulação da via COX para reduzir a dor. Essa relação da via COX e dor pélvica também foi correlacionada com o uso do resveratrol.

A maioria dos CBAs estudados na presente pesquisa demonstraram efeitos positivos na inflamação. Essa capacidade anti-inflamatória dos CBAs é essencial já que a endometriose é uma doença crônica de perfil inflamatório. Além da inibição do fator de transcrição NF- κ B, responsável por produzir citocinas pró-inflamatórias, os compostos bioativos também apresentaram redução significativa nas espécies reativas de oxigênio (ROS). Os ROS são compostos por radicais livres que são altamente reativos, mas que quando produzidos mediante processos fisiológicos normais os mecanismos de defesa antioxidantes previnem sua acumulação. Contudo, o desequilíbrio entre ROS e antioxidantes leva ao estresse oxidativo, o qual desempenha papel importante no desenvolvimento da endometriose (CLOWER *et al.*, 2022).

Ainda segundo CLOWER *et al.*, 2022, alguns estudos alegam que o estresse oxidativo favorece o desenvolvimento da endometriose e apontam uma ligação entre estresse oxidativo e a inflamação. Da mesma forma, GENNARO SCUTIERO *et al.*, 2017, aponta que o estresse oxidativo pode estar envolvido na fisiopatologia da endometriose, levando a uma resposta inflamatória completa na cavidade peritoneal. Achados semelhantes foram vistos no estudo de BO; WANG, 2024, o qual aponta que o sangue menstrual na cavidade peritoneal leva a

indução do estresse oxidativo e consequentemente a respostas do sistema imunitário, que vai liberar fatores inflamatórios e citocinas. Para ALEXANDRE VALLÉE; YVES LECARPENTIER, 2020, a produção de ROS induz o crescimento celular, a angiogênese e a inflamação das células endometrióticas. Além disso, dados da literatura apontam que mulheres com endometriose apresentam alterações importantes de estresse oxidativo quando comparado com os parâmetros normais observados em mulheres saudáveis (CIRILLO *et al.*, 2023).

Os resultados também demonstraram que os CBAs diminuíram o fator de crescimento endotelial (VEGF). O VEGF é um fator angiogênico potente responsável por promover o processo de angiogênese fisiológico e patológico, sendo responsável por desempenhar papel importante na fisiopatologia endometriose, o qual se encontra em níveis elevados em mulheres com endometriose (MCLAREN *et al.*, 1996). Estes resultados vão de encontro aos estudos de BO; WANG, 2024, que aponta que os compostos naturais como a curcumina diminui a endometriose e regula consequentemente a apoptose e inibe a expressão do VEGF e angiogênese. Nesse estudo também foi observado que o uso do resveratrol foi capaz de diminuir a angiogênese e a inflamação no tecido endometrial de mulheres com endometriose.

Os estudos apresentaram limitações em se alcançar as doses capazes de fazerem efeitos *in natura*, ainda assim, é sabido que uma alimentação rica em leguminosas e grãos integrais, cereais, frutas e verduras possui alta capacidade anti-inflamatória, além de serem fontes de nutrientes, compostos bioativos e antioxidantes, podendo interferir de forma positiva na fisiopatologia da endometriose. Em seu estudo, BARNARD *et al.*, 2023 argumenta que uma dieta a base de plantas aumenta o aporte de fibras e reduz a ingestão de gordura alimentares, reduzindo também os níveis de estrogênio circulante em mulheres com endometriose, além de possuir propriedades anti-inflamatórias graças à quantidade aumentada de polifenóis, que, quando metabolizados pelo organismo, podem reduzir a inflamação predominante na endometriose.

Consistente com esse achado, CIRILLO *et al.*, 2023, em sua revisão sistemática aponta que o padrão alimentar mediterrâneo ricos em micronutrientes e alimentos funcionais baseado em uma alimentação rica em frutas, vegetais, legumes e grãos integrais pode beneficiar mulheres com endometriose, aliviando sintomas de dor por meio de vários mecanismos, entre eles o efeito anti-inflamatório.

