

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO ANTIOXIDANTE NA DOR PÉLVICA EM MULHERES COM
ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

JÉSSICA KLEINKAUFF MENEGHETTI

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO ANTIOXIDANTE NA DOR PÉLVICA EM MULHERES COM
ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

JÉSSICA KLEINKAUFF MENEGHETTI

Orientador: Prof. Dr. João Sabino Lahorgue da
Cunha Filho
Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas

Porto Alegre

2023

Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Dr. João Sabino Lahorgue da Cunha Filho, pela acolhida, paciência, entusiasmo e conhecimentos compartilhados nas reuniões. Meus sinceros agradecimentos.

As alunas de iniciação científica, Mirela Pedrotti e Isabel Coimbra, que participaram da extração de dados e tornaram o meu projeto possível. Este trabalho foi realizado e finalizado graças a dedicação conjunta de vocês.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelos ensinamentos e encorajamento durante o mestrado

RESUMO

Título: EFEITO ANTIOXIDANTE NA DOR PÉLVICA EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Base teórica: A endometriose é uma doença crônica, inflamatória e sistêmica, relativamente debilitante, que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. O tratamento convencional é limitado e possui efeitos adversos, as mulheres afetadas precisam de novas terapias que se mostrem efetivas e que possam ser mantidas durante todas as fases da vida, sendo a dieta fator primordial.

Objetivo: Revisar sistematicamente os ensaios clínicos randomizados existentes sobre o efeito da dieta e antioxidantes na redução da dor em mulheres com endometriose.

Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise com pesquisa nas seguintes bases de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Clinical Trials, EMBASE, PubMed, Lilacs e Scielo. As palavras-chave buscadas foram: endometriose, inflamação, antioxidantes, dieta e suplementos. Os critérios de inclusão consistiram em ensaios clínicos randomizados de estudos que investigaram a associação entre dieta e endometriose. Diretrizes, cartas editoriais, resumos de conferências e opiniões de especialistas foram excluídos. A ferramenta ROB 2 foi utilizada para avaliar o risco de viés. Os dados de cada estudo foram extraídos para calcular as diferenças médias (MD) com um intervalo de confiança de 95% (IC). A significância estatística foi definida como $P < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos na revisão sistemática 11 ensaios clínicos randomizados com um total de 716 mulheres randomizadas. Cada um dos estudos avaliou uma intervenção distinta por meio de suplementação ou dieta. A maioria dos estudos relatou um efeito positivo sobre os scores de dores na endometriose; no entanto, foram caracterizados por viés de risco moderado ou alto. Destes, seis ECRs incluindo 457 mulheres com endometriose foram incluídos na meta-análise. Em comparação com o placebo, o uso de antioxidantes foi associado a uma redução significativa na dispareunia (diferença média -1,95 [IC 95%, -3,78 a -0,13]. No entanto, os estudos incluídos na meta-análise demonstraram um alto grau de heterogeneidade.

Conclusão: Os efeitos dos compostos antioxidantes parecem ter potencial na redução da dor em mulheres com endometriose, principalmente para redução de dismenorréia. Porém, o conjunto de estudos disponíveis tem alta heterogeneidade e risco moderado/alto de viés. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar com precisão a eficácia e segurança de curto e longo prazo de diferentes intervenções dietéticas no tratamento da dor da endometriose.

ABSTRACT

Title: ANTIOXIDANT EFFECT ON PELVIC PAIN IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Theoretical background: Endometriosis is a relatively debilitating chronic, inflammatory and systemic disease that affects approximately 10% of women of reproductive age. Conventional treatment is limited and has adverse effects, affected women need new therapies that prove to be effective and that can be maintained during all stages of life, diet being a key factor.

Objective: The aim of this study, was to systematically review the existing studies on the effect of dietary interventions on endometriosis.

Methods: This is a systematic review and meta-analysis with a search in the following databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Clinical Trials, EMBASE, PubMed, Lilacs and Scielo. The searched keywords were: endometriosis, inflammation, antioxidants, diet and supplements. Inclusion criteria consisted of randomized controlled trials of studies that investigated the association between diet and endometriosis. Guidelines, editorial letters, conference abstracts, and expert opinions were excluded. The ROB 2 tool was used to assess the risk of bias. Data from each study were extracted to calculate mean differences (MD) with a 95% confidence interval (CI). Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results: Eleven Randomized clinical trials were included in the systematic review, with a total of 716 women randomized. Each of the studies evaluated a different intervention through supplementation or diet. Most studies reported a positive effect on endometriosis pain scores; however, they were characterized by moderate or high risk bias. Of these, six RCTs including 457 women with endometriosis were included in the meta-analysis. Compared with placebo, antioxidant use was associated with a reduction in dysmenorrhea (mean difference -1.95 [CI 95%, -3.78 to -0.13]). Supplementation was not significant for reducing chronic pelvic pain (mean difference -2.22 [95% CI, -4.99 to 0.55]) and dyspareunia (mean difference -2.56 [95% CI, -5.22 to 0.10]). However, both analyzes showed a high degree of heterogeneity.

Conclusion: The effects of antioxidant compounds seem to have potential to reduce pain in women with endometriosis, mainly to reduce dysmenorrhea. However, the set of available studies has high heterogeneity and moderate/high risk of bias. More randomized clinical trials are needed to accurately determine the short- and long-term efficacy and safety of different dietary interventions in the management of endometriosis pain.

CIP - Catalogação na Publicação

Meneghetti, Jessica Kleinkauff

Efeito antioxidante na dor pélvica em mulheres com endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados / Jessica Kleinkauff Meneghetti. -- 2023.

78 f.

Orientador: João Sabino Lahorgue da Cunha Filho.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. endometriose. 2. dismenorréia. 3. suplementação. 4. antioxidantes. 5. dieta. I. Filho, João Sabino Lahorgue da Cunha, orient. II. Título.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	12
Figura 2: Fenótipos da endometriose.....	13
Figura 3: Comorbidades relacionadas à endometriose.....	18
Figura 4: Marco conceitual.....	35

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico 1: Absenteísmo e presenteísmo associados	16
Gráfico 2: Comordidades ginecológicas.....	21
Tabela 1: Tratamentos hormonais	24
Tabela 2: Dietoterapia na endometriose.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CAT	Enzima Catalase
COX 2	Ciclo-oxigenase-2
DC	Doença celíaca
DHA	Ácido docosaexaenóico
DIE	<i>Deep infiltrating endometriosis</i>
DPC	Dor pélvica crônica
ECR	Ensaio clínico randomizado
EM	Esclerose múltipla
EO	Estresse oxidativo
EPA	Ácido eicosapentaenóico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
GPX	Glutathiona peroxidase
IL	Interleucina
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
OMA	<i>Ovarian endometriom</i>
miRNA	MicroRNAs
NF-kappa B	Fator N Kappa Beta
PEA	Palmitoiletanolamina
PUFAS	Ácidos graxos poliinsaturados
RCT	<i>Randomized clinical trials</i>
RM	Ressonância magnética
SOD	Superóxido dismutase
SS	Síndrome de <i>Sjögren</i>
SUP	<i>Superficial endometriosis</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
USTV	Ultrassom transvaginal
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VEGF	Vascular endothelial growth factor

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	12
2.2 ENDOMETRIOSE.....	13
2.3 ETIOLOGIA	14
2.4 EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
2.5.1 Dor.....	18
2.5.2 Infertilidade.....	19
2.5.3 Distúrbios Gastrointestinais.....	20
2.5.4 Distúrbios de humor	20
2.5.5 Fadiga.....	20
2.5.6 Distúrbios ginecológicos	21
2.5.7 Doenças cardiovasculares.....	21
2.5.8 Doenças auto – imunes.....	22
2.6 DIAGNÓSTICO	22
2.7 Tratamentos	24
2.7.1 Tratamento Hormonal.....	24
2.7.2 Tratamento cirúrgico.....	25
2.7.3 Limitações dos tratamentos atuais	25
2.7.4 A nutrição como um tratamento alternativo.....	27
2.7.5 Nutrientes no tratamento da endometriose	28
2.8 O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO NA ENDOMETRIOSE.....	32
3 MARCO CONCEITUAL	34
4 JUSTIFICATIVA	35
5 OBJETIVOS	36
5.1 OBJETIVO GERAL	36
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
7.ARTIGO	51
8.CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
9. ANEXOS	60
10. APÊNDICES	63

1.INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença crônica, inflamatória, dependente de estrogênio que afeta mundialmente cerca de 10% das mulheres em idade fértil ^{1,2}. Sua etiologia ainda não é compreendida completamente, principalmente considerando suas heterogêneas formas de apresentação, acometimento e evolução^{3,4}.

A sintomatologia clássica inclui dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e também infertilidade⁵. Os tratamentos disponíveis podem aliviar a dor associada, mas para muitas mulheres o alívio da dor é limitado em eficácia e duração e os sintomas frequentemente reaparecem após a interrupção do tratamento. Até o momento, não há tratamento médico ideal para a endometriose e seus sintomas⁶.

Recentemente a endometriose foi definida como uma doença sistêmica que afeta não apenas a cavidade pélvica, mas também, funções cardiovasculares, neurológicas, imunológicas e metabólicas. A presença de citocinas pró-inflamatórias e mudanças nas populações de células imunes circulantes cria um ambiente inflamatório generalizado que se estende para além da pelve⁷. Esses sintomas relacionados a inflamação crônica estão interconectados com o estresse oxidativo e aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) que atuam como moléculas de sinalização para aumento da expressão gênica pró-inflamatória⁸.

