

Influência do consumo de ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes na endometriose: Revisão de literatura

Influence of consumption of fatty acids, vitamin D and antioxidants on endometriosis: Literature review

Rayssa Carvalho Teodoro, Simone Denise David
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma condição inflamatória crônica estrogênio-dependente caracterizada por crescimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É uma desordem multifatorial com envolvimento genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais. O principal sintoma é a dor pélvica, mas, devido ao caráter inespecífico dos sintomas, o atraso no diagnóstico e a limitada eficácia dos tratamentos vigentes, buscam-se novas formas de controlar a doença, e a alimentação é uma dessas. Vitamina D e ômega-3 parecem ter efeitos sobre mecanismos inflamatórios e de crescimento celular respectivamente, assim como antioxidantes, como vitamina A, C e E, controlam o estresse oxidativo. **Objetivo:** Avaliar a influência de dieta rica em ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes na fisiopatologia e no tratamento de endometriose. **Metodologia:** Revisão literária nas bases de dados PUBMED, COCHRANE e LILACS entre 2016 e 2021 com 84 artigos encontrados e, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 19 artigos foram lidos na íntegra sobre o tema. **Resultados:** Quatro artigos relacionados a ácidos graxos, metade dos quais demonstra aparente redução de dor com este consumo, mas sem significância estatística; um outro artigo não confirmou relação entre consumo de peixes com endometriose e outro evidenciou redução de sintomas algícos com consumo de ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes. Em relação a antioxidantes, cinco artigos foram encontrados e todos obtiveram relação positiva entre consumo de antioxidantes e endometriose. Ao passo que 10 artigos abordaram o tema de vitamina D, metade dos quais demonstrou relação entre hipovitaminose D e endometriose, já a outra metade não conseguiu tal confirmação. **Conclusão:** Ácidos graxos poli-insaturados, como ômega-3, parecem reduzir sintomas algícos na endometriose; a vitamina D parece modular a patogênese, sendo a hipovitaminose D um potencial componente de severidade da doença; todavia, devido à heterogeneidade dos estudos, não se pode confirmar essas associações. Por outro lado, antioxidantes têm controle sobre estresse oxidativo e melhoram a sintomatologia da endometriose.

Descritores: Endometriose; dieta; dietoterapia; suplementos nutricionais; antioxidantes; vitamina D; ácidos graxos.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic oestrogen-dependent inflammatory condition, characterized by growth of endometrial tissue outside of uterine cavity. It is a multifactorial disorder, involving genetic, hormonal, immunological and environmental factors. The main symptom is pelvic pain, but the often nonspecific symptoms, the delay in diagnosis and limited amount of success of treatment drives the search for new ways to control the disease, such as diet modifications. Vitamin D and omega-3 seems to control inflammatory and cell growth mechanisms respectively; also antioxidants, as vitamins A, C and E, controls the oxidative stress. **Purpose:** evaluate the influence of diet rich in fatty acids, vitamin D and antioxidants in endometriosis Pathophysiology and treatment. **Methods:** Literature review on PUBMED, COCHRANE e LILACS database between 2016 and 2021; 84 articles were found and, after application of inclusion and exclusion criteria, 19 articles remained to be fully analysed. **Results:** Four articles related to fatty acids, half of them with apparently reduction in pain symptom, but without statistical significance; one article didn't confirm relation between fish consumption and endometriosis and another one showed decrease in pain symptoms with fatty acids, vitamin D and antioxidants consumption. About antioxidants, five articles were found and obtained positive relation between antioxidants consumption and endometriosis. Whereas, 10 articles discussed about vitamin D, half of them showed relation between low level of vitamin D and endometriosis and the other half couldn't confirm this correlation. **Conclusion:** Polyunsaturated fatty acids, like omega-3, seems to reduce pain symptoms in endometriosis, vitamin D modulates its pathogenesis and low level of vitamin D may contribute to the severity of the disease. However, due to heterogeneity of studies, these associations can't be confirmed. On the other hand, antioxidants control oxidative stress and decrease pain symptoms in endometriosis.

Keywords: Endometriosis; diet; diet therapy; dietary supplements; antioxidants; vitamin D; fatty acids.

Correspondência:

Rayssa Carvalho Teodoro
E-mail: rayssa.ct@gmail.com
Data de submissão: 10/02/2022
Data de aceite: 13/01/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição inflamatória crônica estrogênio-dependente que acomete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. Estima-se que seja responsável por 20% das consultas ginecológicas e por 45% na redução de produtividade laboral¹⁻⁵.

Definida pela presença de tecido endometrial glandular e/ou estromal fora da cavidade uterina, geralmente acomete a região pélvica, principalmente ovários, tubas uterinas, peritônio e ligamentos uterossacro e largo e raramente pode ser encontrado endométrio ectópico em sítios extra pélvicos, como cavidade pleural, pele, diafragma. Consequentemente, o tecido endometrial em outras regiões resulta em inflamação e processo cicatricial local^{2,5-6}.

Grande parte das mulheres com dor pélvica crônica, em torno de 40-87%, apresentam endometriose, sendo este um dos principais sintomas da doença, com intensidade pior nas adolescentes. Além disso, a endometriose associa-se a dor pélvica, infertilidade, sintomas urinários e psicossociais, como depressão, fadiga e isolamento social. É portanto, uma desordem com efeitos físicos, mentais e sociais, com impacto considerável na qualidade de vida feminina. Além disso, estudos recentes evidenciam maiores taxas de complicações obstétricas nas pacientes com endometriose, como abortamento, parto prematuro e taxas elevadas de cesarianas^{1,3-5,7-8}.

O diagnóstico definitivo é feito mediante inspeção da cavidade pélvica para biópsia e análise anatomopatológica. A falta de testes não invasivos precisos, bem como o caráter inespecífico dos sintomas podem causar um atraso de até sete anos ou mais no diagnóstico da doença, se os sintomas surgirem antes dos 19 anos^{3,5}.

A etiologia da endometriose permanece incerta. As três principais teorias sobre a fisiopatologia da doença, que são a teoria da

implantação de Sampson, da metaplasia celômica de Mayer e da indução, falharam em determinar o mecanismo de endometriose. Estudos recentes acrescentaram outros dados no desenvolvimento das lesões que favorecem o caráter multifatorial da doença com envolvimento genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais^{1,7,9}.

O fluido peritoneal tem um papel fundamental na etiologia da endometriose. Há aumento de inflamação, estresse oxidativo, fatores de crescimento e mediadores de dor à medida que a doença progride⁶. A inflamação crônica parece ter influência importante na patogenia da doença. Os vários mecanismos inflamatórios entre os tipos de endometriose (peritoneal, ovariana e profunda) podem ser tanto causa quanto razão das discrepâncias dos sintomas de infertilidade e dor entre eles¹⁰.

A eliminação retrógrada de células endometriais no peritônio induz redução de células *T* citotóxicas e *natural killers* e aumento na concentração e ativação de macrófagos no fluido peritoneal, o que pode estimular uma resposta inflamatória com recrutamento local de citocinas inflamatórias, neutrófilos, granulócitos, mastócitos, interleucina 6 (IL-6), fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF), fatores de necrose tumoral alfa (TNF α) e, consequentemente, um defeito de "vigilância imunológica", a qual previne a eliminação de debris menstruais. Dessa forma, esse processo imunogênico acaba por promover angiogênese e facilitar implantação e crescimento de células endometriais em sítios ectópicos^{10,11-12}.

Os macrófagos, parte do sistema imune inato, são as células predominantes nos fluidos peritoneais de mulheres com endometriose e são uma importante fonte de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF). O VEGF do inglês: Vascular Endothelial Growth Factor é um tipo de mitógeno que promove angiogênese em condições fisiológicas e patológicas, considerado um fator de sobrevivência para as células endoteliais. Qualquer mudança na ativi-

dade ou inibição de fatores angiogênicos é um gatilho para a implantação e para o desenvolvimento de lesões endometrióticas⁸.

A interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), prostaglandinas, monócito-quimiotático proteína 1 (MCP-1), regulador de quimiocina, células T, TNF α , hormônios, fatores de crescimento, entre outros estão presentes em maiores ou menores quantidades na endometriose e têm influência no processo da doença¹³. Além disso, há um aumento da tolerância imune, autoimunidade, células T helper (Th17), interleucina 17 (IL-17)^{2-3, 7-8}, tetraclorodibenzo-dioxina (TCDD), associado ao aumento de receptor arilo hidrocarboneto (AhR). O receptor alfa estrogênico (ER α) pode exacerbar os sintomas, com o estrogênio também regulando os sintomas pela via receptor beta estrogênico (ER β). Como ambos os receptores estrogênicos são localizados nas mitocôndrias, estas podem ter alterações funcionais significativas na endometriose. O aumento do estresse oxidativo nas células endometriais é compensado pelo aumento da superóxidodismutase mitocondrial (SDO2) mediado pelo ER β , que leva ao aumento de fosforilação oxidativa e produção de ATP mitocondriais, bem como ao aumento do citocromo P450 (CYP) 1B1 mitocondrial. O fato de a endometriose apresentar alterações de função mitocondrial, estresse oxidativo e fatores de crescimento, similarmente ao que sucede no crescimento tumoral, leva a crer que há ligação patofisiológica entre ambas as desordens⁶.

Os macrófagos ativos geram um estresse oxidativo, que consiste no aumento de peróxidos lipídicos, a degradação ou formação de produtos originados da interação deles com lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e outras proteínas. Produtos oxidativos de ácidos graxos poli-insaturados como 8-iso-prostano, 13 ou 9 - ácido hidroperoxi eicosatetraenóico (HPETE) e ácido hidroxí eicosatetraenoico (HETE) são conhecidos por aumentarem nociceptores¹³.

Aparentemente a vitamina D reduz a proliferação de fatores inflamatórios e aumenta a apoptose celular assim como ômega-3 reduz os fatores de crescimento e limita a sobrevivência celular, o que pode reduzir a progressão da endometriose⁹.

Evidências recentes de receptores de vitamina D (VDR) e de enzimas de síntese de vitamina D nas diferentes células e tecidos humanos sugerem que este secosteroide lipossolúvel tem um importante papel na saúde humana geral. Ademais, a hipovitaminose D é fator de risco para diversas condições, como doenças autoimunes, inflamatórias e malignas. Nos últimos anos a correlação entre vitamina D e endometriose tem sido reportada na literatura².

Ademais, o estresse oxidativo parece ter implicação no desenvolvimento da doença. Eritrócitos, macrófagos e o transplante de células endometriais apoptóticas pela menstruação retrógrada na cavidade peritoneal podem induzir um estresse oxidativo. Radicais livres de oxigênio (ROS) são intermediários produzidos pelo metabolismo normal do oxigênio e são mediadores inflamatórios conhecidos por modularem a proliferação celular e possuem efeitos deletérios. Os macrófagos ativos atuam na degradação dos eritrócitos, os quais liberam fatores pró-oxidativos e pró-inflamatórios, como heme e ferro, relacionados com a formação dos deletérios ROS⁷.

As células desenvolveram um sistema antioxidante para limitar e desativar os ROS e reparar os danos às enzimas celulares (por exemplo: superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase), assim como alguns minerais nutricionais, as vitaminas C e E, também têm papel importante na neutralização de ROS^{4,6,9}. A Vitamina A parece ter influência na endometriose. Nas células endometriais humanas, foi demonstrado que o ácido retinóico suprime a IL-6 e a expressão de m-RNA¹⁴. Antioxidantes regulam o estresse oxidativo presente nos processos inflamatórios crônicos. Todos os nutrientes que se mostraram eficazes

no combate da dor relacionada à endometriose possuíam ações anti-inflamatórias ou antioxidantes, e atuam direta ou indiretamente na supressão da resposta inflamatória³.

Devido à limitada eficácia do tratamento farmacológico da endometriose e ao caráter crônico da afecção, as pacientes atualmente buscam novas alternativas de controle da doença, isso minimiza a sensação de incapacidade e frustração, assim como ajudam a qualidade de vida das mesmas³.

Fatores dietéticos parecem ter papel na etiologia da endometriose por meio da influência nos hormônios esteroides, fatores inflamatórios, imunes e antioxidantes. Dessa forma, cada vez mais pacientes têm buscado tratamentos alternativos dietéticos para controle de seus sintomas³. Devido ao crescente interesse acadêmico e populacional sobre este tema, o presente artigo visa analisar

a influência de certos alimentos e nutrientes relacionados à fisiopatologia e sintomatologia da endometriose.

OBJETIVOS

Avaliar as informações da literatura médica mais recente a respeito da influência de dieta rica em ácidos graxos, vitamina D e antioxidantes na fisiopatologia e no tratamento de endometriose.

MÉTODOS

Revisão de literatura nas bases de dados PUBMED, COCHRANE e LILACS com artigos publicados desde 2016 até junho 2021, com a combinação cruzada entre as palavras-chave *endometriosis AND diet OR diet therapy, OR dietary supplements, OR antioxidants, OR vitamin D, OR fatty acids*. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados foram listados na tabela abaixo.

Tabela 1 – critérios de inclusão e exclusão

Característica dos estudos	Inclusão	Exclusão
Participantes	Mulheres na menacme e perimenopausa Endometriose confirmada por cirurgia (laparotomia, laparoscopia)	- Mulheres menopausadas e pré-púberes - Suspeita de endometriose (sintomas clínicos sem confirmação histopatológica) - Sintomas diversos e inespecíficos (infertilidade, dismenorreia, dor pélvica)
Intervenção	Dieta com ácidos graxos, vitamina D e/ou antioxidantes	- Dieta com outros nutrientes (ex: zinco, ferro, magnésio, cálcio) - Dieta abrangente na endometriose - Tratamento hormonal (anticoncepção, análogos GnRH) - Fisiopatogenia da endometriose
Controle	Placebo (ex: azeite de oliva), dieta sem consumo de ácidos graxos, vitamina D e/ou antioxidantes	
Desfecho	Melhora dos níveis séricos de vitamina D, redução de fatores inflamatórios, resposta enzimática	
Desenho	Ensaio clínicos randomizados, casos-controles, coortes, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises	- Opinião de especialista, estudos em animais ou <i>in vitro</i>
Tipo de publicação	Artigos completos publicados e disponíveis	Cartas ao editor, diretrizes

Inicialmente foram encontrados um total de 78 artigos sobre o tema. Após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 19 artigos satisfatórios ao objetivo do trabalho (Figura 1), os quais foram lidos por completo e serão elucidados neste artigo.