Por outro lado, um padrão dietético pró-inflamatório com prevalência de alto consumo de alimentos ricos em gordura saturada e carboidratos simples apresenta um maior potencial inflamatório, o que pode ser um fator de risco para mulheres com endometriose (Demézio da

Silva *et al.*, 2021). Em seu estudo, Demézio da Silva *et al.*, 2021, investigaram a relação entre o Índice Inflamatório Dietético (DII) e a endometriose, e constataram que mulheres que tinham um padrão alimentar mais pró-inflamatório apresentaram índices inflamatórios maiores, o que significa uma maior probabilidade desenvolver endometriose e de apresentar dispareunia. Dessa forma, demonstra-se que o padrão alimentar pró-inflamatório está significativamente associado à endometriose.

Por fim, mesmo diante dos resultados promissores do uso de CBAs como tratamento complementar em mulheres com endometriose, ainda são necessários mais ensaios clínicos, uma vez que grande parte dos estudos encontrados foram com animais. Adicionalmente, alguns estudos em mulheres com endometriose evidenciaram uma grande discrepância nas concentrações dos compostos, além de serem suplementos com outros compostos presentes na fórmula, o que deixa dúvidas se houve efeito de um composto específico ou da composição na sua totalidade. Ademais, a maioria dos estudos foi feito com o uso de suplementos, se fazendo necessários estudos que analisem os efeitos do consumo de CBAs de forma *in natura*.

Desse modo, será possível esclarecer de forma mais profunda a relação dos CBAs nas vias que envolvem a endometriose, e com isso se obter mais evidências dos benefícios nos sintomas e seus potenciais terapêuticos no tratamento complementar da endometriose, já que os resultados da presente pesquisa demonstraram grande potencial desses compostos bioativos de alimentos no tratamento complementar em mulheres com endometriose.

8 CONCLUSÃO

Nessa pesquisa foi observado que os CBAs foram capazes de influenciar positivamente processos biológicos presentes na endometriose por apresentarem efeitos anti-inflamatórios, antiangiogênicos, induzir a apoptose e diminuir a dor pélvica, este último gera grande impacto na saúde física e mental afetando a qualidade de vida de mulheres com endometriose. Com isso, mais estudos são necessários para confirmar os resultados encontrados nesta pesquisa, principalmente ensaios clínicos que investiguem as quantidades necessárias e seguras de CBAs para modulação dos processos biológicos característicos da endometriose como a inflamação, dor pélvica, estresse oxidativo entre outros, para que seu uso no manejo da endometriose seja mais eficiente.

REFERÊNCIAS

ARABLOU, Tahereh *et al.* The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- β , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis. **Science Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 6054, 15 mar. 2021. DOI 10.1038/s41598-021-85512-y. PMID 33723310. PMCID PMC7961000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723310/>. Acesso em: 19 maio 2023.

ATTAR, E.; S.E. BULUN. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. **Human reproduction update**, v. 12, n. 1, p. 49–56, 25 ago. 2005. DOI <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi034>. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/12/1/49/607182?login=false>. Acesso em 22 de maio de 2024.

ANTONIO SIMONE LAGANÀ *et al.* Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. **International journal of women's health**, v. Volume 9, p. 323–330, 1 maio 2017. DOI 10.2147/IJWH.S119729. IDPM: PMC5440042 PMID: 28553145. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440042/>. Acesso em : 23 de maio de 2024.

BARNARD, Neal D *et al.* Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 10, p. 1089891, 17 fev. 2023. DOI 10.3389/fnut.2023.1089891. PMID 36875844. PMCID PMC9983692. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36875844/>. Acesso em: 17 maio 2023.

BINA, Fatemeh *et al.* Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 139, p. 76-90, jan. 2019. DOI 10.1016/j.phrs.2018.11.008. PMID 30412733. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30412733/>. Acesso em: 18 maio 2023.

