

Eficácia das intervenções dietéticas no tratamento da endometriose: uma revisão sistemática

Efficacy of dietary interventions in the treatment of endometriosis:
a systematic review

Onésio dos Santos Matheus¹  <https://orcid.org/0009-0000-2503-7780>

Artigo de revisão

Como Citar

Matheus OS. Eficácia das intervenções dietéticas no tratamento da endometriose: uma revisão sistemática. Rev Científica Integrada 2023, 6(1):e202312. Doi: <https://doi.org/10.59464/2359-4632.2023.3048>

Conflito de interesses

Não há conflito de interesses.

Submetido em: 10/06/2023

Aceito em: 20/06/2023

Publicado em: 26/06/2023

¹ Universidade do Estado do Amazonas (UEA).
Manaus, Amazonas, Brasil.

Autor correspondente

Onésio dos Santos Matheus
Av. Castelo Branco, n. 504, Manaus - AM
e-mail: onesio.matheus@gmail.com

Revista Científica Integrada (ISSN 2359-4632)
<https://revistas.unaerp.br/rci>

RESUMO

Objetivo: investigar a eficácia de intervenções dietéticas no tratamento da endometriose. **Métodos:** revisão sistemática, conduzida nas bases de dados PubMed, Embase, LILACS, e na ferramenta de busca AskMEDLINE, em junho de 2023. Utilizou-se os descritores “endometriose”, “dieta”, “nutrição” e “intervenção”. Limitou-se os resultados à estudos primários, nos idiomas inglês, português e espanhol, entre 2012 e 2022, que considerassem uma intervenção dietética para o tratamento de endometriose. Um controle de viés foi utilizado por dois revisores. **Resultados:** 2.044 estudos foram identificados, mas apenas 12 foram selecionados para compor a amostra final. Destes, a maioria eram ensaios clínicos randomizados. As intervenções dietéticas exploraram o uso de vitamina B, C, D e E, magnésio, resveratrol, ácidos graxos, N-acetilcisteína, quercetina, restrição ou dieta pobre em de oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos, polióis, entre outros, para o tratamento da endometriose e sintomas relacionados. **Conclusão:** intervenções dietéticas são promissoras no tratamento da endometriose, ainda que precisem ser consideradas com cautela.

Palavras-chave: Endometriose; Dieta; Ginecologia; Revisão Sistemática; Dor pélvica.

ABSTRACT

Objective: to investigate the effectiveness of dietary interventions in the treatment of endometriosis. **Methods:** a systematic review, conducted in PubMed, Embase, and LILACS databases, and in the AskMEDLINE search tool, in June 2023. The descriptors “endometriosis”, “diet”, “nutrition” and “intervention” were used. The results were limited to primary studies, in English, Portuguese, and Spanish, between 2012 and 2022, which were considered a dietary intervention for the treatment of endometriosis. A bias control was used by two reviewers. **Results:** 2,044 studies were identified, but only 12 were selected to compose the final sample. Of these, most were randomized controlled trials. Dietary interventions explored the use of vitamins B, C, D, and E, magnesium, resveratrol, fatty acids, N-acetylcysteine, quercetin, restriction, or diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, polyols, among others, for the treatment of endometriosis and related symptoms. **Conclusion:** dietary interventions show promise in the treatment of endometriosis, although they need to be considered with caution.

Keywords: Endometriosis; Diet; Gynecology; Systematic Review; Pelvic Pain.

Introdução

A endometriose, caracterizada pelo crescimento de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, é um distúrbio ginecológico inflamatório crônico, dependente de estrogênio, altamente prevalente em mulheres em idade reprodutiva, em todo o mundo. Estima-se que a prevalência da doença seja de 18%, e ainda mais alta em países em desenvolvimento, como o Brasil (MORADI et al., 2021).

Em muitas mulheres, a presença de dor pélvica e outras comorbidades, incluindo a infertilidade, gera uma redução significativa na qualidade de vida. Ademais, o impacto econômico é substancial, uma vez que os sintomas debilitantes da endometriose prejudicam a produtividade no trabalho, afetam as relações sociais e produzem implicações psicológicas negativas (HORNE; MISSMER, 2022).

As opções de tratamento são terapias hormonais ou excisão cirúrgica laparoscópica das lesões endometrióticas. A literatura evidência que a dor relacionada à endometriose deve ser tratada empiricamente com analgesia adequada e contraceptivos orais combinados ou progestágenos, antes de um diagnóstico definitivo. Contudo, a terapia hormonal adjuvante é frequentemente acompanhada por efeitos colaterais, e por vezes, não há resposta efetiva nesse tratamento (VANNUCCINI et al., 2022).

Dado o exposto, e considerando que essas opções terapêuticas não são curativas e podem não estar alinhadas com os objetivos reprodutivos das mulheres, torna-se evidente que há uma necessidade não atendida de melhorar o tratamento da endometriose e sintomas associados. Uma saída para isso é a mudança comportamental, muito utilizada em condições crônicas de saúde. Nesse sentido, as intervenções dietéticas têm se mostrado promissoras (QI et al., 2021; BAHAT et al., 2022; NIRGIANAKIS et al., 2022).