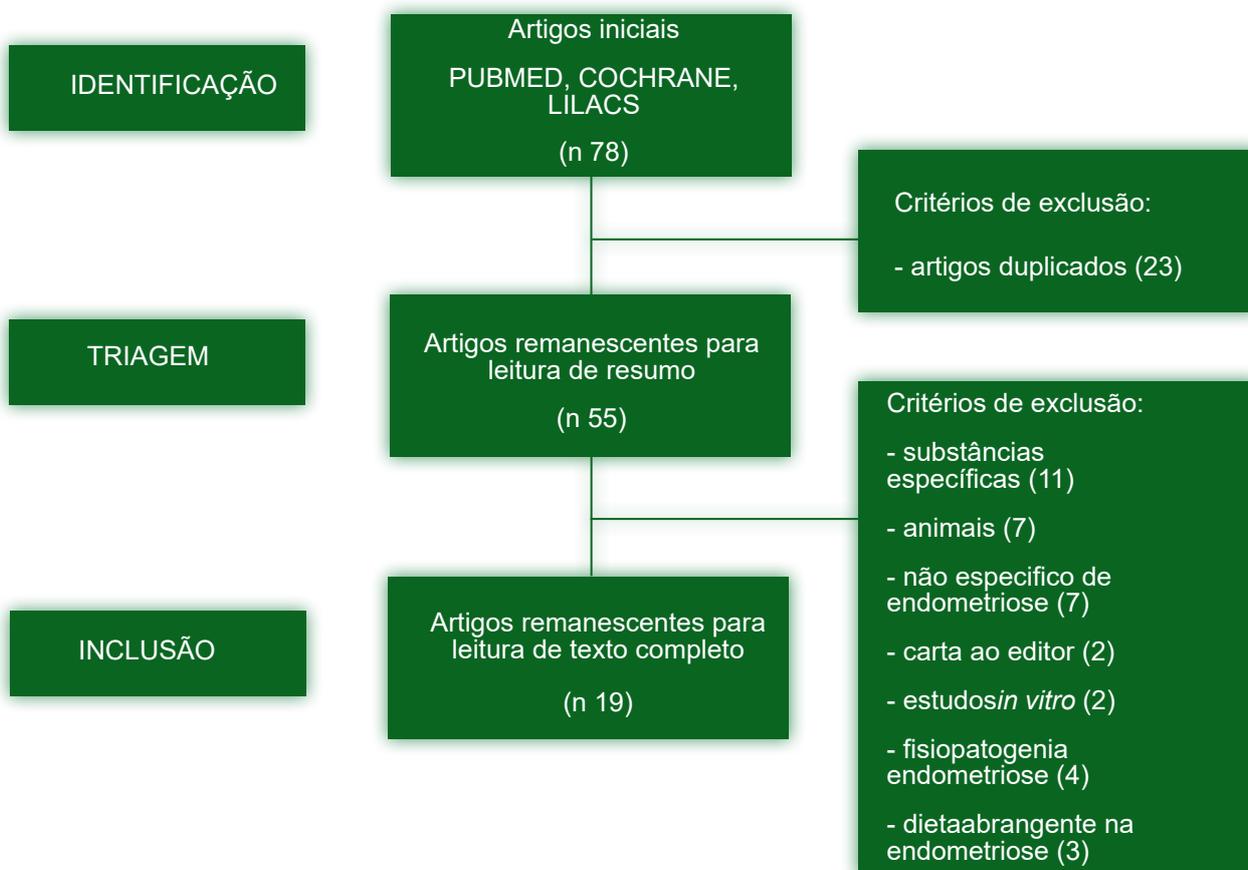


Figura 1 - Informações extraídas dos artigos selecionados, mediante critérios de inclusão e exclusão, serão apresentadas nos resultados em formato de tabelas com especificações por compostos de interesse.

RESULTADOS

Ácidos graxos

Em relação aos ácidos graxos, foram analisados três artigos prospectivos (dois de intervenção e um observacional) e uma revisão sistemática, conforme demonstração na tabela 2. Dois ensaios clínicos^{1,9} evidenciaram redução da dor com consumo de ácidos graxos, porém sem significância estatística. Uma coorte¹⁴ não evidenciou relação entre consumo de peixes, mariscos e ovos com endometriose, e uma revisão sistemática³ mostrou redução de sintomas algícos com consumo tanto de ácidos graxos quanto de vitamina D e combinação de vitaminas, antioxidantes, micronutrientes e ácidos graxos, apesar de não obterem mudanças no tamanho e recorrências de endometriomas.

Yamamoto et al.¹⁵, analisaram que o consumo de carne vermelha, processada ou não, se relacionou com maior taxa de laparoscopia por endometriose. A associação mais forte foi com mulheres sem histórico de infertilidade, e o consumo dose-dependente um fator de risco modificável para endometriose. Não houve associações com peixes, mariscos e ovos. Análises substitutivas sugerem que o consumo destes alimentos ao invés de carne vermelha pode se associar com menor chance de endometriose¹⁵.

Abokhrais et al.¹ avaliaram o consumo de éster etílico de ácido ômega 3 (O-PUFA) e o de azeite de oliva. Os dois grupos apresentaram tendência de melhora da escala de dor, porém sem diferença estatística significativa entre ambos.

Noodler et al.⁹, tiveram como objetivo principal avaliar mudanças algicas e, em segundo plano, alterações em qualidade de vida e uso de analgésicos em mulheres jovens que fizeram uso de óleo de peixe e vitamina D. Participantes foram similares na pontuação de dor pelo VAS: 6.0 ± 1.9 no placebo, 7.0 ± 2.2 na vitamina D e 5.9 ± 2.9 no óleo de peixe. Nenhuma mudança consistente de padrão de qualidade de vida física ou mental foi vista entre os grupos, e as participantes reportaram uso similar tanto de analgésicos para controle de sintomas da endometriose, quanto de consumo de vitamina D e ômega-3. A suplementação com óleo de peixe teve uma melhora menos significativa (metade da redução da dor na escala VAS) quando comparado aos outros dois grupos. As mudanças não tiveram significância estatística entre os três grupos durante o período de intervenção.

Tabela 2 – Artigos sobre ácidos graxos

1º autor	Desenho do estudo	N amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Yamamoto et al (2018) ¹⁵	Coorte prospectiva	81.908 mulheres do NHSII	Questionário alimentar - carne vermelha processada ou não - aves - peixes, mariscos - ovos	Risco de endometriose pior pelo consumo de carne vermelha e sem relação com peixes, mariscos e ovos	Carne 0.0001 Peixe, marisco e ovo 0.65 0.61 0.09
Abokhrais et al (2020) ¹	Ensaio clínico randomizado	17 mulheres - O-PUFA 16 mulheres - azeite de oliva	O-PUFA (1g ômega-3) Azeite de oliva (2 cápsulas/dia)	Melhora da dor e qualidade de vida, sem diferença estatística entre grupos	Dor: 0.322 e 0.056 Qualidade de vida: 0.67 0.356 0.379
Noodler et al (2020) ⁹	Ensaio clínico randomizado	27 mulheres - vitamina D 20 mulheres - óleo de peixe 22 mulheres - placebo	Vitamina D3 (2000ui/dia) Óleo de peixe (1g ômega-3 + EPA + DHA) Placebo (1 cápsula/dia)	Melhora da dor severa, sem diferença estatística entre grupos	Vitamina D3 0.02 Óleo de peixe 0.39 Placebo 0.07
Huijs, Nap (2021) ³	Revisão Sistemática	112 mulheres (3 estudos) 60 mulheres (4º estudo)	112 mulheres (palmietolamina-EPA - e transpolidatina) 60 mulheres (ácido alfalipóico, EPA, mirra)	3 estudos - Redução da dor 4º estudo - Redução da dor sem influenciar tamanho endometrioma	3 estudos 0.0069 < 0.0001 < 0.001 4º estudo 0.05

Huijs, Nap³, concluíram haver redução da dor por meio do consumo de ácidos graxos. Todavia, um estudo de De Leo et al. (2019),¹⁶ mostrou que apesar de haver redução significativa da dor pélvica crônica e dismenorreia, pelo consumo de ácido alfalipólico, palmitoiletanolamida e mirra. Não foi vista diferença de volume cístico.

Na sequência, esta revisão sistemática analisou o consumo de vitamina D. O artigo de Almassinokiani et al.,⁵ um estudo duplo-cego randomizado, não obteve diferença estatística na dor entre mulheres que tomaram vitamina D oral e placebo. Já o artigo de Ailawadi et al.¹⁷ mostrou melhora na escala de dor. Contudo, a vitamina D foi oferecida como *add-back-therapy* junto ao cálcio para prevenir perda óssea, em mulheres que estavam sob uso de letrozol e acetato de noretindrona. Desta forma, não há como definir a influência específica da vitamina D no sintoma algico da endometriose³.