BORGHESE, B. *et al.* Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 91, n. 2, p. 254-264, fev. 2017. DOI 10.1111/cge.12897. PMID 27753067. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753067/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

BALAN, A. *et al.* An Overview on the Conservative Management of Endometriosis from a Naturopathic Perspective: Phytochemicals and Medicinal Plants. **Plants**, v. 10, n. 3, p. 587–587, 20 mar. 2021. DOI 10.3390/plants10030587. PMCID: PMC8003677 PMID: 33804660. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003677/>. Acesso em 5 de abril de 2024.

CAI, Xia *et al.* Phytoestrogens for the Management of Endometriosis: Findings and Issues. **Pharmaceuticals**, Switzerland, v. 14, n. 6, p. 569, 14 jun 2021. DOI 10.3390/ph14060569. PMID 34198709. PMCID PMC8232159. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198709/>. Acesso em: 17 maio 2023.

CORTE, Luigi Della *et al.* The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 13, p. 4683, 29 jun. 2020. DOI 10.3390/ijerph17134683. PMID 32610665. PMCID PMC7370081. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610665/>. Acesso em: 29 maio 2023.

COZZOLINO, Silvia Maria Franciscato. **Biodisponibilidade de Nutrientes**. 6. ed. Barueri: Manole, 2020. ISBN 9788520457443. 960 p.

CHEN, F.-Y. et al. New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 24, p. 2984–2993, 5 dez. 2019. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000569. IDPM: PMC6964939PMID: 31809322. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6964939/>. Acesso em: 5 de abril de 2024.

CLOWER, L. et al. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. **Biomolecules**, v. 12, n. 8, p. 1055–1055, 29 jul. 2022. DOI: 10.3390/biom12081055. IDPM: PMC9405905PMID: 36008949. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9405905/>. Acesso em: 15 de abril de 2024.

CHOWDHURY, I. et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- κ B signaling pathway. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 5, p. 6298–6312, 27 set. 2018. DOI 10.1002/jcp.27360. IDPM: PMC 6344303 NIHMSID: NIHMS987028PMID: 30259980. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344303/>. Acesso em: 28 de abril de 2024.

CIRILLO, M. et al. Mediterranean Diet and Oxidative Stress: A Relationship with Pain Perception in Endometriosis. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 19, p. 14601–14601, 27 set. 2023. DOI doi: 10.3390/ijms241914601. IDPM: PMC10572576PMID: 37834048. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10572576/> . Acesso em 26 de maio de 2024.

DULL, Ana-Maria *et al.* Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. **Molecules**, Switzerland, v. 24, n. 4, p. 667, 13 fev. 2019. DOI 10.3390/molecules24040667. PMID 30781885. PMCID PMC6413140. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781885/>. Acesso em: 26 maio 2023.

DATU et al. Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Female Reproductive Disorders: A Review. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2675–2675, 3 maio 2021. DOI: 10.3390/molecules26092675. PMCID: PMC8124874PMID: 34063635. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8124874/> . Acesso em: 23 de março 2024.

DATU et al. Potential Health Benefits of Curcumin on Female Reproductive Disorders: A Review. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3126–3126, 7 set. 2021. DOI: 10.3390/nu13093126. PMID: 34579002 IDPM: PMC8471428. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579002/> , Acesso em: 30 de abril 2024

DEMÉZIO, Silva et al., Dietary Inflammatory Index score and risk of developing endometriosis: A case–control study. **Jornal de endometriose e distúrbios de dor pélvica**, v. 13(1) 32–39, 2021. DOI: 10.1177/2284026520967599

FIGUEIREDO, Helena Rodrigues; CARVALHO, Viviel Rodrigues J. ALIMENTOS FUNCIONAIS: Compostos bioativos e seus efeitos à saúde. *s. d.* Disponível em: <http://repositorio.unis.edu.br/bitstream/prefix/460/1/ALIMENTOS%20FUNCIONAIS%20Compostos%20bioativos%20e%20seus%20efeitos%20ben%C3%A9ficos%20%C3%A0%20sa%C3%BAde.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2023.