Estudos sugerem que estilo de vida e dieta podem influenciar a presença de inflamação, estresse oxidativo, atividade estrogênica, ciclo menstrual e metabolismo das prostaglandinas ^{9,10}. Sendo a endometriose uma condição crônica, as pacientes precisam de novas terapias que proporcionem benefícios imediatos e a longo prazo. O objetivo dessa revisão sistemática foi avaliar os efeitos da ingestão de antioxidantes no controle da dor, como dor pélvica crônica, dismenorreia e dispareunia, em mulheres com endometriose.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados a ingestão de nutrientes antioxidantes e seus efeitos na patogênese e tratamento da endometriose. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Embase. Os termos para as buscas foram: “*endometriosis*”, “*inflammation*”, “*oxidative stress*”, “*antioxidants*”, “*diet*”, “*supplement*” e suas combinações representadas (Fig.1).

	Pubmed	Scielo	Embase	
1	30.818	388	48.971	Palavras-chave: 1- Endometriosis 2-Inflammation 3-Diet 4-Supplement 5-Antioxidant 6-Oxidative Stress 113 artigos utilizados
2	823.679	2.586	4.329.949	
3	577.500	13.251	837.446	
4	273.301	28.943	1.788.242	
5	296.631	3.693	1.897.765	
6	296.631	1.675	1.897.877	
1+2	1.456	3	6.948	
1+3	160	2	460	
1+4	169	2	507	
1+5	469	2	1.089	
1+6	440	5	1.302	

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.

Fonte : Elaborado pela autora.

2.2 Endometriose

A endometriose é uma doença crônica, inflamatória, hormonal, imunológica, sistêmica e heterogênea que afeta mulheres em idade reprodutiva, definida histologicamente como glândulas endometriais e tecido semelhante a estroma fora do útero, principalmente na área pélvica ^{3,4,11,12}.

Possui três fenótipos bem reconhecidos: lesões superficiais, endometriomas ovarianos e endometriose profunda (Fig. 2). Na lesão peritoneal superficial ocorrem lesões endometriais superficiais no peritônio. Em contraste, endometriomas ovarianos são massas císticas que surgem do tecido endometrial ectópico e crescem dentro do ovário. O fenótipo DIE é definido como lesões que penetram no tecido mais profundamente do que 5 mm sob a superfície peritoneal ou como lesões que infiltram os órgãos que circundam o útero, por exemplo bexiga, intestino e ureter. Além disso, a presença de endometrioma ovariano é um indicador de endometriose profunda mais grave. A endometriose é estratificada pela classificação da *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* em quatro estágios (I, II, III e IV) de acordo com a avaliação cirúrgica do tamanho, localização e gravidade das lesões endometrióticas e a ocorrência de extensões de aderências^{3,4}.

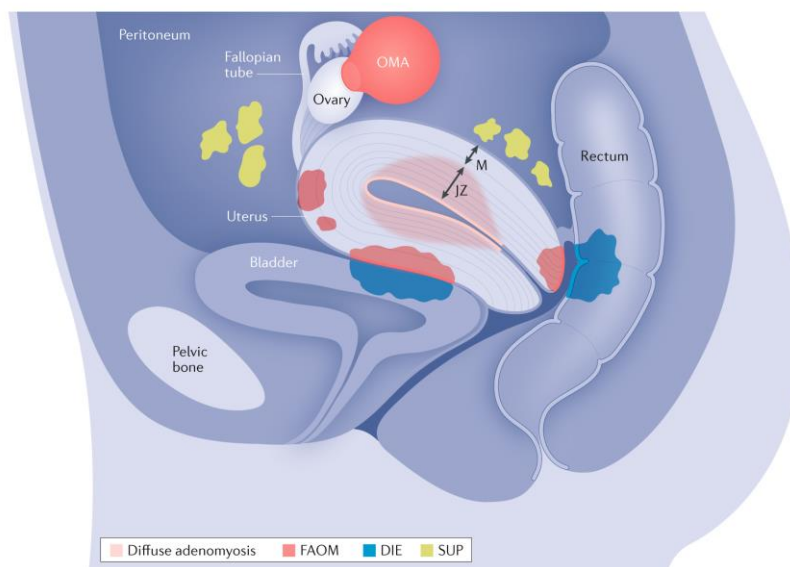


Figura 2: Fenótipos da endometriose

A heterogeneidade de apresentação e sintomas é alta. Mulheres com doença no estágio I, definida como um número limitado de lesões e poucas aderências, podem ter dor intensa, infertilidade ou ambos, enquanto mulheres com endometriose estágio IV, maior número de lesões, endometrioma ou ambos, com aderências extensas, podem ser assintomáticas^{3,7,12,13}.

2.3 Etiologia

A etiologia da endometriose ainda não é compreendida em sua totalidade, principalmente considerando suas heterogêneas formas de apresentação, acometimento e evolução. As principais hipóteses das origens das células endometriais em locais ectópicos incluem menstruação retrógrada, metaplasia celômica, disseminação metastática vascular e linfática e sangramento uterino neonatal. Sabe-se que há uma forte influência genética no desenvolvimento da endometriose, justificada pela alta ocorrência em parentes de primeiro grau das mulheres portadoras. A prevalência é sete vezes maior em parentes de primeiro grau e existe alta associação em gêmeos monozigóticos. Além disso, a gravidade e o início precoce parecem hereditários^{3,12}.

A teoria da menstruação retrógrada afirma que fragmentos de tecido endometrial menstrual contendo glândulas endometriais viáveis e estroma atingem a cavidade peritoneal por meio de expulsão retrógrada pelas trompas uterinas, onde aderem e invadem o mesotélio subjacente.¹⁴ Essa teoria não explica porque as lesões de endometriose se desenvolvem apenas em algumas mulheres já que a menstruação retrógrada parece ocorrer na maioria das mulheres^{4,12}. Outros fatores são necessários para promover a sobrevivência celular, proliferação e formação e manutenção de lesões, incluindo imunidade alterada ou prejudicada, fatores que promovem a angiogênese, influências hormonais complexas localizadas e fatores genéticos/ epigenéticos^{3,4}

A teoria da metaplasia celômica baseia-se no conceito de que as células celômicas são totipotenciais, podendo ser induzidas a se diferenciar em endometriose¹⁵. Porém são encontradas taxas muito menores de endometriose pleural do que sugeridas por essa teoria⁴.

A teoria da metástase afirma que células endometriais e fragmentos de tecido viajam da cavidade uterina por meio de canais linfáticos e veias para colonizar locais ectópicos distantes¹⁶. Essa hipótese descreve melhor a rara ocorrência de endometriose extrapélvica, mas não explica a localização da maioria dos focos de endometriose⁴.

A teoria das células-tronco ou progenitoras sugere que a endometriose se origina potencialmente do sangramento uterino neonatal retrógrado que ocorre como resultado da retirada dos hormônios esteróides placentários logo após o nascimento. Essa hipótese é corroborada pela presença observada de sangramento uterino neonatal em ~5% dos recém-nascidos, pela rara ocorrência de endometriose em meninas na pré-menarca e pela ocorrência de endometriose grave em adolescentes¹⁷

Recentemente a teoria genética e epigenética da endometriose foi formulada. Trata-se de uma combinação cumulativa de incidentes celulares genéticos e/ou epigenéticos específicos que excedem um certo limiar. A maioria dos erros de genética e epigenética resultam em apoptose da célula se eles não puderem ser reparados. Alguns incidentes menores, no entanto, não causam morte celular e são transmitidos para a próxima geração de células. Esses incidentes são favorecidos por substâncias mutagênicas como dioxinas, radiação, estresse oxidativo, menstruação retrógrada, infecções ou microbioma peritoneal^{12,18}.

Embora a inflamação crônica e a concentração anormalmente alta de estrogênio estejam bem estabelecidas na endometriose, a etiologia precisa da doença permanece amplamente indefinida, podendo ser atribuída à natureza complexa e multifatorial da doença, influenciada por fatores como: ambiente metabólico favorável, transição epitélio-mesenquimal, desequilíbrios imunológicos e respostas inflamatórias exacerbadas, sobretudo em mulheres geneticamente suscetíveis. ^{2,3,13}.

2.4 Epidemiologia

Estima-se que a endometriose afete 10% das mulheres em idade reprodutiva. A prevalência varia de 2 a 11% entre mulheres assintomáticas, 5 a 50% entre

mulheres inférteis e 5 a 21% entre mulheres hospitalizadas por dor pélvica. Entre adolescentes sintomáticas, a prevalência de endometriose varia de 49% para aquelas com dor pélvica crônica a 75% para aquelas com dor que não responde ao tratamento médico^{4,19}.

A epidemiologia da endometriose é dificultada por múltiplas definições e um diagnóstico laparoscópico variável e incerto. O diagnóstico requer uma laparoscopia e, portanto, apenas mulheres com dor ou infertilidade são consideradas. Além disso, diferentes definições e os critérios utilizados por diferentes autores podem dificultar as comparações. O diagnóstico laparoscópico é uma impressão clínica com confirmação histológica incerta, especialmente para lesões menores. Além disso, o reconhecimento varia de acordo com a experiência do cirurgião¹². Por conta destas barreiras, a qualidade de vida dessas mulheres é fortemente impactada durante um longo período sem diagnóstico e tratamento, afetando a participação em atividades diárias e sociais, funcionamento físico e sexual, relacionamentos, produtividade educacional e profissional, saúde mental e bem-estar ^{3,13,20}.

Os custos diretos de saúde para o tratamento da endometriose, bem como os custos indiretos para pacientes, empregadores e sociedade devido à perda de emprego e produtividade, são substanciais²⁰. A dor pélvica e a gravidade da doença são os principais fatores de perda de produtividade no trabalho. Em um estudo multicêntrico, cada mulher afetada perdeu em média 10,8 horas ($\pm 12,2$) de trabalho semanalmente, principalmente devido à redução da eficácia durante o trabalho. A perda de produtividade no trabalho traduziu-se em custos significativos por mulher/semana, de US\$ 4 na Nigéria a US\$ 456 na Itália (Gráf.1) ²¹.