Por fim, Sesti et al.,¹⁸ fizeram um estudo de análise da combinação na dieta de vitaminas B6, A, C e E, cálcio, magnésio, selênio, zinco, ferro, lactobacilos, ômega-3 e seis ácidos graxos¹⁸. Houve melhora da dor e qualidade de vida no grupo após cirurgia de endometriose quando comparado com grupo placebo. Efeitos dietéticos foram similares aos efeitos de terapia hormonal. Mas em um subgrupo de mulheres que se submeteram a cistectomia ou adesiólise por endometrioma não houve diferença na recorrência de endometrioma entre os grupos da dieta combinada, do uso de análogo de GnRH e do grupo placebo³.

Antioxidantes

Conforme apresentado na tabela 3, foram avaliados cinco artigos relacionados aos efeitos de antioxidantes na endometriose. Uma revisão sistemática⁷ mostrou o aumento de estresse oxidativo e redução de antioxidantes naturais na endometriose,

exceto em pacientes com endometrioma único. Uma coorte¹⁴ evidenciou que o consumo de frutas, principalmente as cítricas, pela presença de β -criptoxantina (um precursor da vitamina A), reduz o risco de endometriose, ao passo que vegetais crucíferos aumentam o risco. Um ensaio clínico⁴ mostrou que o consumo de vitamina C e E reduz os marcadores inflamatórios peritoneais e o sintoma de dor pélvica crônica. Um estudo clínico¹⁹ indicou que vitamina C e E em diferentes concentrações e tempos de incubação alteraram a expressão de VEGF nos macrófagos peritoneais, mas sem influenciarem na produção de VEGF. E, por fim, uma revisão literária⁶ concluiu que Vitamina A e ATRA, metabólito retinóico, modulam significativamente a fisiopatologia da endometriose.

Scutiero et al.⁷, mostraram que houve aumento da expressão de proteínas que regulam os danos durante inflamação e infecção, como HSP70, que previne interação anormal durante síntese protéica, aumento de peróxidos lipídicos (colesterol total, LDL e triglicérides) e de seus biomarcadores, como malondialdeído. Os peróxidos lipídicos, originados de fosfolipídeos insaturados, glicolipídeos e colesterol, são marcadores de estresse oxidativo e estão elevados na endometriose. Outros marcadores de estresse oxidativo encontrados na endometriose foram 8-hidroxi-2-desoxiguanosina, 8-isoprostano, 8-iso prostaglandina F₂ α e 25-hidroxicolesterol⁷.

Esses peróxidos lipídicos, juntamente com radicais livres e óxido nítrico, estão aumentados nos ovários e corroboram com a presença de oócitos imaturos e pior qualidade de embriões. As células da granulosa têm mais disfunção oxidativa e partículas apoptóticas. O sistema antioxidante é menos ativo na endometriose. A atividade enzimática antioxidante, como superóxido dismutase (SOD), catalase, glutatona peroxidase e redutase foram encontradas em menor quantidade. Além

disso, a atividade não enzimática também está menos expressa. Vitaminas A, C e E estão menos concentradas nos fluidos foliculares que os controles⁷.

Tabela 3 – Artigos sobre antioxidantes

1º autor	Desenho do estudo	N amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Scutiero et al (2017) ⁷	Revisão sistemática	Não se aplica	Marcadores de estresse oxidativo em soro, fluido peritoneal, fluido ovariano, córtex ovariano e tecido endometrial (tópico e ectópico)	Aumento do estresse oxidativo e redução de antioxidantes naturais	Não evidenciado
Harris et al (2018) ¹⁴	Coorte prospectiva (NHSII)	70.835 mulheres	Questionários alimentares	Consumo de frutas, principalmente as cítricas, diminuem risco de endometriose. Vegetais crucíferos aumentam o risco de endometriose.	Frutas 0.16 não linear (0.01) Frutas cítricas 0.004 *0.02 (βcriptoxantina) Vegetais 0.57 *0.03 (crucíferos)
East-Powell, Reid (2019) ⁴	Ensaio clínico randomizado	46 mulheres – vitaminas E e C 13 – placebo	1200ui vitamina E +1g vitamina C Placebo	Redução da dor e dos marcadores inflamatórios peritoneais e sintomade dor pélvica crônica	Dor 0.0055 Marcadores inflamatórios -RANTES: 0.002 - IL-6: 0.056 - MCP-1: 0.016
Hossein et al (2019) ⁸	Ensaio clínico	20 mulheres – fase proliferativa. 30 mulheres – fase secretora	Incubação: 24h-48h-72h Vitamina C e E50-100µM	Aumento na expressão VEGF, sem aumento de produção nos grupos de vitamina C e E 50µM e 100µM após 72 h. Apesar da insignificância estatística em cada grupo	Vitamina C - 100µM (72h):0.045 - 50µM (72h):0.012 Vitamina E - 50µM (72h):0.002 - 100µM (72h):0.001
Anderson et al (2019) ⁶	Revisão literária	Não se aplica	Avaliação de ATRA e vitamina A	Vitamina A e ATRAmulam a fisiopatologia da endometriose	0.01 0.0001-0.001

Harris et al.¹⁴, analisaram a ingestão de frutas e vegetais em mulheres que foram divididas em grupos de infertilidade prévia, sem infertilidade, tabagistas ou não; uma vez que a infertilidade pode alterar fatores de riscos e diagnóstico de doença assintomática, ao passo que tabagismo piora o estresse oxidativo.

Quando frutas e vegetais foram analisados separadamente, o consumo total de frutas reduziu o risco de endometriose, principalmente para mulheres fumantes. Consumo de três frutas por dia teve redução de 14% no risco, quando comparado com consumo de menos de uma porção por dia. Porém, não houve significância para mais de quatro porções por dia. Quando analisado pelos subgrupos, a associação só foi observada em mulheres sem infertilidade. Sendo o consumo de frutas cítricas, principalmente a laranja, a de maior relação, haja vista que apenas o consumo de β -criptoxantina, presente nas frutas cítricas, foi significativo para reduzir o risco de endometriose. Quanto maior o tempo de consumo, principalmente 4 a 6 anos antes do diagnóstico, melhor o efeito benéfico¹⁴.

Não houve associação entre o consumo total de vegetais e risco de endometriose. O consumo de vegetais crucíferos (brócolis, couve-flor, repolho e couve de Bruxelas) teve maior risco para endometriose. Apesar de estes vegetais conterem nutrientes já comprovadamente benéficos à saúde e serem uma boa fonte de fibras, podem não ser de fácil digestão e absorção, além de conterem, fermentados, mono-di-polissacarídeos e óleos (FODMAP), que pioram a síndrome do intestino irritável. Vegetais como milho e ervilha também tiveram aumento do risco de endometriose, enquanto folha de alface teve redução. Não houve efeito de vegetais, totais ou específicos, sobre o tabagismo¹⁴.

East-Powell, Reid⁴, avaliaram a evolução de parâmetros algícos (dor, dispareunia, disquezia, dismenorreia, dor pélvica crônica)

e marcadores inflamatórios no fluido peritoneal. O estudo mostrou redução significativa dos marcadores inflamatórios peritoneais, que poderiam estar relacionados ao desenvolvimento da dor na endometriose. Além disso, a combinação de vitaminas C e E reduziu o sintoma de dor pélvica crônica. Não houve diferença estatística em relação à dismenorreia e dispareunia, apesar dos níveis terem decrescido no grupo de intervenção.