Evidências têm destacado o poder dos hábitos nutricionais como fatores de risco, ou de proteção, para endometriose. Ao que se vê, mulheres com endometriose parecem consumir menos vegetais, ácidos graxos poli-insaturados e laticínios, e mais carne vermelha e gorduras trans. Todavia, as orientações para o incremento de alimentos antiinflamatórios são cada vez mais presentes (NIRGIANAKIS et al., 2022).

À medida que as terapias complementares e o autogerenciamento para mulheres com endometriose, incluindo modificações na dieta, se tornam mais populares, é importante garantir sua

segurança e eficácia. Logo, torna-se significativo a ampliação de achados sobre o tema. Para tanto, o presente estudo teve como objetivo investigar a eficácia de intervenções dietéticas no tratamento da endometriose por meio de uma revisão sistemática.

Métodos

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, realizada de acordo com as *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA-P Statement). O protocolo do estudo foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número 437931.

Para a busca, utilizou-se como base de dados o PubMed/MEDLINE, a EMBASE e a LILACS. As bases foram escolhidas por conveniência. Todas as buscas foram realizadas em junho de 2023, utilizando-se os seguintes descritores: “Endometriose” AND “Dieta” OR “Nutrição” AND “Intervenção”. Essas palavras também foram utilizadas para uma combinação formando a pergunta “Quais intervenções dietéticas são eficazes para melhorar os sintomas da endometriose?”, reproduzida na plataforma do AskMEDLINE. Os termos deveriam estar expostos nos títulos/resumos. Todos os termos e a pergunta problema foram utilizados em inglês para a busca, extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), exceto o cruzamento utilizado na base LILACS. Estudos advindos das listas de referências das investigações identificadas também foram considerados para compor essa pesquisa.

Adotou-se como critérios de elegibilidade estudos primários (coorte, ensaios clínicos, caso-controle), que incluíssem mulheres diagnosticadas com endometriose avaliando uma intervenção dietética em sintomas associados à doença ou outros resultados de saúde. Todos os estudos deveriam estar disponíveis de modo gratuito, na íntegra, nas plataformas buscadas. Possíveis intervenções dietéticas foram adesão a uma dieta específica ou ingestão de suplementos alimentares. Utilizou-se como idiomas o inglês, português e espanhol para análise dos textos. Todos os estudos deveriam ter sido publicados entre 2012 e 2022. Foram excluídos os estudos de opinião, relatos de caso ou experiência, pacientes com múltiplas comorbidades, estudos em animais e mulheres não diagnosticadas com endometriose.

As intervenções dietéticas consideradas foram: a) intervenções com alterações na dieta usual; b) inserção, aumento de dose/quantidade ou restrição de alimentos; c) intervenções com suplementação alimentar/dietética; d) utilização de produtos

naturais ou a base de plantas. Foram desconsideradas as intervenções que associavam alimentos e medicamentos/drogas sintéticas analgésicas, bem como, intervenções de outra natureza.

Considerou-se participantes de todas as idades, etnias, ocupação ou função, atendidas por qualquer profissional de saúde, em qualquer ambiente de saúde (níveis primário, secundário e terciário), bem como, estudos conduzidos na comunidade.

Os desfechos considerados nesse estudo foram baseados em análises estatísticas significantes, por meio de testes, escalas ou regressão/diminuição comprovada de sintomas ou biomarcadores correlatos da endometriose. A mudança no quadro de saúde das mulheres também foi considerada. A associação com o uso de outras drogas durante as intervenções dietéticas foi analisada com cuidado a fim de excluir o risco de viés.

Os estudos foram avaliados de maneira independente, por dois revisores, utilizando o software Rayyan. Estudos duplicados foram excluídos, em uma de suas versões. Primeiramente, os revisores executavam a leitura dos títulos e resumos, e caso o trabalho tivesse evidências de qualidade e demonstração de intervenção dietética para pacientes com endometriose, a leitura e avaliação seguia-se para o corpo do texto. Qualquer discordância durante o processo de avaliação foi levada até um terceiro revisor, externo ao processo, resolvendo a questão envolvida. Foram extraídos dos estudos dados da autoria (referência), o design do estudo (delineamento), a amostra, a intervenção utilizada e os principais desfechos. Uma síntese narrativa dos dados foi aplicada para comparar os efeitos de diferentes intervenções dietéticas sobre os resultados.

Quadro 1. Síntese da estratégia de busca nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Estudos encontrados
PubMed	((("endometriosis"[Title]) AND ("diet"[Title]) OR ("nutrition"[Title])) AND ("intervention"[Title]))*	151
	("endometriosis"[All Fields]) AND ("diet"[Title/Abstract])	3
	((("endometriosis[Title/Abstract]) AND (diet[Title/Abstract])) OR (nutrition[Title/Abstract])) AND (intervention[Title/Abstract])	1.768
Embase	('endometriosis'/exp endometriosis) AND nutrition:ab,ti AND [2012-2022]/py	66
LILACS	Endometriose AND dieta	6

AskMEDLINE	What dietary interventions have been used to improve symptoms of endometriosis?	50
------------	---	----

*Filters applied: Free full text, Full text, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.