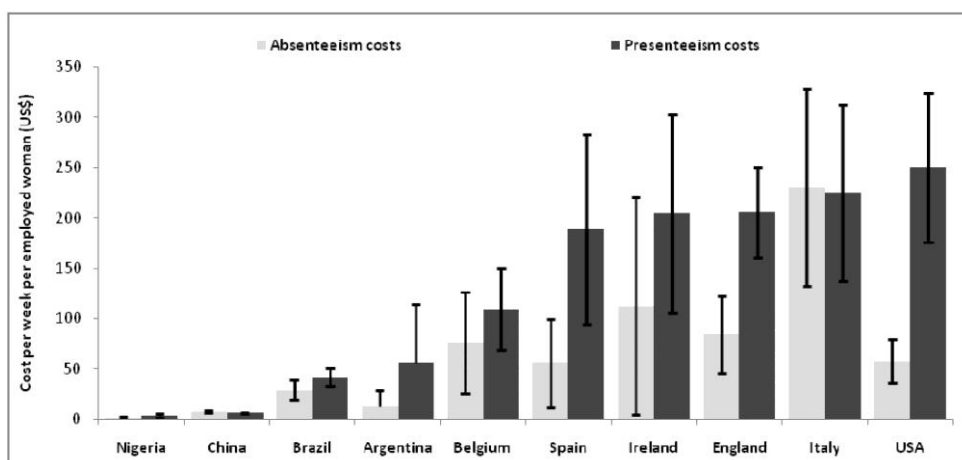


Gráfico 1 : Perda monetária por absenteísmo e presenteísmo associados à endometriose.

Simoens et al. estimaram os custos sociais anuais da endometriose nos seguintes países: Dinamarca, US\$ 1,26 bilhão; Suíça, US\$ 2,05 bilhões; Hungria, US\$ 2,52 bilhões; Bélgica, US\$ 2,68 bilhões; Países baixos US\$ 4,09 bilhões; Itália, US\$ 14,63 bilhões; França, US\$ 14,95 bilhões; Reino Unido, US\$ 15,58 bilhões; Alemanha, US\$ 19,67 bilhões e EUA, US\$ 78,05 bilhões. Os custos de perda de produtividade de € 6.298 por mulher foram o dobro dos custos de saúde de € 3.113 por mulher²². Os custos com saúde foram principalmente devido à cirurgia (29%), exames de monitoramento (19%) hospitalização (18%) e consultas médicas (16%). A diminuição da qualidade de vida foi o preditor mais importante dos cuidados de saúde diretos e dos custos totais. Estes custos foram maiores com o aumento da gravidade da endometriose, presença de dor pélvica, presença de infertilidade e maior tempo desde o diagnóstico.

A luz desses efeitos, a endometriose não deve ser considerada uma doença individual, e sim, ser considerada um problema de saúde pública com ônus econômico semelhante a outras doenças crônicas como diabetes, doença de Crohn, artrite reumatoide^{3,22}.

2.5 Manifestações Clínicas

A endometriose tem manifestações que se estendem muito além da pelve^{4,7,23-25}. Atualmente, os sintomas incluem não apenas dor pélvica e infertilidade, mas também vários sintomas inicialmente não relacionados. A presença de citocinas pró-inflamatórias e mudanças nas populações de células imunes circulantes cria um ambiente inflamatório generalizado que se estende para fora da pelve⁷. Mulheres com endometriose são mais propensas que mulheres sem endometriose a ter comorbidades associadas: mais de cem doenças já foram correlacionadas com endometriose (Fig.3)²⁵.

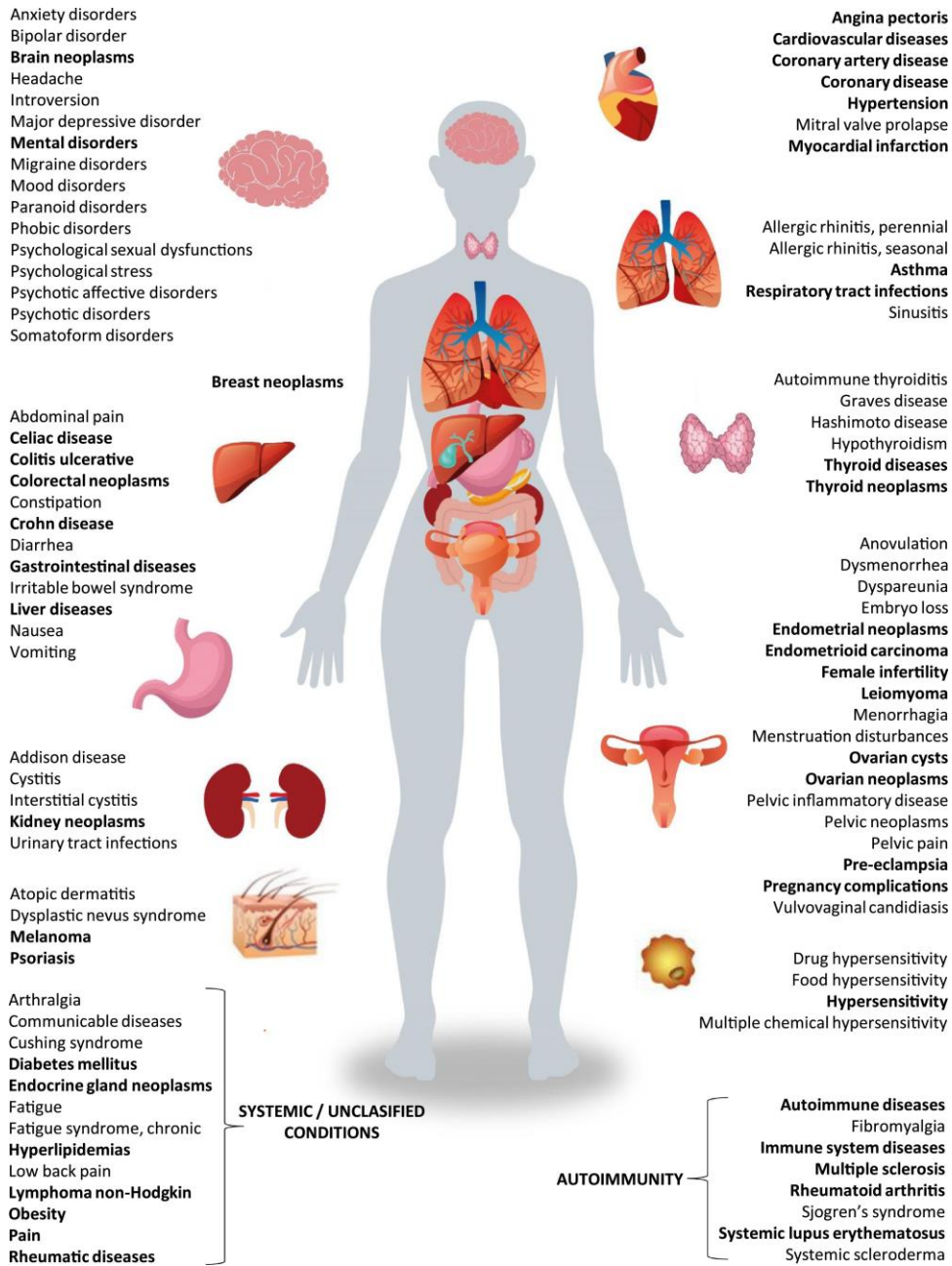


Figura 3: Comorridades relacionadas a endometriose.

Fonte: Vargas et.al., 2020.

2.5.1 Dor

A dismenorréia é o sintoma de dor mais comum^{21,26,27}. Aproximadamente dois terços das mulheres com endometriose apresentam dismenorréia antes dos 20 anos de idade²⁸.

Quase 60% das pacientes de meia-idade com endometriose apresentam dispareunia em algum momento de suas vidas²⁶. Mulheres com endometriose podem apresentar dispareunia profunda ou superficial/ dor no intróito vaginal, como consequência de comorbidades como vestibulodínia provocada ou disfunção do assoalho pélvico²⁹. Mulheres jovens com endometriose apresentaram dispareunia duas vezes mais (79%) do que adolescentes ou mulheres jovens sem endometriose (40%, $p < 0,0001$)²⁶.

Mais de 60% das mulheres diagnosticadas com endometriose relatam dor pélvica crônica (DPC)³⁰. Embora essa dor seja frequentemente sentida nos órgãos reprodutivos, a dor também pode se originar nos órgãos próximos, como o intestino e a bexiga. As mulheres também relatam disquezia ou hematoquezia, especialmente no período perimenstrual. Algumas mulheres apresentam disúria e/ou sangramento cíclico na urina⁴. Consequentemente, as pacientes com endometriose apresentam comorbidade significativa com dor abdominal crônica e distúrbios de DPC, como cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa (70-80% das pacientes com endometriose) e síndrome do intestino irritável (SII) (50–70% das pacientes com endometriose)^{30–34}.

O efeito da sensibilização central pode explicar a coexistência de síndromes crônicas comuns caracterizadas por dor. A sensibilização central pode evocar mudanças de longo prazo no processamento da dor, semelhantes à geração de 'memória'. Isso ajuda a explicar porque a dor crônica persiste em alguns pacientes após a remoção da lesão ou porque os escores de lesões diagnosticadas não se correlacionam com a intensidade da dor^{33,35,36}.

2.5.2 Infertilidade

A infertilidade ocorre em 30 a 50% das mulheres com endometriose. A inflamação crônica pode prejudicar a função ovariana, tubária ou endometrial, levando a distúrbios da foliculogênese, fertilização ou implantação⁷.

2.5.3 Distúrbios Gastrointestinais

Distúrbios intestinais como diarreia, movimentos intestinais dolorosos ou outros na época do período menstrual foram experimentados por 85% das mulheres, enquanto o inchaço abdominal foi relatado em 84% dos casos²⁸.

Chiaffarino et al. verificam a prevalência aumentada de SII em mulheres com endometriose, o *odds ratio* (OR) geral em comparação com mulheres sem endometriose foi de 3,26 (1,97–5,39), sem heterogeneidade estatisticamente significativa³¹.