Hosseini et al.⁸ mostraram que a expressão e produção de VEGF pela ação das vitaminas C e E foram diversas e, apesar de poderem expressar uma real atuação nos subtipos de VEGF e nos processos regulatórios após tradução, vários fatores estão envolvidos. Todavia, vitamina C e E em diferentes concentrações e tempos de incubação (principalmente após 72 horas nos grupos vitamina C 50 μ M (micra), vitamina E 50 μ M e 100 μ M) alteraram a expressão de VEGF nos macrófagos peritoneais, sem influenciarem na produção de VEGF. Não houve diferença significativa entre vitaminas e nem entre cada variável quando comparados diferentes concentrações e tempos de incubação.

Anderson⁶ evidenciou que o ácido all-trans retinoico (ATRA), um metabólito de vitamina A, previne dramaticamente a proliferação de cistos endometriais, além de reduzir a produção local de estradiol. A variação da exposição esteroideal ao longo do ciclo menstrual coordena a expressão dos receptores de retinoides e a síntese de ATRA, o que, por sua vez, modula a síntese de vários fatores alterados na endometriose, incluindo citocinas, conexina-43, matrix de metaloproteínas e integrinas. A biossíntese de ATRA parece estar prejudicada nas lesões de endometriose, além de haver uma redução da proteína tipo 1 de ligação celular ao retinoide (RBP)1.

A vitamina A pode aumentar as vias melatonérgicas, assim como otimizar a função mitocondrial. ATRA previne que o TGF- β e

IL-6 induzam as células Th17, favorecendo o aumento das células T regulatórias. Assim, há um papel da vitamina A e de seus metabólitos de ácido retinóico no balanço de citocinas anti e pró-inflamatórias. A regulação dos metabólitos de vitamina A, incluindo ATRA, é conduzida por enzimas endógenas induzidas pelos inibidores histona desacetilase (HDAC)⁶.

Um numeroso subtipo de células imunes está alterado na endometriose, o que inclui células T regulatórias no fluido peritoneal, combinado com o aumento de TGF- β e uma relativa redução de células Th17 tanto no fluido peritoneal como no sangue periférico. Essas mudanças possivelmente são relacionadas à severidade da doença. Níveis baixos de metabólitos da vitamina A podem surgir pelo aumento da CYP26. É de se esperar que níveis altos de TGF- β nos fluidos peritoneais séricos na endometriose reduzam a CYP26 e aumentem a disponibilidade de vitamina A e seus metabólitos. Isso indica que o aumento das células T regulatórias é coordenado pela maior disponibilidade de metabólitos de vitamina A, o que parece ser uma conexão quebrada na endometriose, possivelmente pela concomitância entre o aumento de atividades pró-inflamatórias e HDAC epigenético⁶.

A baixa produção de vitamina A pré-natal pode alterar significativamente o desenvolvimento intestinal pós-natal, e pode agir como o princípio etiológico, em parte pelo impacto do baixo nível de vitamina A nas vias regulatórias de funções celulares e mitocondriais. Dieta e suplementos que aumentem os níveis circulantes de vitamina A podem trazer benefícios e melhorar alguma disbiose ou permeabilidade intestinais concomitantes⁶.

Vitamina D

A análise da influência de vitamina D na endometriose foi feita mediante 10 artigos, elucidados nas tabelas 4 e 5. Metade destes,

demonstraram relação entre hipovitaminose D e endometriose, já a outra metade não conseguiu confirmar tal relação.

Almassinokiani et al.⁵ avaliaram a redução de dor pélvica aparentemente na endometriose. Todavia, o estudo mostrou níveis significativamente baixos de vitamina D3 séricos nas pacientes com endometriose severa em relação às pacientes com doença moderada e grupo controle, porém, sem efeito estatístico significativo na redução de dor pélvica e dismenorreia.

Ciavattini et al.¹⁹ obtiveram uma correlação linear entre nível sérico de vitamina D e o diâmetro de endometrioma, mesmo após ajuste de confundidores (idade, paridade, menarca, tabagismo, etc) que, no caso deste estudo, não mostrou diferença significativa entre os grupos. A hipovitaminose D mostrou ter um papel no desenvolvimento da endometriose e se correlaciona com a severidade da doença.

Ingles et al.²⁰, após tratamento com 1,25(OH)2D3, examinaram a expressão gênica global mediante sequenciamento de última geração, além da análise específica do gene CYP24A1, que é fortemente regulado pela vitamina D nos tecidos de endométrio normal e lesões endometriais.

O sistema de vitamina D parece estar ativado tanto em tecido tópico quanto ectópico na endometriose, como indicado pelo aumento da expressão da CYP24A1 em todas as lesões de endometriose, mas principalmente na cavidade uterina, o que indica que a expressão CYP24A1 está relacionada a sítios estrogênio-dependente²⁰.

O tratamento de células de estroma de endometriose com 1,25(OH)2D3 alterou a expressão de vias genéticas relacionadas a neuroangiogênese (a qual tem papel na progressão e estabelecimento de implantes endometriais ectópicos), a motilidade celular e

invasão (pela inibição de genes da família da caderina e da matrix de metaloproteinasas). Esses resultados suportam a influência da vitamina D na patogênese da endometriose²⁰.

Buggio et al.¹², mensuraram a dosagem de vitamina D na endometriose. A vitamina D foi categorizada em deficiência severa (<10 ng/mL), deficiência (<20 ng/mL), insuficiência (20-30 ng/mL) e suficiência (>=30 ng/mL). Não houve diferença estatística tanto entre os subgrupos de endometriose, quanto entre cada subgrupo e seu respectivo controle; mesmo com a segregação entre as categorias de vitamina D.

Tabela 4 – Artigos favoráveis sobre a ação da vitamina D na endometriose

1º autor	Desenho do estudo	N amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Ciavattini et al (2016) ¹⁹	Estudo coorte	49 mulheres férteis com endometrioma único.	42 mulheres - Hipovitaminose D 7 mulheres - Nível normal de vitamina D	Há relação entre hipovitaminose D, endometriose ovariana e tamanho de endometrioma	0.03
Ingles et al (2017) ²⁰	Ensaio clínico	43 amostras tissulares (38 de endometriose e 5 controles)	Aplicação de 1.25 (OH)2D3	Alteração da expressão de vias genéticas relacionadas a neuroangiogênese, à motilidade celular e invasão	CYP24A1 0.01
Cho et al (2019) ¹¹	Caso-controle	16 mulheres - endometriose 16 mulheres - controles	Nível sérico total elivre 25(OH)D e concentração de VDBP	Redução de níveis séricos totais de 25(OH)D. Sem associação com VDBP e seus polimorfismos	Nível total vitamina D baixo na endometriose 0.017 Nível livre vitamina D similar endometriose X controle 0.858 X 0.961 Concentração VDBP endometriose X controle 0.323
Qiu, et al. (2020) ²²	Metanálise	1763 mulheres 786 - endometriose 977 - controles	Avaliar nível de vitamina D circulantes nas pacientes com endometriose	Hipovitaminose D é potencial risco para endometriose. Pacientes tiveram níveis mais baixos de VD e relação negativa entre VD e severidade da doença	Nível baixo de vitamina D na endometriose 0.02
Pazhohan et al (2020) ²³	Ensaio clínico	34 mulheres	Vitamina D 50.000ui semanais	vitamina D pode mudar a atividade de β-catenina nas células de endometriose	Expressão forma ativa β-catenina 0.000 Tratamento X controle 0.012