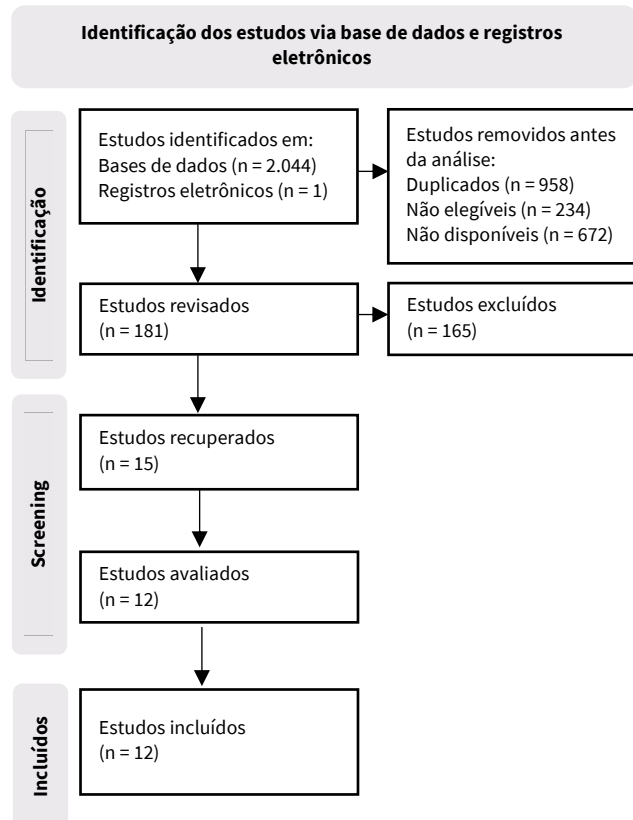
Fonte: elaborado pelos autores (2023).

Durante o processo, foram encontrados outros estudos que mensuraram a influência dos alimentos no desencadeamento da endometriose. Estes, por sua vez, foram considerados e apresentados em quadro separado. Isto porque os dados podem ser valiosos para melhor entendimento ou confronto nas discussões sobre o assunto.

Resultados e Discussão

Dos 2.044 trabalhos encontrados, apenas 12 estudos tiveram os critérios de elegibilidade compatíveis com as exigências do método traçado, e responderam à pergunta norteadora (Figura 1). Para mais, outros estudos que versam sobre a influência de alimentos, minerais e vitaminas no desenvolvimento ou agravamento da endometriose também foram analisados.

Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.



Fonte: elaborado pelos autores (2023).

Do total de estudos identificados, sete trabalhos foram selecionados e versam sobre a influência de alimentos ou da dieta no desenvolvimento ou agravamento da endometriose. Esses estudos não compõem a amostra final, dado o objetivo da pesquisa. Todavia, complementam os achados. Desses, cinco são coortes prospectivas, um estudo transversal e, uma

metanálise. Os estudos foram desenvolvidos nos Estados Unidos (n= 5), na Holanda (n= 1), e de modo virtual (n= 1). Alimentos lácteos, vitaminas B, C, D e E, cálcio, magnésio, frutas cítricas, carnes vermelhas, açúcares e alimentos ricos em fitoestrogênios foram testados, tais como, as oleaginosas (Quadro 2).

Quadro 2. Estudos que exploraram a influência da dieta no desenvolvimento ou agravamento da endometriose.

Referência	Design	n ¹	Intervenção	Desfechos
Harris et al. (2013)	Coorte prospectiva	1.385	Alimentos lácteos, vitamina D, cálcio e magnésio	Menos efeitos inflamatórios e menor chance de desenvolvimento de endometriose
Darling et al. (2013)	Coorte prospectiva	1.383	Tiamina, folato, vitamina C e vitamina E	O uso de alimentos ricos em micronutrientes como vitamina C, E, tiamina e folato são minimizam o risco e agravamento da endometriose
Harris et al. (2018)	Coorte prospectiva	2.609	Frutas, em especial, frutas cítricas	Diminuição de risco e sintomas de endometriose em 22%
Yamamoto et al. (2018)	Coorte prospectiva	3.800	Carnes vermelhas	Aumentam episódios de dor em mulheres com endometriose
Nodler et al. (2020)	Coorte prospectiva	581	Laticínios	Mulheres que consumiram mais de duas porções de iogurte por semana tiveram um risco 29% menor de diagnóstico de endometriose
Qi et al. (2021)	Metanálise	3.127*	Produtos lácteos	Consumir mais de três porções por dia de produtos lácteos minimiza o risco de endometriose
Van Haaps et al. (2022)	Estudo transversal	211	Restrição de carne vermelha, glúten, lactose, açúcares e nutrientes ricos de estrogênio	Melhora no autorrelato de funcionamento físico, psicológico, espiritual, participação social, funcionamento diário e qualidade de vida.

Legenda: ¹número da amostra; *amostra de sete estudos observacionais.
Fonte: elaborado pelos autores (2023).

Dos 12 estudos encontrados, seis foram ensaios clínicos, três de natureza prospectiva, dois estudos retrospectivos, e um qualitativo. O período de acompanhamento variou de um a 12 meses. Os estudos foram realizados na Itália (n= 3), Estados Unidos (n= 2), Irã (n= 2), Austrália (n= 1), Áustria (n= 1), Suécia (n= 1), Espanha (n= 1), e no Brasil (n= 1).