2.5.4 Distúrbios de humor

As manifestações neurológicas são comuns em mulheres com endometriose e incluem ansiedade e depressão, resultantes da expressão genética alterada em regiões do cérebro^{7,37}. Uma meta-análise de 24 estudos com 99.614 mulheres, mostrou maior incidência de depressão entre as mulheres com endometriose em comparação com controles³⁸. A intensidade da dor está correlacionada com o prevalência de depressão^{27,38}.

2.5.5 Astenia

Foi demonstrado que a astenia é um dos sintomas mais intensos e frequentes da endometriose^{7,39,40}. As mulheres identificaram 'fadiga, exaustão, baixa energia' como o segundo sintoma mais comum após a dor menstrual, sendo relatada em 84,5% dos casos²⁸.

Ramin et al., verificaram que a fadiga frequente foi sentida pela maioria das mulheres com diagnóstico de endometriose (50,7% versus 22,4% nas mulheres do grupo controle, $P < 0,001$). A fadiga na endometriose foi associada à insônia (OR: 7,31, CI: 4,62-11,56, $P < 0,001$), depressão (OR: 4,45, CI: 2,76-7,19, $P < 0,001$), dor (OR: 2,22, CI: 1,52- 3,23, $P < 0,001$) e estresse ocupacional (OR: 1,45, CI: 1,02-

2,07, $P = 0,037$), mas foi independente da idade, tempo desde o primeiro diagnóstico e estágio da doença⁴¹.

2.5.6 Distúrbios ginecológicos

Em estudo retrospectivo com 1.000 mulheres portadoras de endometriose, Matalliotaki et al. relataram que a endometriose está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de outras doenças ginecológicas benignas, especialmente cistos endometrióticos ovarianos, leiomiomas e adenomiose (Gráf.2)⁴². A adenomiose está associada em 30% dos casos de endometriose³.

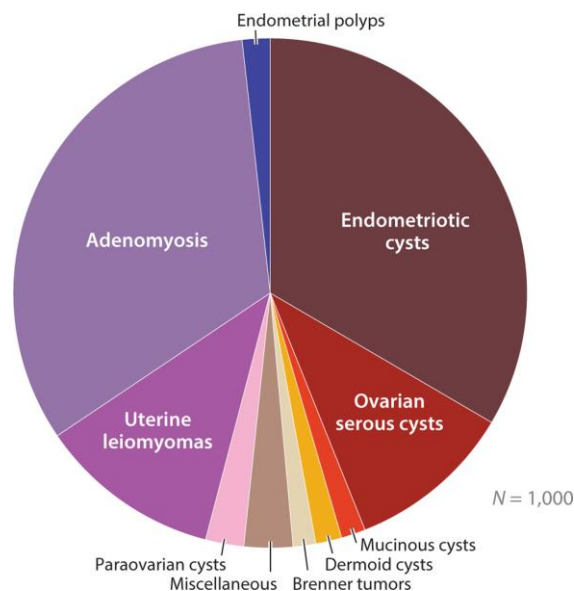


Gráfico 2 : Distúrbios dos órgãos reprodutivos femininos associados à endometriose.

Fonte: Matalliotaki et al., 2017

2.5.7 Doenças cardiovasculares

Evidências crescentes sugerem que pacientes com endometriose apresentam maior risco para diversas doenças crônicas²⁴. A coorte do *Nurses Health Study II* (1998–2009) evidenciou que mulheres com endometriose confirmada cirurgicamente tinham um risco estatisticamente significativo maior de doença cardiovascular do que mulheres sem endometriose⁴³. A maior prevalência de doença cardiovascular pode resultar de concentrações mais altas de EROs e concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias²³.

2.5.8 Doenças autoimunes

Pertinente à resposta imunológica aberrante e à reação inflamatória aumentada, as pacientes com endometriose também tendem a ser mais suscetíveis a manifestações e doenças alérgicas, como asma e atopias, que mulheres sem endometriose ^{24,28}.

Shigeshi et al. avaliaram a associação entre endometriose e várias doenças autoimunes: risco de lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de *Sjögren* (SS) e esclerose múltipla (EM), doença celíaca (DC), artrite reumatóide, distúrbio autoimune da tireóide, doença inflamatória intestinal e doença de Addison, sugerindo um risco aumentado de comorbidades, embora alguns estudos incluídos fossem de baixa qualidade e com limitações ⁴⁴.

Um grande estudo de coorte sueco, baseado em registros populacionais, confirmou uma associação significativamente positiva entre doença celíaca (DC) e endometriose (HR = 1,39, IC 1,14–1,70) ⁴⁵.

Mais recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise confirmou a associação positiva entre LES e endometriose com RR de 2,47 (95% CI: 1,33-4,59, P < 0,0004)⁴⁶.

2.6 Diagnóstico

O diagnóstico demora em média 7 anos, com 65% das mulheres sendo inicialmente diagnosticadas erroneamente. Os sintomas da endometriose são muitas vezes inespecíficos e podem ser semelhantes aos induzidos por outras doenças ginecológicas e gastrointestinais, dificultando o diagnóstico, principalmente no ambiente de atenção primária, muitas vezes resultando em encaminhamento e tratamento tardios^{19,21,47}. As mulheres frequentemente relatam ter dificuldade em articular seus sintomas ou sentir que seus sintomas estão inadequadamente normalizados ^{20,47}.

Parte das mulheres são diagnosticadas devido a dor pélvica, enquanto outras são diagnosticadas no momento de uma avaliação de infertilidade ou diagnosticadas incidentalmente por procedimentos cirúrgicos pélvicos não relacionados,

como apendicectomia ou laqueadura. Mulheres com endometriose também podem nunca chegar a um diagnóstico¹⁹.

Ainda não existem biomarcadores suficientes para garantir o diagnóstico de endometriose⁴⁸. O desenvolvimento de um teste não invasivo para endometriose tem sido uma prioridade importante na pesquisa. Embora vários testes genéticos, biomarcadores ou miRNAs demonstrem potencial diagnóstico promissor, mais pesquisas são necessárias antes que possam ser recomendados em cuidados clínicos de rotina. A combinação destes testes pouco invasivos pode ser a solução para um diagnóstico confiável da endometriose⁴⁹.

Por outro lado, os exames de imagem desenvolveram melhorias substanciais no diagnóstico da endometriose³. Segundo revisão sistemática e meta-análise, a ressonância magnética (RM) de pelve mostrou precisão, no que diz respeito à sensibilidade e especificidade, respectivamente, na previsão de DIE localizada no fundo de saco (89 e 94%), os ligamentos útero-sacros (85 e 80%), todos os locais (83 e 90%), o intestino (84 e 97%), o cólon retossigmóide (83 e 88%), o fórnice vaginal e posterior (82 e 82%), o septo retovaginal (82 e 77%) e a bexiga (64 e 95 %), sendo uma ferramenta útil para diagnóstico e avaliação pré-operatória precisa da extensão da doença, essencial para o planejamento da abordagem cirúrgica⁵⁰.

Guerriero et al. comparou o desempenho diagnóstico do ultrassom transvaginal (USTV) e da ressonância magnética e constatou semelhança em detectar DIE⁵¹. Porém, como a USTV é mais simples, mais rápida e mais prontamente disponível do que RM, alguns estudos referem como a ferramenta de diagnóstico de primeira linha para mulheres com suspeita de DIE^{3,52}.

Atualmente, recomenda-se o diagnóstico de endometriose baseado em uma combinação de entrevistas com as pacientes e exame clínico para permitir a seleção e identificação da suspeita de endometriose. As mulheres com suspeita devem ser encaminhadas para exames de imagem complementares de USTV e/ou RM que identificam dois fenótipos de endometriose: OMA e DIE^{3,11,47}. A laparoscopia diagnóstica passou a ser recomendada apenas em pacientes com resultados de imagem negativos e/ou nos casos onde o tratamento empírico não foi bem sucedido¹¹.

2.7 Tratamento

As terapias disponíveis para a endometriose incluem tratamento não hormonal, como analgésicos e AINEs, tratamento hormonal e tratamento cirúrgico⁶.

2.7.1 Tratamento Hormonal

A maioria das terapias médicas atuais para endometriose e seus sintomas dependem da supressão dos níveis de estrogênio local ou sistêmico ou efeitos hormonais diretos nas lesões de endometriose. Até o momento, todas as terapias hormonais disponíveis parecem ter eficácia semelhante, mas seus perfis de tolerabilidade diferem⁶.

Opções de tratamento hormonal	Considerações
<ul style="list-style-type: none"> Contraceptivos hormonais combinados 	<ul style="list-style-type: none"> Oral, anel vaginal ou transdérmico Uso contínuo deve ser considerado
<ul style="list-style-type: none"> Progestágenos 	<ul style="list-style-type: none"> Medicação oral (Por exemplo: Pílula apenas com progesterona), sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel ou implante subdérmico de liberação de etonogestrel Perfis de efeito colaterais precisam ser considerados
<ul style="list-style-type: none"> GnRH agonistas 	<ul style="list-style-type: none"> Como tratamento de segunda linha, com base no perfil de efeitos colaterais Considerar a terapia combinada de reposição hormonal para evitar perda óssea e sintomas hipoestrogênicos
<ul style="list-style-type: none"> GnRH antagonistas 	<ul style="list-style-type: none"> Como tratamento de segunda linha As evidências são limitadas em relação a dosagem ou duração do tratamento e à necessidade de terapia adicional Efeitos colaterais consideráveis, incluindo impacto potencial na densidade óssea.
<ul style="list-style-type: none"> Inibidores de aromatase 	<ul style="list-style-type: none"> Como tratamento de segunda ou terceira linha Para dor, refratário para outro tratamento médico ou cirúrgico Deve ser combinado com qualquer um dos itens acima em mulheres em idade reprodutiva, incluindo impacto potencial na densidade óssea.

Tabela 1: Tratamentos hormonais para endometriose.