Tabela 5 – Artigos desfavoráveis sobre ação da vitamina D na endometriose

1º autor	Desenho Do estudo	N da Amostra	Intervenção/ controle (dose) ou instrumento da observação	Desfecho	Significância estatística (p)
Almassinokianiet al (2016) ⁵	Ensaio clínico-randomizado	19 – placebo 19 - vitamina D3	Vitamina D3 50.000ui semanais	Sem diferença significativa na severidade de dor pélvica e dismenorrea	Dor 0.24 Dismenorrea 0.45
Buggio et al (2018) ¹²	Caso-controle	434 mulheres 217 – controle 90 - endometriose profunda 127 - endometriomas	Nível sérico de vitamina D	Ausência de associação entre nível sérico de vitamina D e tipos de endometriose	Nível médio profunda X endometrioma 0.14 Variação de vitamina D endometriose X controle 0.5
Giampaolino et al (2019) ²	Revisão literária	43 artigos	Relação entre vitamina D, VDBP, VDR e terapia com vitamina D na endometriose	Vitamina D pode atuar na patogênese endometriose e sua suplementação ter benefício no controle algico, mas ainda é preciso confirmar causa-efeito	Variável 0.004 – 0.97
Kalaitzopoulos et al (2019) ¹⁰	Revisão sistemática	2835 pacientes e 71,049 controles	Ação da vitamina D, VDBP, VDR na endometriose	heterogeneidade e diversidade dos estudos dificulta confirmação de influência da vitamina D na endometriose	Variável <0.001 – 0.63
Baek et al (2019) ²¹	Caso-controle	9 mulheres – endometriose moderada 7 mulheres – endometriose severa 16 mulheres – controle	Análise de concentração de 25(OH)D e VDBP	Vitamina D e VDBP não tiveram relação com a severidade da endometriose	Nível total de 25(OH)D X Gravidade de doença < 0.001 Ajuste gravidade e ESR 0.040 ESR e Ca 125 0.051 e 0.004

Em ambos os grupos, a concentração sérica média de vitamina D esteve abaixo do valor normal de referência, o que gera questionamentos sobre a validade do esquema categorizado. Ademais, a baixa de vitamina D pode ser resultado do próprio processo inflamatório da endometriose. Seguindo a linha de analisar a dosagem de vitamina D ainda em mulheres jovens para reduzir este viés, o estudo obteve informações das pacientes sobre exposição solar

na adolescência, porém, também não obteve diferenças estatísticas entre os grupos. Portanto, apesar da grande amostragem, o presente estudo não confirmou uma associação entre vitamina D e diferentes formas de endometriose¹².

Baek et al.²¹ avaliaram relação de mulheres com endometriose moderada (ASRM I/II) e avançada (ASRM III/IV) com concentrações total, livre e biodisponibilidade de 25(OH) D e proteína de ligação de vitamina D (VDBP).

Como marcadores de endometriose severa, a taxa de sedimentação eritrocitária (ESR), que é um índice de inflamação, e o CA 125 aumentaram nos grupos de endometriose. ESR variou entre os três grupos e teve tendência de aumento com a piora da severidade da doença; isso pode se dar pela variação da extensão de destruição tissular que ocorre à medida que a endometriose progride. Somente a proteína C reativa (PCR) não mostrou diferença entre os grupos²¹.

O valor total de vitamina D mostrou tendência a ter uma relação inversa com a severidade da doença. A análise mostrou que houve uma correlação positiva entre o nível sérico de 25(OH) D com a gravidade de endometriose e paridade. Após ajuste estatístico por gravidade e ESR, níveis totais de 25(OH) D e VDBP não foram significativos para relacionarem com severidade da endometriose²¹.

Kalaitzopoulos et al.¹⁰ analisaram a influência da vitamina D no diagnóstico e tratamento da endometriose. Foram 21 estudos, sendo 12 relacionados a metabólitos de vitamina D na endometriose, oito a VDBP, 3 a polimorfismo de VDR e 2 a enzimas reguladoras de vitamina D. Os tecidos analisados foram urina, plasma, tecido endometrial típico e ectópico, endometrioma e fluido peritoneal.

Há discrepâncias entre os resultados na literatura observada. Ensaio clínico tiveram resultados inconclusivos quanto ao papel no diagnóstico e tratamento da endometriose. Devido à heterogeneidade e diversidade dos presentes estudos, mais pesquisas são necessárias para elucidar a influência da vitamina D nos diversos tipos de endometriose¹⁰.

Cho et al.¹¹ mostraram que a gravidade e paridade foram mais baixos em pacientes com endometriose, em contrapartida ESR e CA 125 foram mais altos. Nível sérico total de 25(OH)D foi mais baixo na endometriose que nos controles, porém a vitamina D livre e

biodisponível, concentração e polimorfismos de VDBP não diferiram entre casos e controles; isso evidencia a ausência de associação destes últimos com a endometriose.

O fato de o PCR ter sido encontrado mais baixo e ESR mais elevado pode ser explicado porque a endometriose passa de uma fase aguda para crônica, acompanhada de destruição tissular, como nos casos de malignidade. Neste estudo, apesar de a maioria das mulheres terem deficiência de vitamina D, aquelas com endometriose apresentam concentrações séricas de 25(OH)D mais baixas que o grupo controle, o que favorece a ideia de associação de vitamina D com a patogênese de endometriose¹¹.

Giampaolino et al.² obtiveram resultados discrepantes. Enquanto alguns artigos mostraram relação entre hipovitaminose D e severidade de endometriose, outros não confirmaram tal relação. Os estudos não conseguiram confirmar a relação de polimorfismos de VDR com endometriose, sugerindo não haver associação com a patogênese dessa doença.

Em relação ao VDBP, alguns estudos mostraram aumento na concentração sérica de VDBP, no fluido peritoneal e na urina de pacientes com endometriose, enquanto outros não conseguiram confirmar tais associações. A presença de VDBP em fluido peritoneal sugere uma ação local e não sistêmica. A secreção urinária favorece uma ação inflamatória subclínica, ainda que não se saiba como e porque há a excreção de VDBP na urina, assim como não há possibilidade de usá-lo, por ora, como marcador diagnóstico².

Quanto à terapia com vitamina D, esta parece ter alguma ação benéfica no controle algico de endometriose moderada a grave, haja vista que vitamina D controla a ação inflamatória pela inibição de prostaglandinas. Além disso, a correlação de GC*2 e DBP, um polimorfismo de VDBP, vista no estudo de Faserl et al,

pode explicar, pelo menos em parte, a inabilidade de ativação fagocitária dos macrófagos (GcMAF). Uma terapia imuno estimulatória de GcMAF é sustentada por diversos estudos e, possivelmente, uma imunoterapia DBP-MAF em pacientes com alelo Gc*2 na DBP pode ser um tratamento com potencial curativo ou ao menos regulador da dor, sem interferência na ovulação. Ademais, apesar de imunoterapia ainda ser insuficiente, a ativação de macrófagos por esta via pode ser a base para uma nova era de tratamento da endometriose².

Qiu et al,²² publicaram estudo em que mulheres com endometriose apresentaram baixos níveis de vitamina D e uma relação inversa entre vitamina D e severidade da doença. A hipovitaminose D mostrou ser um potencial fator de risco para a endometriose, haja vista que pode modificar o microambiente de células endometriais mediante ação inflamatória e desordens imunes, bem como promover angiogênese.

Por fim, Pazhohan et al.²³, analisaram a expressão gênica e proteica de β -catenina nas mulheres com endometriose. Como resultado, obtiveram uma redução significativa da expressão da forma ativa de β -catenina no grupo intervenção, além da razão atividade/forma total ter demonstrado decréscimo. A vitamina D pode mudar pelo menos em parte, a via combinada Wnt/ β -catenina, a qual está mais expressa na endometriose e tem função de estimular implantes endometriais. Essa mudança ocorre por inativação da β -catenina, não por alteração em genes e proteínas da molécula, mas por uma ação pós-translacional²³.

DISCUSSÃO

Esta revisão literária propõe apresentar as evidências do papel de ácidos graxos, antioxidantes e vitamina D no manejo dos sintomas algícos e na influência sobre a fisiopatologia da endometriose.

Em relação aos ácidos graxos, o estresse oxidativo gera produção de peróxidos lipídicos, produtos oxidativos de ácidos graxos poli-insaturados. Aumentam nociceptores¹³ e cadeias curtas de ácidos graxos que estão presentes na microbiota intestinal⁸. O-PUFA reduz a concentração de triglicérides no plasma, além de regular prostaglandinas e citocinas, importantes fatores reguladores da endometriose, por meio da competição com ômega-6 PUFA na produção de mediadores lipídicos anti- inflamatórios. Além disso, já foi visto que os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) é um substrato na formação de uma variedade de mediadores anti-inflamatórios¹.