As intervenções incluíram dieta sem glúten, dieta mediterrânea, suplementação com vitamina C,

vitamina E, resveratrol, óleo de peixe, N-acetilcisteína, ácido alfa-lipóico e bromelaína, ômega 3/6, quercetina, vitamina B3, metilfolato, açafrão, parthenium, óleo de linhaça, restrição ou dieta pobre em de oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos, polióis e níquel (Quadro 3).

Abaixo, serão detalhadas discussões de algumas das intervenções utilizadas para o tratamento da endometriose.

Quadro 3. Intervenções dietéticas utilizadas no tratamento da endometriose.

Referência	Design	n ¹	Intervenção	Desfechos
Marziali et al. (2012)	Estudo retrospectivo	295	Dieta sem glúten	Não houve mudanças na sintomatologia
Ott et al. (2012)	Estudo prospectivo	68	Dieta mediterrânea	Alívio significativo da dor em geral e melhora do bem-estar
Santanam et al. (2013)	Ensaio clínico randomizado	59	Vitamina C + vitamina E	Após o tratamento com antioxidantes, a dor crônica melhorou em 43%, e a dismenorréia e dispáregia diminuíram em 37% e 24% das pacientes, respectivamente.
Almassinokiani et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado	39	Aumento do consumo de Vitamina D	Não há diferença entre o uso de vitamina D e placebo
Moore et al. (2017)	Estudo retrospectivo	160	Dieta pobre em FODMAP*	Redução superior a 50% nos sintomas abdominais.
Silva et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado	44	Suplementação com resveratrol	Não houve diferença significativa dos efeitos do resveratrol no tratamento de dor, quando comparado com o placebo
Sgnorile et al. (2018)	Estudo prospectivo	60	Grupo 1: ômega 3/6, quercetina, vitamina B3, metilfolato, açafraão, parthenium. Grupo 2: óleo de linhaça + metilfolato	Redução dos sintomas (cefaleia, cistite, dor muscular, cólon irritável, dismenorreia, dispáregia e dor pélvica) nas pacientes do grupo 1
Lete et al. (2018)	Ensaio clínico	398	Suplementação dietética com N-acetilcisteína, ácido alfa-lipóico e bromelaína	Melhora significativa na dor pélvica associada à endometriose
Borghini et al. (2020)	Estudo prospectivo	47	Dieta restrita em níquel	Diminuição de sintomas gastrointestinais, dismenorreia, dispáregia e dor pélvica
Nodler et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado	69	Grupo 1: vitamina D3; Grupo 2: óleo de peixe; e Grupo 3: placebo	As pacientes que fizeram uso de vitamina D e óleo de peixe tiveram melhora na dor, mas os resultados não foram estatisticamente diferentes daquelas que tomaram placebo
Vennberg Karlsson et al. (2020)	Estudo qualitativo	12	Alterações dietéticas orientadas	Aumento do bem-estar e diminuição dos sintomas característicos da endometriose
Amini et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado	60	Vitamina C + vitamina E	A ingestão de suplementos de vitamina C e vitamina E reduziu efetivamente a gravidade da dismenorreia e melhorou a dispáregia e a gravidade da dor pélvica

Legenda: ¹número da amostra; *FODMAP é um conjunto de alimentos fermentáveis que são mal absorvidos pelo organismo humano e podem causar desconforto intestinal.

Fonte: elaborado pelos autores (2023).

Resveratrol

O resveratrol (3,4,4'-trihidroxiestilbeno), é um fitoestrógeno natural, sintetizado por plantas, e presente em uvas escuras e mirtilos, após a exposição à radiação ultravioleta. Existem muitos estudos mostrando que o resveratrol tem efeitos antineoplásicos, antiinflamatórios, antioxidantes,

antiaterogênicos e antiangiogênicos (NAKATA; TAKAHASHI; INOUE, 2012; CHU et al., 2018). Os efeitos colaterais desse bioproduto são leves, tais como cefaleia e sonolência. Ademais, a literatura tem sugerido o uso do resveratrol para tratamento da endometriose, visto sua ação antiproliferativa em implantes endométricos, ainda que não em modelos humanos (BRUNER-TRAN et al., 2011; RICCI

et al., 2013; RUDZITIS-AUTH; MENDER; LASCHKE, 2013). Sabe-se que a presença de um processo inflamatório crônica acaba afetando o desenvolvimento da endometriose.

Em um grupo de mulheres com endometriose, o uso associado do produto com drospirinona e etinilestradiol, foi previamente investigado, e ao que parece, houve redução dos níveis de dor nessa associação em comparação com os produtos sintéticos isolados (MAIA et al., 2012). Todavia, pesquisadores brasileiros que investigaram o uso de 40mg de resveratrol por 42 dias, não chegaram a resultados satisfatórios no alívio dos sintomas, em especial, dor pélvica, com o uso do produto (da SILVA et al., 2017). Por sua vez, Bahat et al. (2022) sugerem que, com base em seus efeitos pró-apoptóticos, antiinflamatórios, antioxidantes e antiangiogênicos, o resveratrol pode ser um tratamento complementar à terapia médica em pacientes com endometriose.