Fonte: Becker et al., 2022

Os agonistas e antagonistas do GnRH são eficazes na endometriose por atuarem na função hipófise-ovariana. Os progestágenos são usados principalmente

para tratamentos de longo prazo e possuem vários locais de ação. Os contraceptivos orais combinados também são usados para reduzir os sintomas da endometriose pela inibição da função ovariana. Atualmente, estão em andamento ensaios clínicos sobre moduladores seletivos de receptores de progesterona, moduladores seletivos de receptores de estrogênio e inibidores de aromatase⁵³.

A terapia hormonal pode melhorar os sintomas de dismenorreia e dor pélvica crônica, mas estão associados a efeitos colaterais como desconforto na mama, irritabilidade, sintomas androgênicos e perda óssea⁵⁴.

2.7.2 Tratamento cirúrgico

A cirurgia por videolaparoscopia é indicada após falha do protocolo de terapia empírica, intolerância ao tratamento clínico ou para fins de diagnóstico e tratamento imediato quando necessário^{11,55}. As únicas indicações para cirurgia imediata são: em caso de dúvida sobre a natureza da OMA após a imagem, por exemplo, suspeita de lesão limítrofe ou maligna; em DIE intestinal com oclusão; ou em DIE ureteral com ureterohidronefrose³.

Duas modalidades cirúrgicas devem ser consideradas. A primeira é a cirurgia conservadora, definida como a exérese das lesões endometrióticas sem a retirada do útero e/ou dos ovários. Essa cirurgia pode ser completa sem lesões endometrióticas residuais ou incompleta com lesões endometrióticas persistentes após a cirurgia. A segunda modalidade é a cirurgia radical, que compreende a retirada de todas as lesões endometrióticas associadas à histerectomia concomitante com ou sem ooforectomia (remoção de um ou ambos os ovários)⁵⁶. A cirurgia para endometriose é realizada por laparoscopia exceto em casos raros de DIE com lesões multifocais e inúmeras cirurgias prévias, que podem requerer laparotomia³.

2.7.3 Limitações dos tratamentos atuais

Quase todos os tratamentos atualmente disponíveis aos sintomas da endometriose são supressivos, não curativos. Eles estão associados ao alívio temporário dos sintomas durante o tratamento. Na interrupção do tratamento, a recorrência dos sintomas é a regra ⁶.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são usados para combater a inflamação, embora uma revisão de sua eficácia no controle da dor causada pela endometriose seja inconclusiva⁵⁷. Também foi observado que os AINES são frequentemente ineficazes e exibem toxicidade⁵⁸.

A terapia hormonal é frequentemente acompanhada por efeitos colaterais indesejados significativos e, em cerca de 30% das pacientes, uma redução não adequada da dor associada à endometriose⁶. Em outro estudo, 45,4% dos pacientes relataram estar insatisfeitos com o tratamento médico, enquanto altas taxas de descontinuação do tratamento foram observadas^{59,60}.

A excisão cirúrgica das lesões endometrióticas pode reduzir os sintomas da dor, porém, não é curativa, uma vez que 40-45% das mulheres apresentam recorrência da dor. A cirurgia também acarreta risco de complicações, diminuição da reserva ovariana e sendo incompleta, está associada a risco aumentado de persistência de lesões endometrióticas que não são completamente removidas durante uma primeira cirurgia ³.

A cirurgia por si só pode ser fator de risco para a progressão da endometriose, como evidenciado pelos casos de endometriose em pacientes com histórico de cirurgia. A probabilidade de reoperação em 2 anos é de 15 a 20%, chegando a 50% em 5 a 7 anos⁶¹. Esse efeito pode ser resultado de persistência de lesões, novas aderências ou da ativação de vias adrenérgicas, estresse crônico e aumento da angiogênese^{3,4,62}. Em camundongos com endometriose induzida, a cirurgia subsequente aumentou o peso da lesão e a densidade dos microvasos, o que contraria a intenção da cirurgia para endometriose⁶².

Mesmo com a combinação de terapias médicas, a erradicação completa da dor raramente é possível. Pode-se esperar um alívio da dor de 6 meses ou mais após a cirurgia em apenas 40 a 70% das mulheres com DPC associada à endometriose⁶³.

Embora as terapias atuais visem suprimir a dor e retardar a recorrência de cirurgias, a doença geralmente se manifesta quando os tratamentos são interrompidos ou as lesões são reinstaladas³³.

Até o momento, não há tratamento ideal para a endometriose e seus sintomas associados. Isso se deve em parte à falta de compreensão da patogênese e da história natural da doença. Idealmente, o tratamento deve ser curativo e não supressivo. Deve tratar eficazmente a dor e ter perfil aceitável de efeitos colaterais. O tratamento a longo prazo deve ser seguro e acessível, não sendo contraceptivo e sem interferir na ovulação espontânea e/ou implantação normal do endométrio para aumentar a taxa de concepção espontânea. Além disso, não deve apresentar potencial teratogênico em caso de uso inadvertido durante o primeiro trimestre da gravidez. Deve suprimir o crescimento de lesões já existentes e prevenir o desenvolvimento de novas, para limitar a necessidade de reoperação e prevenir as complicações associadas à endometriose avançada. Também deve ser eficaz para todos os fenótipos da doença, incluindo SUP, DIE e OMA⁶⁴. O progresso nessa busca só pode ser alcançado por meio de pesquisas multidisciplinares, colaborativas e suficientemente capacitadas¹³.

2.7.4 A nutrição como um tratamento alternativo

Devido ao insucesso de muitos tratamentos médicos e ao caráter crônico da endometriose, muitas mulheres afetadas usam estratégias de manejo adicionais para controlar a doença^{28,65}. As diferenças na incidência de endometriose em diferentes partes do mundo sugerem que fatores ambientais, como estilo de vida e dieta, podem ser fatores etiológicos além dos determinantes genéticos⁶⁶. De acordo com uma pesquisa on-line nacional australiana, até 76% das mulheres com endometriose usam práticas não farmacológicas e escolhas de estilo de vida, como técnicas de relaxamento, movimento e nutrição. Quase metade das mulheres obteve suporte dietético e a eficácia da dieta teve altos escores de melhora autorrelatados⁶⁷.

A dieta como fator de risco modificável pode estar envolvida na progressão e gravidade da endometriose. O efeito da nutrição pode resultar de alterações nos

níveis de estrogênio e metabolismo da prostaglandina, contratilidade do músculo liso, estresse oxidativo e inflamação⁶⁸⁻⁷⁰.

Mudar os padrões alimentares pode ajudar a reduzir os marcadores inflamatórios, que se mostram aumentados na endometriose^{3,13}. Diferentes compostos ativos dos alimentos oferecem variadas propriedades terapêuticas com efeitos antiproliferativos, anti-inflamatórios, antioxidantes e analgésicos⁷¹.

A maioria dos estudos indica seguir um plano alimentar repleto de produtos contendo quantidades substanciais de antioxidantes como ômega 3, vitaminas D, C e E, restringindo alimentos como carne vermelha, processados e gorduras animais (tab.2). Em alguns casos o uso de dietas alternativas, como com baixo teor de FODMAP^{72,73}, com baixo teor de níquel^{74,75} ou sem glúten^{76,77}, pode ser considerados individualmente. A dieta mediterrânea^{78,79}, que está entre as dietas mais saudáveis, também parece ser uma boa solução para mulheres com endometriose⁸⁰.

Produtos Alimentares Recomendados	Produtos Alimentares Contra-indicados
Legumes e frutas (fonte de polifenóis, fitoestrógenos, resveratrol, vitaminas C e E)	Carne vermelha processada e não processada (efeitos nos hormônios esteróides)
Especiarias e ervas (fontes de substâncias anti-inflamatórias)	Gorduras zoonóticas, como manteiga e banha
Chá branco e verde (fonte de catequinas)	Café (mais de 300 g de cafeína por dia)
Laticínios (fonte de cálcio, vitamina D)	
Peixe (fonte de ácidos graxos ômega 3, vitamina D)	Produtos altamente processados (por exemplo, fast food, instantâneos e doces)
Óleos vegetais, nozes, sementes (fontes de vitamina E, ácidos graxos ômega 3)	

Tabela 2: Alimentos recomendados e contra-indicados na endometriose.

Fonte: Piecuch et al, 2022

2.7.5 Nutrientes no tratamento da endometriose

Ômega 3

Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) são ricos ômega-3 constituídos por ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), podem inibir a inflamação, sendo encontrados em peixes gordurosos e sementes⁸¹. Dados do *Nurses' Health Study* demonstram que uma maior ingestão relatada de ácidos graxos ômega 3 está associada a um menor risco de endometriose^{10,43}.

Uma pesquisa transversal de Hopeman et al. mostrou que pacientes com níveis séricos de EPA mais altos tiveram 82% menos probabilidade de ter endometriose em comparação com mulheres com baixos níveis de EPA (odds ratio = 0,18, intervalo de confiança de 95% 0,04-0,78)⁸²

Akyol et al., em estudo experimental randomizado, simples-cego, prospectivo e controlado em ratas fêmeas, observou que a suplementação de ômega 3 causou uma diminuição dos implantes de endometriose ($p=0,02$) e o nível de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) no líquido peritoneal diminuiu significativamente ($p=0,02$, $p=0,03$ e $p=0,03$, respectivamente)⁸³.

Vitamina D

A 1,25-diidroxivitamina-D3 (vitamina D) tem efeitos imunomoduladores na diferenciação e proliferação celular em todos os tipos de células. A vitamina D aumenta as citocinas antiinflamatórias: TGF- β , interleucina IL-4 e diminui as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-2, IL-6, sugerindo que a vitamina D pode ajudar a melhorar doenças inflamatórias e autoimunes crônicas⁸⁴

Um estudo em modelo animal mostrou níveis decrescentes de IL-6 no fluido peritoneal após a suplementação de vitamina D⁸³. Outro estudo retrospectivo de pacientes com endometriose confirmada cirurgicamente mostrara que uma maior ingestão dietética de vitamina D está correlacionada com a diminuição do risco da doença. O nível plasmático previsto de 25(OH)D foi inversamente associado à endometriose. As mulheres no quintil mais alto do nível previsto de vitamina D tiveram um risco 24% menor de endometriose do que as mulheres no quintil mais baixo⁸⁵.