Dos quatro artigos analisados sobre o tema, dois obtiveram redução da dor na endometriose, porém sem significância estatística^{1,9}; um mostrou redução de sintomas algícos (dor e dismenorrea)³ e outro não mostrou evidência de relação entre a doença com o consumo de peixes, mariscos e ovos¹⁴, o que contradiz o que a literatura apresentou previamente. Carne vermelha pode reduzir a concentração de SHBG e aumentar estradiol circulante, uma vez que os alimentos de origem animal parecem conter estrogênio ou metabólitos estrogênicos, o que influencia diretamente na concentração sérica de hormônios esteroides. Também influenciam indiretamente pela presença de alto teor de colesterol, principal substrato para a síntese de esteroides²⁴. O óleo de peixe reduz níveis circulantes de prostaglandinas e os sintomas inflamatórios e dismenorrea¹⁵.

Apesar de aparentemente sugerirem, de modo geral, que o consumo de certos ácidos graxos pode ter controle sobre os sintomas algícos, a ausência de significância estatística pode se dar pelo pequeno tamanho amostral dos estudos e pelo uso de placebos ativos, como o azeite, que possui oleocantal, um anti-inflamatório natural, além de ômega 3 e 6. Portanto, mais estudos precisam ser

realizados com maiores amostras e melhor regulação de placebos ^{1,9}.

Diferentemente, os cinco artigos que abordaram a ação de antioxidantes foram favoráveis à influência destes na endometriose. Nitidamente, a endometriose é um processo inflamatório. Uma revisão evidenciou redução de antioxidantes e atividades não enzimáticas na endometriose, assim como aumento de peróxidos lipídicos e de reguladores inflamatórios, como a HSP70. A suplementação com vitamina C e E reduziu os marcadores inflamatórios, exceto em mulheres com endometriomas únicos, as quais não demonstraram diferenças de estresse oxidativo em relação a mulheres saudáveis ⁷. Já outros três estudos prospectivos mostraram que as vitaminas C e E reduzem marcadores inflamatórios, sintomas algícos e, em diferentes concentrações e tempos de incubação, alteram a expressão, mas não a produção, de VEGF nos macrófagos peritoneais. Ademais, o consumo de β -criptoxantinas, presente nas frutas cítricas, têm impacto na endometriose ^{4,8,14}.

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel que previne a propagação da peroxidação lipídica ao formar um radical de vitamina E. A vitamina C geralmente é indicada para ser usada em associação com a vitamina E porque ajuda na reciclagem dos radicais de vitamina E na molécula original ⁴.

De fato, vitaminas E e C têm atividades redutoras e inibitórias de marcadores inflamatórios, como IL1, IL6, MCP-1, os quais podem estar relacionados com a liberação de moléculas indutoras de dor. A vitamina E ainda exerce um efeito anti-inflamatório por inibir a liberação de prostaglandina E2, uma vez que reduz a atividade da ciclo-oxigenase e transformação do ácido araquidônico ⁴.

Além disso, vitaminas podem induzir a expressão da subunidade alfa do fator-1 induzido por hipóxia (HIF-1 α) e seus genes alvo, como VEGF. A resposta do HIF-1 α no VEGF foi

responsável pela indução da ativação do gene VEGF pela vitamina. O que pode ser a causa do aumento da expressão e produção de VEGF em tratamentos com vitaminas ⁸.

Outra revisão demonstrou a ação da vitamina A e seus metabólitos retinóicos, como ATRA, no balanço de citocinas anti e pró-inflamatórias e na coordenação do sistema imune. A biossíntese de ATRA está reduzida na endometriose, e a baixa produção de vitamina A pré-natal pode impactar nas vias regulatórias de funções celulares e mitocondriais intestinais pós-natais, sendo um princípio patofisiológico da endometriose⁶.

Já foi visto previamente que retinóides podem ter papel na alteração da produção aberrante de citocinas na endometriose, como o ácido retinóico, que, em dose e tempo-dependentes, atua na supressão de translação e transcrição de moléculas de IL6. Além disso, o VEGF contribui para a angiogênese de lesões endometrióticas, e o ácido retinóico pode suprimir proteínas e mRNA de VEGF. As frutas cítricas, com alto teor de β -criptoxantinas, aumentam a concentração sérica de retinóis, o que vai ao encontro dos resultados da revisão¹⁴.

Quanto à vitamina D, metade dos artigos demonstraram relação entre hipovitaminose D e endometriose e a outra metade não. Os resultados discrepantes entre si ocorreram provavelmente pela diferença populacional entre estudos, pequena amostragem e deficiência basal mundial de vitamina D.

Uma coorte¹⁶ apresentou relação entre hipovitaminose D e diâmetro de endometrioma, e com a severidade da endometriose. Um ensaio clínico ²⁰ evidenciou que a vitamina D tem influência na patogênese da endometriose, por alterar neuroangiogênese, motilidade celular e invasão. Um caso-controle¹¹ mostrou relação de baixos níveis séricos de vitamina D com endometriose, apesar de não ter tido associação confirmada de VDBP e seus polímeros

fismos. Uma revisão literária² demonstrou que a terapia com vitamina D parece ter ação benéfica sobre endometriose, sendo que VDBP e alguns de seus polimorfismos parecem atuar de forma local e subclínica na inflamação da endometriose. Por fim, um ensaio clínico²³ comprovou que a vitamina D pode modular ação de β -catenina.

Do outro lado, um ensaio clínico⁵ evidenciou hipovitaminose D, porém sem efeito estatístico na redução de dor pélvica crônica e dismenorreia. Um caso-controle¹² não conseguiu comprovar relação de endometriose com diferentes níveis de vitamina D. Um estudo observacional²¹ mostrou que, apesar de haver uma relação positiva entre vitamina D e endometriose, após ajustes estatísticos, os níveis totais de 25(OH)D e VDBP não foram significativos para mostrarem relação com severidade da endometriose. Em uma revisão sistemática¹⁰, apesar de vários artigos terem mostrado relação da endometriose com enzimas de vitamina D, como VDR e VDBP, outros foram inconclusivos para confirmá-las. Tal discrepância impede afirmar análise causa-efeito entre vitamina D e a doença. Os estudos analisados sugerem um potente papel do VDBP na patofisiologia da endometriose. A alta expressão de enzimas de vitamina D nas células endometriais de pacientes com endometriose favorece a ideia de uma ação autócrina e parácrina, ao invés do clássico efeito endócrino da vitamina D¹⁰.

Por fim, uma metanálise²², devido à heterogeneidade dos estudos, principalmente devido a diferenças na severidade de endometriose, no tamanho amostral de cada estudo e no uso prévio de hormônios, não conseguiu confirmar relação entre vitamina D e endometriose, apesar de alguns artigos mostrarem hipovitaminose D como potencial fator de risco para a doença. Mulheres com uso prévio de hormônios e amostragens pequenas (menos de 100 participantes) mostraram menores taxas de vitamina D. A infertilidade

pode ser um viés de confusão, uma vez que a vitamina D teve uma associação negativa com risco de infertilidade e níveis de hormônio anti-mulleriano. Além da heterogeneidade, houve falta de dados sobre hábitos de exposição solar, características fenotípicas, tipos de pele e outros elementos de confusão relacionados à vitamina D. E não foi possível analisar os níveis basais de vitamina D nas mulheres com diversos tipos de endometriose e nas inférteis²².