Vitamina B

A deficiência de vitamina B pode estar relacionada à menorragia. Estudos demonstraram que as deficiências do complexo de vitamina B resultam na falha do fígado em inativar o estrogênio. Assim, o efeito do excesso de estrogênio no endométrio acaba com mais sangramento, enquanto o complexo de vitamina B pode ajudar a normalizar o metabolismo do estrogênio e, assim, reduzir o sangramento (AYRE; BAULD, 1946). A vitamina B1, na dosagem de 100mg/dia, também foi considerada em um estudo na Índia, e mostrou-se eficaz no tratamento da dismenorreia, em adolescentes e mulheres jovens (PROCTOR; FARQUHAR, 2002). Em seu estudo de coorte, Darling et al. (2013), utilizaram comparações ajustadas multivariadas para identificar que a ingestão de alimentos ricos em tiamina (vitamina B1), e folato (vitamina B9), gerava um risco 16% e 21% menor, respectivamente, de endometriose e complicações relacionadas.

Vitamina C e E

Estudos no México mostraram uma correlação inversa entre a ingestão de antioxidantes (vitamina E, vitamina C, zinco e selênio), e a endometriose, e uma melhora nos marcadores antioxidantes após a suplementação de uma dieta rica nesses produtos (HERNANDEZ-GUERRERO et al., 2009; MIER-CABRERA et al., 2009). Frutas cítricas são ricas nesses nutrientes, e uma investigação que observou a

associação do consumo dessas frutas com o risco de endometriose, confirmada por laparoscopia, mostrou uma relação inversa. Isto é, mulheres que consumiram ≥ 1 porção de frutas cítricas/dia tiveram um risco de endometriose 22% menor (HARRIS et al., 2018).

Nos Estados Unidos, a administração da vitamina C com vitamina E, ou seja, de antioxidantes, em mulheres com endometriose, diminuiu marcadores inflamatórios peritoneais, bem como, minoraram dor pélvica nessas mulheres. Ademais, ainda que sem melhora clínica significativa, o uso dos antioxidantes também auxiliou na dismenorreia e dispareunia (SANTANAM et al., 2013).

Na literatura, há uma clareza da grande influência que o estresse oxidativo gera em mulheres com endometriose. Logo, a redução desse marcador deve ser explorada (VITALE et al., 2018). Segundo Mulgund e colaboradores (2015), tanto a vitamina C como a vitamina E podem eliminar radicais livres e o estresse oxidativo. Isso é apoiado por um ensaio clínico iraniano, que também pontuou a diminuição de episódios de dor pélvica, dismenorreia e dispareunia (AMINI et al., 2021).

A suplementação de vitamina C pode ser considerada devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e antiangiogênicos, além do tratamento médico para prevenir o crescimento de implantes endometrióticos, especialmente para pacientes com alto estresse oxidativo. Por sua vez, em relação à vitamina E, para pacientes com endometriose grave e infertilidade associada, a suplementação pode ser útil como tratamento complementar. No entanto, pode ser mais apropriado usar suplementos combinados de vitamina E e vitamina C para o controle da dor (BAHAT et al., 2022).

Vitamina D

A vitamina D tem sido investigada por seu papel na regulação do crescimento celular normal, efeitos imunorreguladores em respostas inflamatórias crônicas, no incremento de citocinas anti-inflamatórias e na diminuição de citocinas pró-inflamatórias (BERGER et al., 1988; CALTON; KEANE; SOARES, 2015; van ETEN; MATHIEU, 2015). Dado que a endometriose é resultado de um processo inflamatório, o uso dessa vitamina poderia ajudar a esclarecer se ela é eficaz no tratamento da doença. No entanto, no primeiro ensaio clínico randomizado que investigou o efeito da vitamina D3 sobre a dismenorreia e/ou dor pélvica em mulheres com

endometriose, não foi possível a observação de melhora no quadro característico da doença (ALMASSINOKIANI et al., 2016). Mais tarde, a suplementação de vitamina por seis meses em adolescentes e mulheres jovens com endometriose foi investigada. Novamente, os resultados mostraram que não houve uma mudança clínica ou estatisticamente significativa na dor relacionada à doença (NODLER et al., 2020).

Ácidos graxos

Evidências mostram que os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 parecem induzir a regressão da endometriose, e diminuir a atividade inflamatória (NETSU et al., 2008; ATTAMAN et al., 2014; AKYOL et al., 2016). Todavia, Nodler et al. (2020), não encontraram alteração clínica no uso de óleo de peixe, rico em ômega-3, em mulheres com endometriose. Isso demonstra uma lacuna no conhecimento sobre esse bioproduto, carecendo de novas investigações.