Vitamina C

A vitamina C está entre os antioxidantes mais importantes, com potencial de reduzir os radicais livres. Os seres humanos são incapazes de sintetizar a vitamina C, por isso deve ser fornecida com alimentos. ou na forma de suplementos/medicamentos. Pimentas, acerolas, frutas cítricas, kiwis, brócolis, tomates, batatas e morangos são alguns dos produtos conhecidos pelo alto teor de vitamina C ⁸¹.

Hoorsan et al., em seu experimento com camundongos, sugeriram que a vitamina C tem considerável importância para melhorar a função de fecundidade dos ovários e reduzir a indução e crescimento de implantes endometriais ⁸⁶.

Vitamina E

A vitamina E, encontrada em óleos vegetais, nozes, sementes, frutas e vegetais, consiste em tocoferóis e tocotrienóis. Alfa-tocoferol (vitamina E) inibe a peroxidação lipídica e inibe o estresse oxidativo ⁸⁷.

Os níveis de vitamina E e glutathione foram menores em pacientes com endometriose moderada a grave em comparação com pacientes com endometriose mínima a leve portanto, a redução do sistema antioxidante pode ser um dos mecanismos subjacentes e correlacionar-se com a gravidade da doença⁸⁸.

Resveratrol

O resveratrol demonstrou possuir atividade significativa como agente anti-inflamatório, antioxidante, antiangiogênico e também possui propriedades imunomoduladoras ⁸⁹.

Vários testes *in vitro*⁹⁰⁻⁹³ e modelos *in vivo* ^{90,94-96} de endometriose confirmaram o papel pró-apoptótico, anti-invasivo e inibitório na angiogênese, que está relacionado a uma queda na expressão de fatores pró-invasivos, pró-angiogênicos e pró-inflamatórios, particularmente a IL-6 e IL-8. Ao demonstrar o efeito anti-inflamatório do resveratrol, estudos mostraram que esse composto natural suprime a produção de EROs e inibe a expressão de COX-2 e a síntese de prostaglandinas⁹⁷.

Pinus Pinaster

Suas principais ações incluem: antioxidante como eliminador de radicais, efeito antiinflamatório e ação por meio da estimulação da síntese de óxido nítrico sintase endotelial ⁹⁸. Efetivamente diminuiu os escores de dor e o número de dias de sangramento quando administrado concomitantemente com um contraceptivo oral de baixa concentração ($p < 0,0001$)⁹⁹.

Quercetina

A quercetina é um importante flavonol dietético encontrado em vegetais e frutas como cebola, couve-flor, alface, casca de maçã e pimenta. A quercetina inibe a proliferação e induz a parada do ciclo celular em células endometrióticas. Além disso, demonstrou induzir apoptose por causar a produção de ERO's, fragmentação do DNA, perda do potencial de membrana mitocondrial, com estudos in vitro e in vivo ¹⁰⁰. Em um estudo com animais, também foi demonstrado que possui efeitos antiestrogênicos e progestogênicos¹⁰¹.

Probióticos

Probióticos, prebióticos ou simbióticos na dieta são favoráveis para a microbiota intestinal. Esses podem ser consumidos na forma de produtos lácteos, vegetais crus e frutas. Um dos principais efeitos positivos dos probióticos na saúde humana é a melhoria da imunidade. O uso de prebióticos pode ser benéfico em mulheres com endometriose, devido à disbiose, se mostra com maior incidência nessas mulheres.¹⁰²

Palmitoiletanolamina

A palmitoiletanolamina (PEA) desempenha um papel no controle da inflamação por ativação de mastócitos e tem efeitos imunossupressores, analgésicos, neuroprotetores e antioxidantes. É encontrado em pequenas quantidades em ovos e amendoim. Polidatina é um glicosídeo natural do resveratrol, possui atividades antiinflamatória, antioxidante e antiquimiotática e está presente em frutas vermelhas, uvas e amendoins.

A presença de mastócitos ativados e desgranulados na endometriose profunda e a estreita relação histológica entre mastócitos e nervos sugerem que os mastócitos possam contribuir para o desenvolvimento da dor na endometriose, possivelmente por um efeito nas estruturas nervosas^{103,104}.

2.8 O papel do estresse oxidativo na endometriose

De acordo com a teoria de Sampson, ferro, tecido endometrial apoptótico e células menstruais descamadas são transportados para a cavidade peritoneal após a menstruação retrógrada. Este mecanismo pode induzir uma inflamação crônica e fatores pró-inflamatórios de citocinas, recrutando e ativando células imunes, especialmente granulócitos e macrófagos. Essas células durante esses eventos produzem muitas EROs, gerando estresse oxidativo^{70,105,106}.

O estresse oxidativo (EO) é caracterizado por um desequilíbrio EROs e antioxidantes, desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da endometriose, causando uma resposta inflamatória generalizada na cavidade peritoneal^{8,68,105,107,108}.

O fator nuclear kappa B (NF-kappa B) é um fator de transcrição que desempenha um papel na resposta imune e inflamatória. Estudos in vivo e in vitro demonstraram sua ativação inflamatória em células endometrióticas. A produção de EROs por sobrecarga de ferro induz um aumento de NF-kappa B em macrófagos peritoneais, levando a fatores pró-inflamatórios, de crescimento e angiogênicos em mulheres com endometriose que em controles saudáveis¹⁰⁹.

O EO está envolvido na patogênese de muitas doenças crônicas, como câncer, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e envelhecimento. Em pacientes com endometriose, o estresse oxidativo pode ser responsável pela destruição local do tecido e pela agressividade da doença^{68,110}. Marcadores de EO

no líquido peritoneal, no fluido folicular e no sangue circulante periférico estão significativamente elevados em pacientes com endometriose^{107,111}.

A progressão da doença sustentada por um fenótipo hiperproliferativo pode estar relacionada ao desequilíbrio das EROs. As EROs são mediadores inflamatórios conhecidas por modular a sinalização celular e a homeostase. Altas quantidades de EROs podem danificar as células mesoteliais peritoneais e promover a implantação do endométrio ectópico, levando à inflamação persistente^{68,105}.

De fato, em níveis baixos, as EROs atuam como moléculas sinalizadoras relacionados a inúmeras vias envolvidas na proliferação, diferenciação celular e sobrevivência. Por outro lado, em níveis elevados, EROs podem danificar o DNA, lipídios e proteínas, ativando mecanismos de renovação celular como autofagia ou vias de morte celular, como apoptose¹¹². As células possuem uma ampla gama de sistemas antioxidantes naturais como: superóxido dismutases (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPX), vitamina E e vitamina C, para limitar a produção de EROs, inativá-los e reparar danos celulares; no entanto, o estresse oxidativo pode ocorrer quando o equilíbrio entre a produção de ROS e a defesa antioxidante é interrompida¹¹³.

Szczepańska et al. avaliaram o potencial antioxidante total de mulheres com infertilidade associada à endometriose, mulheres com infertilidade idiopática e controles de fertilidade. Em seu estudo, amostras de fluido peritoneal foram analisadas. Eles descobriram que a atividade de superóxido dismutase, glutathione peroxidase e o status antioxidante total eram mais baixos e o nível de peróxido lipídico era mais alto entre pacientes inférteis com endometriose. As mulheres com infertilidade idiopática, em contraste, tiveram a maior superóxido dismutase, glutathione peroxidase e atividade antioxidante total, e o menor nível de peróxido lipídico¹⁰⁶.

A DPC também está associada à desregulação da função celular, favorecendo a inflamação crônica e o estresse oxidativo, envolvendo especificamente macrófagos e ativação de mastócitos. O direcionamento do EO parece ser uma estratégia promissora para conter a progressão da lesão endometriótica e aliviar os sintomas associados à endometriose⁸. Dentre os vários fatores que modulam o estresse oxidativo, destaca-se a dieta.

3 MARCO CONCEITUAL

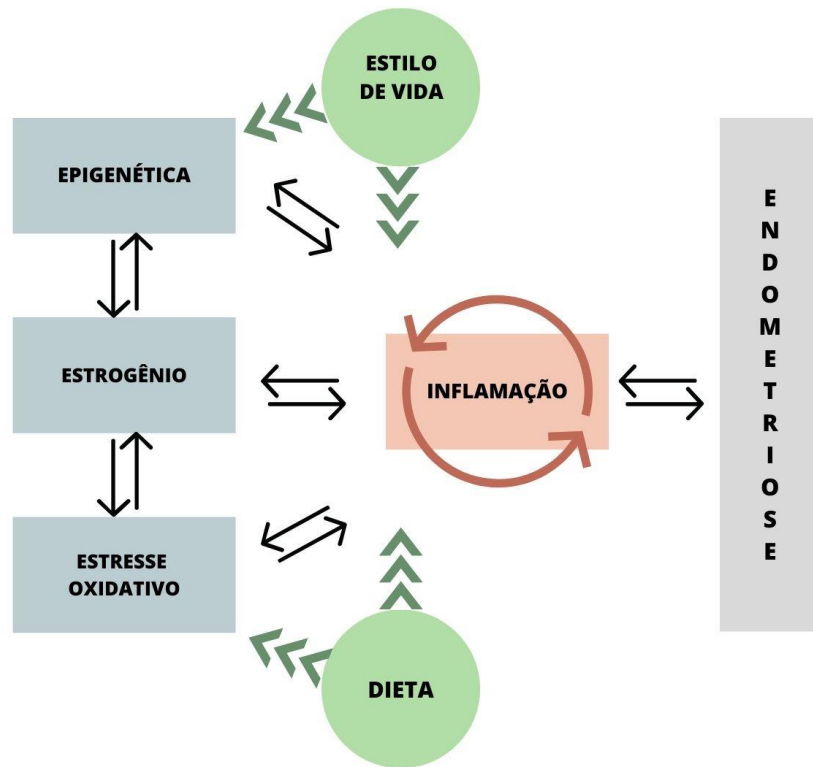


Figura 4: Marco conceitual

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

4 JUSTIFICATIVA

A endometriose é uma doença crônica que causa grande impacto de qualidade de vida em 10% das mulheres no mundo. Os tratamentos atuais são limitados, possuem efeitos colaterais indesejados e não são curativos. Assim, as terapias complementares como a nutrição constituem uma opção de suma importância, que podem otimizar o processo de tratamento, reduzir o impacto de efeitos adversos e fomentar o autocuidado.