FADIN, M. et al. Effectiveness of the integration of quercetin, turmeric, and N-acetylcysteine in reducing inflammation and pain associated with endometriosis. In-vitro and in-vivo studies. **Minerva ginecologica**, v. 72, n. 5, 1 dez. 2020. DOI 10.23736/S0026-4784.20.04615-8. PMID: 32921020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921020/>. Acesso em 20 de maio de 2024.

GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS. **SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS**. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/perguntas-e-respostas-arquivos/substancias-bioativas>. Acesso em: 29 maio 2023.

GOLABEK, Agata; KOWALSKA, Katarzyna; OLEJNIK, Anna. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis - Current Opinion and Future Perspectives. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 1347, 18 abr. 2021. DOI 10.3390/nu13041347. PMID 33919512. PMCID PMC8074087. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919512/>. Acesso em: 12 maio 2023.

GENNARO SCUTIERO et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2017, p. 1–7, 1 jan. 2017. DOI 10.1155/2017/7265238.

IDPM: PMC5625949 PMID: 29057034. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625949/>. Acesso em 26 de maio de 2024.

HABIB, Nassir *et al.* Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. **Przegląd menopauzalny**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 124-132, jun. 2022. DOI 10.5114/pm.2022.116437. PMID 36199735. PMCID PMC9528818. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36199735/>. Acesso em: 10 maio 2023.

HIPÓLITO-REIS, Mariana; NETO, Ana Catarina; NEVES, Delminda. Impact of curcumin, quercetin, or resveratrol on the pathophysiology of endometriosis: A systematic review. **Phytotherapy research**, [s. l.], v. 36, n. 6, p.3416-2433, jun. 2022. DOI 10.1002/ptr.7464. PMID 35583746. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35583746/>. Acesso em: 20 maio 2023.

HAZIMEH, D. et al. Green Tea and Benign Gynecologic Disorders: A New Trick for An Old Beverage? *Nutrients*, v. 15, n. 6, p. 1439–1439, 16 mar. 2023. DOI 10.3390/nu15061439.

IDPM: PMC10054707 PMID: 36986169. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10054707/>. Acesso em: 24 de maio de 2024.

ILHAN, Mert; DERELI, Fatma Tuğçe Güragaç; AKKOL, Esra Küpeli. Novel Drug Targets with Traditional Herbal Medicines for Overcoming Endometriosis. **Current Drug Delivery**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 386-399, jun. 2019. DOI 10.2174/1567201816666181227112421. PMID 30588884. PMCID PMC6637095. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637095/>. Acesso em: 23 maio 2023.

JAMALI, Navid *et al.* Ameliorative Effects of Quercetin and Metformin and Their Combination Against Experimental Endometriosis in Rats. **ResearchGate**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 1-10, nov. 2020. DOI 10.1007/s43032-020-00377-2. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/346057177_Ameliorative_Effects_of_Quercetin_an

d_Metformin_and_Their_Combination_Against_Experimental_Endometriosis_in_Rats.
Acesso em: 25 maio 2023.

JIANG, Tao *et al.* Review of the Potential Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Resveratrol on Endometriosis. **International Journal of Women's Health**, [s. l.], v. 15, p. 741-763, 12 maio 2023. DOI 10.2147/IJWH.S404660. PMID 37200624. PMCID PMC10187648. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37200624/>. Acesso em: 15 maio 2023.

JIAN, X. et al. Therapeutic effects and molecular mechanisms of quercetin in gynecological disorders. *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 173, p. 116418–116418, 1 abr. 2024. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116418>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224003020?via%3Dihub>. Acesso em: 24 de maio de 2024.

KRABBENBORG, Iris; ROOS, Nicole de; GRINTEN, Pim van der; NAP, Annemiek. Diet quality and perceived effects of dietary changes in Dutch endometriosis patients: an observational study. **Reproductive biomedicine online**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 952-961, nov. 2021. DOI 10.1016/j.rbmo.2021.07.011. PMID 34493462. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34493462/>. Acesso em: 19 maio 2023.