A vitamina D é um pró-hormônio lipofílico esteroide e grande parte advém do colesterol, o 7-dehidrocolesterol, produzido na pele a partir da exposição solar. Inicialmente é um composto inativo que, para se tornar ativo, precisa ser hidroxilado, primeiramente no fígado para a forma 25-hidroxivitamina-D3 (25(OH)D) pela 25- hidroxilase e, em um segundo momento, nos rins, pela 1 α -hidroxilase, para a forma ativa 1.25-hidroxivitamina-D3, também chamado de calcitriol. Essas hidroxilações ocorrem por intermédio de enzimas da família do gene CYP, principalmente o citocromo p450. E a 1 α -hidroxilase é expressa tanto em endométrio tópico quanto ectópico¹².

Devido sua composição lipofílica, a vitamina D precisa ser transportada no plasma mediante proteínas de ligação, sendo a principal o VDBP, um componente grupo- específico ou globulina-Gc, produzida no fígado e dependente dos níveis de estrogênio^{2,24}. Em segundo plano, é transportada ligada à albumina e menos de 1% está livre na circulação. Estas duas últimas são consideradas as formas biodisponíveis de vitamina D^{11,21}.

Além de ser importante no transporte de vitamina D, a VDBP é crucial na conversão para sua forma ativa e na reabsorção de seus metabólitos pelos rins. Além disso, atua como ativador de macrófagos e marcadores inflamatórios e seus níveis variam de acordo com resistência insulínica, inflamação, gestação e doenças hepáticas e renais²¹. VDBP liga-se a diversas formas de vitamina D, ergocalciferol (vitamina D2), colecalcife-

rol (vitamina D3), calcifediol (25(OH)D) e calcitriol (1,25(OH)2D3). A VDBP também tem ação de modular o sistema imune, atividade osteoclástica, quimiotaxia e transporte de ácidos graxos¹¹.

Além disso, a forma ativa da vitamina D é mediada principalmente pelo receptor de VD (VDR), que pode coativar reguladores de transcrições de genes alvos envolvidos não somente na homeostase de cálcio e fósforo, mas também na proliferação e diferenciação celular e resposta imune. VDR é expressa no esqueleto, sistema imune (linfócitos B e T, células de Langerhans e monócitos), paratireoides e órgãos reprodutivos. Há várias evidências que corroboram com a ação da forma ativa de vitamina D nos ovários e endométrio²⁵. O endométrio, além de ser um alvo para 1,25(OH)2D3, também é um sítio de síntese deste composto ativo²⁰. A vitamina D tem papel na regulação do crescimento normal celular e do sistema imune em processos inflamatórios crônicos. Aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias e reduz pró-inflamatórias, induz apoptose e supressão de angiogênese^{5,19}.

A principal via genômica responsável pela ação antiproliferativa e antineoplásica da vitamina D é a regulada pelo VDR. Uma questão a ser respondida ainda é se a expressão de VDR é causa ou efeito da endometriose. O polimorfismo de VDR não foi totalmente elucidado. VDBP, além do seu papel primordial de transporte de vitamina D e seus metabólitos, também já foi visto ser um potente ativador de macrófagos¹⁰.

Pacientes com endometriose também mostraram ter maior concentração de níveis séricos de 25(OH)D, 1,25(OH)2D3, 1 α -hidroxilase, além de níveis mais altos de DBP urinário²⁰.

A β -catenina tem papel na ligação célula-célula e na sinalização intracelular, combina E-caderina ao citoesqueleto para manter a estrutura tecidual. Também é o

principal mediador da via Wnt/ β -catenina. Por diferentes mecanismos, a vitamina D regula a ativação Wnt/ β -catenina. Um estudo recente mostrou o aumento de CD44, um gene alvo de Wnt, nas células endometriais de pacientes com endometriose. Após a suplementação com vitamina D, a expressão gênica e proteica de CD44 reduziu, além de reduzir a liberação de CD44 das superfícies celulares para o fluido endometrial²³.

A diversidade de parâmetros estatísticos, a variabilidade amostral e a heterogeneidade de medidas de efeitos e significância estatística dos artigos analisados dificultam uma avaliação precisa sobre a influência dos nutrientes na endometriose.

CONCLUSÃO

Ácidos graxos poli-insaturados, como ômega-3, parecem ter uma influência na redução dos sintomas algícos da endometriose, porém são necessários novos estudos com amostragens maiores para confirmação estatística desta relação. A vitamina D aparentemente modula a patogênese da endometriose, sendo a hipovitaminose D um componente de severidade da doença e a terapia com este pró-hormônio um potencial tratamento de controle dos sintomas algícos. Todavia, devido à heterogeneidade dos estudos, ainda há divergências na literatura quanto a sua atuação. Por outro lado, antioxidantes, como vitamina C, E e A, mostraram importante controle de marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, bem como potencial redução de sintomas algícos na endometriose.

A diversidade de conclusões entre os artigos deve-se, além da pequena amostragem de alguns estudos, aos critérios de avaliação e estatísticas diversos entre eles. Novos estudos com unificação de critérios e maior abrangência amostral devem ser realizados para uma correlação melhor destes nutrientes com a fisiopatogenia e o controle dos sintomas da endometriose.

REFERÊNCIAS

1. Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LH, Saunders PT, Doust A, Williams LJ, Horne AW. A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227695.
2. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Bifulco G. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature. *Curr Pharm Des*. 2019;25(22):2421- 27.
3. Huijs E, Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(2):317-28.
4. East-Powell M, Reid R. Medical synopsis: antioxidant supplementation may support reduction in pelvic pain in endometriosis. *Adv Integr Med*. 2019;6(4):181- 82.
5. 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; 22:4960–66.
6. Anderson G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: roles of vitamin A, estrogen, immunity, adipocytes, gut microbiome and melatonergic pathway on mitochondria regulation. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):133-149.
7. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238.
8. Ansariniya H, Hadinedoushan H, Javaheri A, Zare F. Vitamin C and E supplementation effects on secretory and molecular aspects of vascular endothelial growth factor derived from peritoneal fluids of patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):113742.
9. Nodler JL, DiVasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, et al. 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;112(1):229-36.
10. Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Athanasaki F, Schizas D, Samartzis EP, Kolibianakis EM, Goulis DG. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens)*. 2019;19(2):109-21.
11. Cho MC, Kim JH, Jung MH, Cho IA, Jo HC, Shin JK, et al. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(3):132-39.
12. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, Dridi D, Roncella E, Vercellini P. 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Endometriosis: results of a case-control study. *Reprod Sci*. 2019;26(2):172-77.
13. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res*. 2013;161(3):189-95.
14. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2018;33(4):715-27.
15. 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;219(2):178.e1- 178.e10.
16. De Leo V, Cagnacci A, Capelli V, Biasioli A, Leonardi D, Seracchioli R. Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoiletanolamide and myrrhin in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2019;71(3):191-95.
17. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril*. 2004;81(2):290-96.

18. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):72-77.
19. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):164-67.
20. Ingles SA, Wu L, Liu BT, Chen Y, Wang CY, Templeman C, Brueggmann D. Differential gene expression by 1,25(OH)₂D₃ in an endometriosis stromal cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:223-27.
21. Baek JC, Jo JY, Lee SM, Cho IA, Shin JK, Lee SA, et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2019;46(3):125-31.
22. Qiu, Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(1):141-52.
23. Pazhohan A, Danaei-Mehrabad S, Mohamad-Rezaei Z, Amidi F, Khodarahmian M, Nashtaei MS, et al. The Modulating Effects of vitamin D on the activity of β -catenin in the endometrium of women with endometriosis: a randomized exploratory trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020;37(3):278-82.
24. Brinkman MT, Baglietto L, Krishnan K, English DR, Severi G, Morris HÁ, et al. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):176-83.
25. Cermisoni G, Alteri A, Corti L, Rabellotti E, Papaleo E, Viganò P, Sanchez AM. Vitamin D and Endometrium: a systematic review of a neglected area of research. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2320.