Nos últimos anos, o número de pesquisas abordando os efeitos da nutrição na endometriose aumentou. Na maior parte, são estudos de caso-controle, avaliando o papel da dieta no risco de endometriose, enquanto a eficácia da dieta e o potencial dos compostos antioxidantes da dieta no tratamento da endometriose são investigados com menos frequência.

A busca por novas terapias alternativas deve começar com a demonstração de seus benefícios e segurança através de compilações de estudos controlados e randomizados, através do desenvolvimento de evidências robustas para informar os pacientes sobre a nutrição mais adequada.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Revisar sistematicamente na literatura, os estudos que avaliaram o efeito de compostos antioxidantes no tratamento da dor (EVA) de mulheres com diagnóstico de endometriose.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar se a suplementação/dieta impacta significativamente nos níveis de dismenorrea, dispareunia e/ou dor pélvica crônica em comparação ao placebo.

Avaliar a o risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Avaliar se os marcadores de estresse oxidativo sofrem mudanças após a intervenção.

6.REFERÊNCIAS

1. Fuldeore, M. J. & Soliman, A. M. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol. Obstet. Invest.* **82**, 453–461 (2017).
2. Symons, L. K. *et al.* The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol. Med.* **24**, 748–762 (2018).
3. Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B. & Santulli, P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **15**, 666–682 (2019).
4. Zondervan, K. T. *et al.* Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primer* **4**, 9 (2018).
5. Nothnick, W. B., Al-Hendy, A. & Lue, J. R. Circulating micro-RNAs as diagnostic biomarkers for endometriosis: Privation and promise. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **22**, 719–726 (2015).
6. Becker, C. M., Gattrell, W. T., Gude, K. & Singh, S. S. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil. Steril.* **108**, 125–136 (2017).
7. Taylor, H. S., Kotlyar, A. M. & Flores, V. A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet* **397**, 839–852 (2021).
8. Cacciottola, L., Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Oxidative stress, mitochondria, and infertility: Is the relationship fully established? *Fertil. Steril.* **116**, 306–308 (2021).
9. Darling, A. M., Chavarro, J. E., Malspeis, S., Harris, H. R. & Missmer, S. A. A prospective cohort study of vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* **5**, 17–26 (2013).
10. Missmer, S. A. *et al.* A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum. Reprod.* **25**, 1528–1535 (2010).
11. Becker, C. M. *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open* **2022**, hoac009 (2022).

12. Koninckx, P. R. *et al.* The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **71**, 14–26 (2021).
13. Zondervan, K. T., Becker, C. M. & Missmer, S. A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1244–1256 (2020).
14. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **14**, 422–469 (1927).
15. Meyer, R. Zur Frage der heterotopen Epithelwucherung, insbesondere des Peritonealepithels und in den Ovarien. *Virchows Arch. Für Pathol. Anat. Physiol. Für Klin. Med.* **250**, 595–610 (1924).
16. Halban, J. Histeroadenose metastática. 1205–14. (1924).
17. Gargett, C. E. *et al.* Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* **20**, 591–598 (2014).
18. Giampaolino, P. *et al.* Dioxin and endometriosis: a new possible relation based on epigenetic theory. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **36**, 279–284 (2020).
19. Shafrir, A. L. *et al.* Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **51**, 1–15 (2018).
20. Soliman, A. M., Yang, H., Du, E. X., Kelley, C. & Winkel, C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum. Reprod.* **31**, 712–722 (2016).
21. Nnoaham, K. E. *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* **96**, 366-373.e8 (2011).
22. Simoens, S. *et al.* The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum. Reprod.* **27**, 1292–1299 (2012).

23. Alderman, M., Yoder, N. & Taylor, H. The Systemic Effects of Endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* **35**, 263–270 (2017).
24. Kvaskoff, M. *et al.* Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum. Reprod. Update* **21**, 500–516 (2015).
25. Vargas, E., Aghajanova, L., Gemzell-Danielsson, K., Altmäe, S. & Esteban, F. J. Cross-disorder analysis of endometriosis and its comorbid diseases reveals shared genes and molecular pathways and proposes putative biomarkers of endometriosis. *Reprod. Biomed. Online* **40**, 305–318 (2020).
26. Schneider, M. P. *et al.* Quality of Life in Adolescent and Young Adult Women With Dyspareunia and Endometriosis. *J. Adolesc. Health* **67**, 557–561 (2020).
27. Warzecha, D., Szymusik, I., Wielgos, M. & Pietrzak, B. The impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression—A cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, (2020).
28. Ballweg, M. L. Impact of endometriosis on women’s health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **18**, 201–218 (2004).
29. Wahl, K. J. *et al.* Deep Dyspareunia, Superficial Dyspareunia, and Infertility Concerns Among Women With Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Sex. Med.* **8**, 274–281 (2020).
30. Chung, M. K., Chung, R. P. & Gordon, D. Interstitial Cystitis and Endometriosis in Patients With Chronic Pelvic Pain: The “Evil Twins” Syndrome. (2005).
31. Chiaffarino, F. *et al.* Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* **303**, 17–25 (2021).
32. Schomacker, M. L., Hansen, K. E., Ramlau-Hansen, C. H. & Forman, A. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **231**, 65–69 (2018).

33. Maddern, J., Grundy, L., Castro, J. & Brierley, S. M. Pain in Endometriosis. *Front. Cell. Neurosci.* **14**, 590823 (2020).
34. Tirlapur, S. A. *et al.* The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: A systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int. J. Surg.* **11**, 233–237 (2013).
35. Brawn, J., Morotti, M., Zondervan, K. T., Becker, C. M. & Vincent, K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum. Reprod. Update* **20**, 737–747 (2014).
36. Woolf, C. J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* **152**, S2–S15 (2011).
37. Chen, L.-C. *et al.* Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *J. Affect. Disord.* **190**, 282–285 (2016).
38. Gambadauro, P., Carli, V. & Hadlaczky, G. Depressive symptoms among women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **220**, 230–241 (2019).
39. DiBenedetti, D., Soliman, A. M., Gupta, C. & Surrey, E. S. Patients' perspectives of endometriosis-related fatigue: qualitative interviews. *J. Patient-Rep. Outcomes* **4**, 33 (2020).
40. Ramin-Wright, A. *et al.* Fatigue - A symptom in endometriosis. *Hum. Reprod.* **33**, 1459–1465 (2018).
41. Ramin-Wright, A. *et al.* Fatigue – a symptom in endometriosis. *Hum. Reprod.* **33**, 1459–1465 (2018).
42. Matalliotaki, C. *et al.* Epidemiological aspects of the outcomes from the treatment of endometriosis: Experience from two different geographical areas. *Exp. Ther. Med.* **19**, 1079–1083 (2020).

43. Chavarro, J. E. *et al.* Contributions of the Nurses' Health Studies to Reproductive Health Research. *Am. J. Public Health* **106**, 1669–1676 (2016).
44. Shigeshi, N. *et al.* The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **25**, 486–503 (2019).
45. Stephansson, O., Falconer, H. & Ludvigsson, J. F. Risk of endometriosis in 11 000 women with celiac disease. *Hum. Reprod.* **26**, 2896–2901 (2011).
46. Ferrari-Souza, J. P. *et al.* Endometriosis and Systemic Lupus Erythematosus: Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod. Sci.* (2022) doi:10.1007/s43032-022-01045-3.
47. Agarwal, S. K. *et al.* Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **220**, 354.e1-354.e12 (2019).
48. Bilibio, J. P. *et al.* Serum Prolactin and CA-125 Levels as Biomarkers of Peritoneal Endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* **78**, 45–52 (2014).
49. Kiesel, L. & Sourouni, M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric* **22**, 296–302 (2019).
50. Medeiros, L. R. *et al.* Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* **291**, 611–621 (2015).
51. Guerriero, S. *et al.* Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **51**, 586–595 (2018).
52. Gerges, B., Li, W., Leonardi, M., Mol, B. W. & Condous, G. Optimal imaging modality for detection of rectosigmoid deep endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **58**, 190–200 (2021).
53. Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M. & Petraglia, F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **23**, 333–355 (2022).

54. Nisenblat, V. *et al.* Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, (2016).
55. Falcone, T. & Flyckt-Rebecca, R. Clinical management of endometriosis. *Obstet. Gynecol.* **131**, 557–571 (2018).
56. Chapron, C. *et al.* Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum. Reprod.* **18**, 157–161 (2003).
57. Brown, J., Crawford, T. J., Allen, C., Hopewell, S. & Prentice, A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, (2017).
58. Allen, C., Hopewell, S., Prentice, A. & Gregory, D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) CD004753.pub3 (John Wiley & Sons, Ltd, 2009). doi:10.1002/14651858.CD004753.pub3.
59. Nirgianakis, K. *et al.* Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **100**, 30–40 (2021).
60. Lukas, I. *et al.* Satisfaction with medical support in women with endometriosis. *PLOS ONE* **13**, e0208023 (2018).
61. Guo, S.-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod. Update* **15**, 441–461 (2009).
62. Long, Q., Liu, X. & Guo, S.-W. Surgery accelerates the development of endometriosis in mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **215**, 320.e1-320.e15 (2016).
63. Howard, F. M. An Evidence-Based Medicine Approach to the Treatment of Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain: Placebo-Controlled Studies. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* **7**, 477–488 (2000).
64. Bedaiwy, M. A., Alfaraj, S., Yong, P. & Casper, R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil. Steril.* **107**, 555–565 (2017).