Dieta mediterrânea

Alguns resultados sugerem que uma dieta mediterrânea, rica em ômega-3, fibras, frutas e vegetais ricos em antioxidantes, pode reduzir os sintomas da endometriose (OTT et al., 2012). Participaram do estudo 68 mulheres com diagnóstico de endometriose. As pacientes deveriam aderir a um regime que incluía vegetais frescos, frutas, carne branca, peixe rico em gordura, soja, alimentos integrais e outros ricos em magnésio e óleos. As participantes também foram orientadas a evitar bebidas ricas em açúcar, carne vermelha e gorduras de origem animal. Nesse estilo de dieta, orientada às mulheres que desejam fazer mudanças no estilo de vida, tanto o peixe consumido como o azeite extravirgem, possuem efeitos antiinflamatórios, inibindo a ciclooxigenase – responsável pela síntese de prostaglandinas. Ademais, alimentos da dieta mediterrânea, ricos em magnésio, podem impedir o aumento do nível de cálcio intracelular e promover o relaxamento uterino (FORMIN et al., 2006; OTT et al., 2012; NIRGIANAKIS et al., 2022).

Quercetina

A quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxiflavona), é um importante flavonol dietético encontrado em vegetais e frutas como cebola, couve-flor, alface,

casca de maçã e pimenta. Ela inibe a proliferação e induz a parada do ciclo celular em células endometrióticas. Além disso, demonstrou induzir apoptose por causar a produção de espécies reativas de oxigênio, fragmentação do DNA, perda do potencial de membrana mitocondrial, com estudos in vitro e in vivo (PARK et al., 2019). Em um estudo com animais, também foi demonstrado que possui efeitos antiestrogênicos e progestogênicos (CAO et al., 2014). Fadin et al. (2020), mostraram que a composição de quercetina com outros produtos, tais como, curcumina e acetilcisteína, pode ser útil como tratamento adjuvante na redução de sintomas dolorosos ligados à endometriose. Portanto, a quercetina pode ter um papel potencial como terapia natural para melhorar e tratar a endometriose.

N-acetilcisteína

N-acetilcisteína, é a forma acetilada do aminoácido cisteína. Esse aminoácido está naturalmente presente em alguns vegetais, como cebola e alho, e mostra uma ação antiproliferativa marcada in vitro em células cancerígenas de origem epitelial - também a origem de células endometriais (PORPORA et al., 2013). Estudos in vitro mostraram que a ação da N-acetilcisteína não envolve indução de morte celular nem se deve a um efeito tóxico específico; em vez disso, ele constrói uma via de diferenciação, incluindo a ativação de mecanismos moleculares específicos, todos convergem para o interruptor de proliferação, eventualmente causando diminuição da proliferação celular e uma diminuição no comportamento locomotor das células, especialmente relevante na endometriose. Ademais, o efeito combinado de N-acetilcisteína, ácido alfa-lipóico e bromelaína diminuiu significativamente a dor em mulheres com endometriose (LETE et al., 2018).

Magnésio

Em nossos achados, apenas Harris et al. (2013), consideraram o uso do magnésio para minimização de eventos inflamatórios em mulheres com endometriose. No entanto, esse nutriente tem sido utilizado na prática ginecológica e em estudos clínicos há alguns anos. Sua deficiência, por exemplo, tem sido relacionada à síndrome pré-menstrual. Estudos mostram que o uso do magnésio produz um relaxamento da musculatura lisa, e como resultado, pode afetar a menstruação retrógrada,

considerada a principal causa de endometriose. Logo, é preciso considerar intervenções dietéticas que considerem esse mineral em mulheres com endometriose (MATHIAS et al., 1998). Fontes ricas em magnésio são abacate, batatas, nozes, espinafre, entre outros.

Alimentos lácteos

Segundo Nodler et al. (2020), um alto consumo de laticínios durante a adolescência foi associado a um menor risco de endometriose. Na contramão desses achados, Krabbenborg et al. (2021), mostraram que a restrição desses alimentos traz menos riscos aos processos inflamatórios relacionados à endometriose, e por sua vez, é útil para alívio dos sintomas correlacionados à enfermidade. Os produtos lácteos, como uma parte importante da dieta, são ricos em uma variedade de aminoácidos e ricos em cálcio.

Estudos demonstraram que os produtos lácteos e a ingestão de cálcio na dieta estão inversamente correlacionados com o estresse oxidativo e inflamatório. Além disso, uma alta ingestão de produtos lácteos pode reduzir a inflamação vascular (ZEMEL; SUN, 2008; PEI et al., 2017). Postula-se que a menstruação retrógrada seja um potencial catalisador causal para a endometriose, e os altos níveis de magnésio encontrados nos produtos lácteos relaxariam a musculatura lisa e poderiam reduzir a menstruação retrógrada (ALTURA; ALTURA, 1987). Portanto, alguns pesquisadores levantaram a hipótese de que a ingestão de laticínios pode reduzir o risco de endometriose.

Uma metanálise, envolvendo mais de 120 mil participantes, mostrou que a ingestão de produtos lácteos está associada a uma redução da endometriose, com efeitos significativos quando a ingestão diária média ≥ 3 porções. Quando analisado de acordo com o tipo específico de produto lácteo, foi demonstrado que as mulheres com maior ingestão de laticínios e queijos com alto teor de gordura podem ter um risco reduzido de endometriose. No entanto, a alta ingestão de manteiga pode estar associada ao aumento do risco de endometriose (QI et al., 2021).