ŁUKASZ ZDROJKOWSKI et al. The Role of NF-κB in Endometrial Diseases in Humans and Animals: A Review. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 3, p. 2901–2901, 2 fev. 2023. DOI: 10.3390/ijms24032901. IDPM: PMC9917883PMID: 36769226. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9917883/>. Acesso em: 25 de maio de 2024.

MADANES, Daniela *et al.* Resveratrol impairs cellular mechanisms associated with the pathogenesis of endometriosis. **Reproductive Biomedicine Online**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 976-990, jun. 2022. DOI 10.1016/j.rbmo.2022.02.008. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(22\)00091-8/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(22)00091-8/fulltext). Acesso em: 23 maio 2023.

MISSMER, Stacey A. *et al.* Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. **International Journal of General Medicine**, [s. l.], v. 14, p. 9-25, 7 jan. 2021. DOI 10.2147/IJGM.S261139. PMID 33442286. PMCID PMC7800443. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442286/>. Acesso em: 13 maio 2023.

MERESMAN, G. F.; GÖTTE, M.; LASCHKE, M. W. Plants as source of new therapies for endometriosis: a review of preclinical and clinical studies. *Human Reproduction Update*, v. 27, n. 2, p. 367–392, 30 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa039>. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/27/2/367/5943557?login=false>. Acesso em 1 de abril de 2024

MAIA, H. et al. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. **International journal of women's health**, p. 543–543, 1 out. 2012. DOI: 10.2147/IJWH.S36825. PMCID: PMC3474155PMID: 23091400. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474155/>. Acesso em 15 de maio de 2024.

MAHSHAD KODARAHMIAN et al. The modulating effects of Resveratrol on the expression of MMP-2 and MMP-9 in endometriosis women: a randomized exploratory trial. **Gynecological endocrinology**, v. 35, n. 8, p. 719–726, 19 fev. 2019. DOI 10.1080/09513590.2019.1576612. PMID: 30777471. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777471/>. Acesso em 15 de maio de 2024.

MICHELE DEI CAS; RICCARDO GHIDONI. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2147–2147, 8 set. 2019. DOI10.3390/nu11092147. IDPM: PMC6770259PMID: 31500361. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770259/>. Acesso em: 20 de maio de 2024.

MCKINNON, B. D. et al. Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Human reproduction update*, v. 22, n. 3, p. 382–403, 5 jan. 2016. DOI , <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv060>. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/22/3/382/2457881?login=false>. Acesso em : 20 de maio de 2024.

MCLAREN, J. et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. **The Journal of clinical investigation/The journal of clinical investigation**, v. 98, n. 2, p. 482–489, 15 jul. 1996. DOI: 10.1172/JCI118815. PMID: PMC507453PMID: 8755660. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507453/> . Acesso em: 26 de maio de 2024.

NÁCUL, Andrea Prestes; SPRITZER, Poli Mara. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 298–307, jun. 2010. DOI 10.1590/S0100-72032010000600008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/8CN65yYx6sNVhjTbNQMrB5K/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 13 maio 2023.

NAP, Annemiek; ROOS, Nicole de. Endometriosis and the effects of dietary interventions: what are we looking for? **Reproduction & fertility**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. C14–C22, 30 maio 2022. DOI 10.1530/RAF-21-0110. PMID 35814941. PMID PMC9259892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35814941/>. Acesso em: 18 maio 2023.

PARK, Sunwoo *et al.* Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], v. 63, p. 87–100, jan. 2019. DOI 10.1016/j.jnutbio.2018.09.024. PMID 30359864. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30359864/>. Acesso em: 01 jun. 2023.

PIMENTEL, Carolina Vieira de Mello Barros; ELIAS, Maria Fernanda; PHILIPPI, Sonia Tucunduva (Coord.). **Alimentos Funcionais e Compostos Bioativos**. 1. ed. Barueri: Manole, 2019. ISBN 9788520453605. 963 p.

PINAR YALÇIN BAHAT et al. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *PubMed*, v. 93, n. 1, p. e2022159–e2022159, 14 mar. 2022. DOI 10.23750/abm.v93i1.11237. PMID: 35315418 PMID: PMC8972862. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315418/> . Acesso em: 1 de abril de 2024.

PIECUCH, M. et al. I Am the 1 in 10—What Should I Eat? A Research Review of Nutrition in Endometriosis. **Nutrients**, v. 14, n. 24, p. 5283–5283, 11 dez. 2022. DOI 10.3390/nu14245283. IDPM: PMC9783589PMID: 36558442. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9783589/>. Acesso em: 20 de abril de 2024.

RUSZALA, Monika *et al.* The State of Health and the Quality of Life in Women Suffering from Endometriosis. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 2059, abr. 2022. DOI 10.3390/jcm11072059. PMID 35407668. PMCID PMC8999939. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8999939/>. Acesso em: 16 maio 2023.

ROYA KOLAHDOUZ-MOHAMMADI et al. Resveratrol treatment reduces expression of MCP-1, IL-6, IL-8 and RANTES in endometriotic stromal cells. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 25, n. 2, p. 1116–1127, 15 dez. 2020. DOI 10.1111/jcmm.16178. IDPM: PMC7812293PMID: 33325132. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812293/>. Acesso em: 10 de abril de 2024.

SAMPSON, John A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 422-469, 1927.

SIGNORILE, P. G.; VICECONTE, R.; BALDI, A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. **Journal of cellular physiology**, v. 233, n. 8, p. 5920–5925, 27 fev. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26401>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.26401>. Acesso em: 2 de maio de 2024.

SALES, K.; JABBOUR, H. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction*, v. 126, n. 5, p. 559–567, 1 nov. 2003. DOI 10.1530/rep.0.1260559. PMCID: PMC2695735IDEM: UKMS2459PMID: 14611628. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695735/>. Acesso em: 28 de maio de 2024.

TASSINARI, V. et al. Endometriosis Treatment: Role of Natural Polyphenols as Anti-Inflammatory Agents. **Nutrients**, v. 15, n. 13, p. 2967–2967, 30 jun. 2023. DOI 10.3390/nu15132967.

IDPM: PMC10343861PMID: 37447296. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10343861/>. Acesso em: 22 de abril de 2024.

VALLÉE, Alexandre; LECARPENTIER, Yves. Curcumin and Endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 7, p. 2440, 31 mar. 2020. DOI 10.3390/ijms21072440. PMID 32244563. PMCID PMC7177778. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244563/>. Acesso em: 30 maio 2023.

WŁODARCZYK, M. et al. Epigallocatechin Gallate for the Treatment of Benign and Malignant Gynecological Diseases—Focus on Epigenetic Mechanisms. **Nutrients**, v. 16, n. 4, p. 559–559, 17 fev. 2024. DOI 10.3390/nu16040559. IDPM: PMC10893337PMID: 38398883. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10893337/>. Acesso em: 23 março de 2024.

WARZECHA, D. et al. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression—A Cohort Study. **International journal of environmental research and public health/International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 10, p. 3641–3641, 21 maio 2020. DOI 10.3390/ijerph17103641. PMID: PMC7277332. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277332/>. Acesso em: 24 de maio de 2024.

YAVUZ, S. et al. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 10, n. 2, p. 324–324, 1 jan. 2014. DOI 10.4103/0973-1482.136619. Disponível em: https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2014/10020/resveratrol_successfully_treats_experimental.19.aspx. Acesso em 10 de abril de 2024.

ZHANG, X. et al. Association of tea drinking and dysmenorrhoea among reproductive-age women in Shanghai, China (2013–2015): a cross-sectional study. **BMJ open**, v. 9, n. 4, p. e026643–e026643, 1 abr. 2019. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026643. PMID: 30962237. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30962237/>. Acesso em: 2 de maio de 2024.