Carne vermelha

A ingestão de carne vermelha foi associada a um maior risco de endometriose. Segundo o estudo de Yamamoto et al. (2018), as mulheres que consomem mais de duas porções de carne vermelha por dia

tiveram um risco 56% maior de endometriose que aquelas que consomem ≤ 1 porção por semana. Anteriormente, um estudo italiano já havia destacado a influência negativa desse alimento na endometriose (PARAZZINI et al., 2004). Ressalta-se que o consumo de carne vermelha tem sido associado a inúmeras doenças crônicas, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares, e alguns tipos de câncer (PAN et al., 2012). Nesse sentido, faz-se importante a consideração de intervenções dietéticas com restrição desses produtos (VAN HAAPS et al., 2022).

Ressalta-se que essa é uma das poucas revisões sobre o assunto disponíveis na literatura. Para mais, estudos como esses são importantes para ampliar discussões acerca de intervenções que possam auxiliar no tratamento da endometriose. Também, os achados podem servir como subsídio para a orientação de profissionais que trabalham na área, ou de um planejamento de saúde e ações de promoção e prevenção voltadas às mulheres em risco ou com endometriose. Todavia, esse estudo possui algumas limitações. Destaca-se a impossibilidade de construção de uma metanálise, devido a alta heterogeneidade dos estudos, em especial, em seus dados metodológicos. Ademais, o uso do termo “nutrição”, ainda que em inglês, conduziu a investigação a caminhos voltados à segurança alimentar, isto é, fora do objetivo pretendido. Talvez, em futuras investigações sobre o tema, a supressão desse termo deva ser considerada. Embora outras revisões sobre o tema tenham explorado as intervenções em animais, acredita-se que mais estudos devem ser estimulados às mulheres de diferentes faixas etárias e grupos étnicos.

Conclusão

Os estudos não foram unânimes em relação a redução significativa da dor em mulheres com endometriose, por meio de intervenções dietéticas. Todavia, essas abordagens têm se mostrado promissoras no tratamento da doença. Visto o risco de viés envolvido, sublinha-se que profissionais da área, em especial, ginecologistas, gastroenterologistas, endocrinologistas e nutricionistas, considerem as intervenções dietéticas como um elemento adjuvante na terapêutica da endometriose, ainda que extremamente significativo. Mais estudos clínicos randomizados, utilizando outras intervenções, são

necessários para assegurar a eficácia da dieta no tratamento de mulheres com endometriose.

Referências

- Akyol A, Şimşek M, İlhan R, Can B, Baspınar M, Akyol H, Gül HF, Gürsu F, Kavak B, Akın M. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(6):835–839. doi: 10.1016/j.tjog.2015.06.018.
- Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med Sci Monit*. 2016; 22:4960–4966. doi: 10.12659/msm.901838.
- Altura BT, Altura BM. Endothelium-dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions. *Br J Pharmacol*. (1987) 91:449–51.
- Amini L, Chekini R, Nateghi MR, Haghani H, Jamialahmadi T, Sathyapalan T, Sahebkar A. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2021 May 26; 2021:5529741. doi: 10.1155/2021/5529741.
- Attaman JA, Stanic AK, Kim M, Lynch MP, Rueda BR, Styer AK. The anti-inflammatory impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids during the establishment of endometriosis-like lesions. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(4):392–402. doi: 10.1111/aji.12276.
- Ayre, J.E.; Bauld, W.A. Thiamine deficiency and high. estrogen findings in uterine cancer and in menorrhagia. *Science* 1946, 103, 441–445.
- Bahat PY, Ayhan I, Özdemir EU, İnceboz Ü, Oral E. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022159. doi: 10.23750/abm.v93i1.11237.
- Berger U, Wilson P, McClelland RA, et al. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):607–13.
- Borghini R, Porpora MG, Casale R, Marino M, Palmieri E, Greco N, et al. Irritable bowel syndrome-like disorders in endometriosis: prevalence of nickel sensitivity and effects of a low-nickel diet. An open-label pilot study. *Nutrients*. 2020;12(2). 10.3390/nu12020341.
- Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, Sokalska A, Haines K, Duleba AJ. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. *Biol Reprod*. 2011;84(1):106–112.
- Calton EK, Keane KN, Soares MJ. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(4):367–73.
- Cao Y, Zhuang M-F, Yang Y, et al. Preliminary study of quercetin affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis on rat endometriosis model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
- Chu M, Almagro L, Chen B, et al. Recent trends and comprehensive appraisal for the biotechnological production of trans-resveratrol and its derivatives. *Phytochemistry Reviews*. 2018;17(3):491–508.
- Darling AM, Chavarro JE, Malspeis S, Harris HR, Missmer SA. A prospective cohort study of Vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. *J Endometr*. 2013 Jan 1;5(1):17–26. doi: 10.5301/je.5000151.
- Fadin M, Nicoletti MC, Pellizzato M, Accardi M, Baietti MG, Fratter A. 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 Ginecol*. 2020 Oct;72(5):285–291. doi: 10.23736/S0026-4784.20.04615-8.
- Fomin VP, Gibbs SG, Vanam R, Morimiya A, Hurd WW. Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1384–1390. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.045.
- Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and

- vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013 Mar 1;177(5):420-30. doi: 10.1093/aje/kws247.
- Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2018 Apr 1;33(4):715-727. doi: 10.1093/humrep/dey014.
- Hernandez Guerrero CABML, de la Jara Diaz J, Mier Cabrera J, Bouchan Valencia P. Endometriosis, and deficient intake of antioxidants molecules related to peripheral and peritoneal oxidative stress. *Ginecol Obstet Mex.* 2009; 74:20-8.
- Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022 Nov 14;379:e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750.
- Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid, and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep; 228:221-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.002.
- Maia H Jr, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health.* 2012; 4:543-549.
- Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir.* 2012;67(6):499-504.
- Mathias JR, Franklin R, Quast DC, et al. Relation of endometriosis and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract: new insights. *Fertil Steril.* 1998 Jul;70(1):81-8.
- Mendes da Silva D, Gross LA, Neto EPG, Lessey BA, Savaris RF. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc.* 2017 Mar 15;1(4):359-369. doi: 10.1210/js.2017-00053.
- Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Mendez S, Jimenez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009; 7:54.
- Moore JS, Gibson PR, Perry RE, Burgell RE. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017;57(2):201-205. doi: 10.1111/ajo.12594.
- Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res.* 2021 Mar;154(3):446-454. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18.
- Mulgund A., Doshi S., Agarwal A. The role of oxidative stress in endometriosis. *Handbook of Fertility.* 2015:273-281. doi: 10.1016/B978-0-12-800872-0.00025-1.
- Nakata R, Takahashi S, Inoue H. Recent advances in the study on resveratrol. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2012;35(3):273-279.
- Netsu S, Konno R, Odagiri K, Soma M, Fujiwara H, Suzuki M. Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90(4 Suppl):1496-1502. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.014.
- Nirgianakis K, Egger K, Kalaitzopoulos DR, Lanz S, Bally L, Mueller MD. Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: a Systematic Review. *Reprod Sci.* 2022 Jan;29(1):26-42. doi: 10.1007/s43032-020-00418-w.
- Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, Fadayomi A, Harris HR, Missmer SA. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2020 Jul 1;112(1):229-236. doi: 10.1093/ajcn/nqaa096.
- Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;222(3):257.e1-257.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.010.
- Ott J, Nouri K, Hrebacka D, Gutschelhofer S, Huber J, Wenzl R. Endometriosis and nutrition-

- recommending a Mediterranean diet decreases endometriosis-associated pain: an experimental observational study. *J Aging Res Clin Practice*. 2012;1:162–166.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Archives of internal medicine*. 2012;172(7):555–563.
- Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2004;19(8):1755–1759.
- Park S, Lim W, Bazer FW, et al. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2019; 63:87–100.
- Pei R, DiMarco DM, Putt KK, Martin DA, Gu Q, Chitchumroonchokchai C, et al. Low-fat yogurt consumption reduces biomarkers of chronic inflammation and inhibits markers of endotoxin exposure in healthy premenopausal women: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. (2017) 118:1043–51.
- Porpora MG, Brunelli R, Costa G, et al. A promise in the treatment of endometriosis: an observational cohort study on ovarian endometrioma reduction by N-acetylcysteine. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013
- Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. *Clin Evid*. 2002; 7:1639–53.
- Qi X, Zhang W, Ge M, Sun Q, Peng L, Cheng W, Li X. Relationship Between Dairy Products Intake and Risk of Endometriosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021 Jul 22; 8:701860. doi: 10.3389/fnut.2021.701860.
- Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Bastón JI, Singla JJ, Meresman GF, Barañao RI. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(1):178–188.
- Rudzitis-Auth J, Menger MD, Laschke MW. Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1339–1347.
- Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res*. 2013 Mar;161(3):189–95. doi: 10.1016/j.trsl.2012.05.001.
- Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. *J Cell Physiol*. 2018;233(8):5920–5925. doi: 10.1002/jcp.26401.
- Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1–2):93–101.
- Van Haaps A, Wijbers J, Schreurs A, Mijatovic V. A better quality of life could be achieved by applying the endometriosis diet: a cross-sectional study in Dutch endometriosis patients. *Reprod Biomed Online*. 2023 Mar;46(3):623–630. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.12.010.
- Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun;23(3):333–355. doi: 10.1007/s11154-021-09666-w.
- Vennberg Karlsson J, Patel H, Premberg A. Experiences of health after dietary changes in endometriosis: a qualitative interview study. *BMJ Open*. 2020;10(2):e032321. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032321.
- Vitale S. G., Capriglione S., Peterlunger I, et al. The role of oxidative stress and membrane transport systems during endometriosis: a fresh look at a busy corner. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018; 2018:14. doi: 10.1155/2018/7924021.7924021.
- Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Aug;219(2):178.e1–178.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.034.
- Zemel MB, Sun X. Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *J Nutr*. (2008) 138:1047–52. doi: 10.1093/jn/138.6.1047

Contribuições dos autores

Matheus OS contribuiu para a concepção e projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Editor-chefe

José Claudio Garcia Lira Neto

Copyright © 2023 Revista Científica Integrada.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY. Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.