65. O'Hara, R., Rowe, H. & Fisher, J. Self-management in condition-specific health: a systematic review of the evidence among women diagnosed with endometriosis. *BMC Womens Health* **19**, 80 (2019).
66. Cai, X., Liu, M., Zhang, B., Zhao, S.-J. & Jiang, S.-W. Phytoestrogens for the Management of Endometriosis: Findings and Issues. *Pharmaceuticals* **14**, 569 (2021).
67. Armour, M., Sinclair, J., Chalmers, J. & Smith, C. Self-management strategies amongst Australian women with Endometriosis: a national online survey. *Adv. Integr. Med.* **6**, S5–S6 (2019).
68. Carvalho, L. F. P., Samadder, A. N., Agarwal, A., Fernandes, L. F. C. & Abrão, M. S. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* **286**, 1033–1040 (2012).
69. Nodler, J. L., Harris, H. R., Chavarro, J. E., Frazier, A. L. & Missmer, S. A. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **222**, 257.e1-257.e16 (2020).
70. Van Langendonckt, A., Casanas-Roux, F. & Donnez, J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* **77**, 861–870 (2002).
71. Parazzini, F., Viganò, P., Candiani, M. & Fedele, L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod. Biomed. Online* **26**, 323–336 (2013).
72. Jankovich, E. & Watkins, A. The low FODMAP diet reduced symptoms in a patient with endometriosis and IBS. *South Afr. J. Clin. Nutr.* **30**, 32–36 (2017).
73. Moore, J. S., Gibson, P. R., Perry, R. E. & Burgell, R. E. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low fodmap diet. *Obstet. Gynecol. Surv.* **72**, 475–477 (2017).
74. Borghini, R. *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* **12**, (2020).

75. Borghini, R. *et al.* RELATIONSHIP BETWEEN NICKEL ALLERGIC CONTACT MUCOSITIS AND NICKEL-RICH DIET IN SYMPTOMATIC WOMEN SUFFERING FROM ENDOMETRIOSIS. *Gastroenterology* **154**, S-683 (2018).
76. Marziali, M. *et al.* Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir.* **67**, 499–504 (2012).
77. Marziali, M. & Capozzolo, T. Role of gluten-free diet in the management of chronic pelvic pain of deep infiltrating endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **22**, S51–S52 (2015).
78. Finicelli, M., Di Salle, A., Galderisi, U. & Peluso, G. The Mediterranean Diet: An Update of the Clinical Trials. *Nutrients* **14**, 2956 (2022).
79. Gantenbein, K. V. & Kanaka-Gantenbein, C. Mediterranean Diet as an Antioxidant: The Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing. *Nutrients* **13**, 1951 (2021).
80. Piecuch, M., Garbicz, J., Waliczek, M., Malinowska-Borowska, J. & Rozentryt, P. I Am the 1 in 10—What Should I Eat? A Research Review of Nutrition in Endometriosis. *Nutrients* **14**, 5283 (2022).
81. Yalçın Bahat, P., Ayhan, I., Üreyen Özdemir, E., İnceboz, Ü. & Oral, E. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed. Atenei Parm.* **93**, e2022159 (2022).
82. Hopeman, M. M., Riley, J. K., Frolova, A. I., Jiang, H. & Jungheim, E. S. Serum Polyunsaturated Fatty Acids and Endometriosis. *Reprod. Sci.* **22**, 1083–1087 (2015).
83. Akyol, A. *et al.* Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **55**, 835–839 (2016).
84. Sassi, F., Tamone, C. & D'Amelio, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* **10**, 1656 (2018).
85. Harris, H. R., Chavarro, J. E., Malspeis, S., Willett, W. C. & Missmer, S. A. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* **177**, 420–430 (2013).

86. Hoorsan, H. *et al.* The effectiveness of antioxidant therapy (vitamin C) in an experimentally induced mouse model of ovarian endometriosis. *Womens Health* **18**, 174550572210962 (2022).
87. Yao, T. *et al.* Inhibition of carbon tetrachloride-induced liver injury by liposomes containing vitamin E. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* **267**, G476–G484 (1994).
88. Donabela, F. C. *et al.* Serum markers of oxidative stress in infertile women with endometriosis and controls. *Fertil. Steril.* **94**, S40 (2010).
89. Baur, J. A. & Sinclair, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**, 493–506 (2006).
90. Amaya, S. C. *et al.* Resveratrol and endometrium: a closer look at an active ingredient of red wine using in vivo and in vitro models. *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif* **21**, 1362–1369 (2014).
91. Khodarahmian, M. *et al.* A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF- α 2 expression in endometriosis women. *J. Reprod. Immunol.* **143**, 103248 (2021).
92. Kolahdouz-Mohammadi, R. *et al.* The Effects of Resveratrol Treatment on Bcl-2 and Bax Gene Expression in Endometriotic Compared with Non-Endometriotic Stromal Cells. *Iran. J. Public Health* (2020) doi:10.18502/ijph.v49i8.3900.
93. Kolahdouz-Mohammadi, R. *et al.* Resveratrol treatment reduces expression of MCP-1, IL-6, IL-8 and RANTES in endometriotic stromal cells. *J. Cell. Mol. Med.* **25**, 1116–1127 (2021).
94. Bayoglu Tekin, Y. *et al.* Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **184**, 1–6 (2015).
95. Ozcan Cenksoy, P. *et al.* A potential novel treatment strategy: inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. *Gynecol. Endocrinol.* **31**, 219–224 (2015).

96. Yavuz, S. *et al.* Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. *J. Cancer Res. Ther.* **10**, 324 (2014).
97. Dull, A.-M. *et al.* Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Mol. Basel Switz.* **24**, (2019).
98. Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, & Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of french maritime pine bark extract. *J. Ethnopharmacol.* **133**, 261–277 (2011).
99. Maia, H., Haddad, C. & Casoy, J. The effect of pycnogenol on patients with dysmenorrhea using low-dose oral contraceptives. *Int. J. Womens Health* 1019 (2014) doi:10.2147/IJWH.S75389.
100. Park, S., Lim, W., Bazer, F. W., Whang, K.-Y. & Song, G. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo. *J. Nutr. Biochem.* **63**, 87–100 (2019).
101. Cao, Y. *et al.* Preliminary Study of Quercetin Affecting the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis on Rat Endometriosis Model. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2014**, 1–12 (2014).
102. Ata, B. *et al.* The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci. Rep.* **9**, 2204 (2019).
103. Indraccolo, U. & Barbieri, F. Relationship between adenomyosis and uterine polyps. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **157**, 185–189 (2011).
104. Lambert, D., Vandevoorde, S., Jonsson, K.-O. & Fowler, C. The Palmitoylethanolamide Family: A New Class of Anti-Inflammatory Agents? *Curr. Med. Chem.* **9**, 663–674 (2002).
105. Ngô, C. *et al.* Reactive Oxygen Species Controls Endometriosis Progression. *Am. J. Pathol.* **175**, 225–234 (2009).

106. Szczepańska, M., Koźlik, J., Skrzypczak, J. & Mikołajczyk, M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil. Steril.* **79**, 1288–1293 (2003).
107. Gupta, S. *et al.* Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* **90**, 247–257 (2008).
108. Scutiero, G. *et al.* Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2017**, 1–7 (2017).
109. Lousse, J.-C. *et al.* Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front. Biosci.* 23–40 (2012).
110. Clower, L., Fleshman, T., Geldenhuys, W. J. & Santanam, N. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules* **12**, 1055 (2022).
111. Santulli, P. *et al.* Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Hum. Reprod.* **30**, 49–60 (2015).
112. Cacciottola, L., Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Can Endometriosis-Related Oxidative Stress Pave the Way for New Treatment Targets? *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 7138 (2021).
113. Yu, B. P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. (1994).
114. Souza, C. A. *et al.* Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis-a cross-sectional survey. *Health Qual. Life Outcomes* **9**, 41 (2011).
115. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* n71 (2021) doi:10.1136/bmj.n71.
116. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* l4898 (2019) doi:10.1136/bmj.l4898.
117. Higgins, J. P. T. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560 (2003).
118. Sterne, J. A. C. *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* **343**, d4002–d4002 (2011).

119. Mehdizadehkashi, A. *et al.* The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* **37**, 640–645 (2021).
120. Kohama, T., Herai, K. & Inoue, M. Effect of French maritime pine bark extract on endometriosis as compared with leuprorelin acetate. *J. Reprod. Med.* **52**, 703–708 (2007).
121. 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.* **22**, 4960–4966 (2016).
122. Nodler, J. L. *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.* **112**, 229–236 (2020).
123. Amini, L. *et al.* 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**, 1–6 (2021).
124. Santanam, N., Kavtaradze, N., Murphy, A., Dominguez, C. & Parthasarathy, S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Obstet. Gynecol. Surv.* **68**, 685-686 (2013).
125. Amirsalari, S. *et al.* The Effect of Garlic Tablets on the Endometriosis-Related Pains: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2021**, 1–8 (2021).
126. Cobellis, L. *et al.* Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)–transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **158**, 82–86 (2011).
127. Giannini, A. *et al.* Effects of preoperative and perioperative administration of wobenzym vital on minimal-mild endometriosis. *J. Endometr.* **7**, 71-77 (2015).

128. Sesti, F. *et al.* Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil. Steril.* **88**, 1541-1547 (2007).
129. Mendes da Silva, D., Gross, L. A., Neto, E. de P. G., Lessey, B. A. & Savaris, R. F. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J. Endocr. Soc.* **1**, 359–369 (2017).
130. Chang, H.-P. & Chen, Y.-H. Differential effects of organosulfur compounds from garlic oil on nitric oxide and prostaglandin E2 in stimulated macrophages. *Nutrition* **21**, 530–536 (2005).
131. Arreola, R. *et al.* Immunomodulation and Anti-Inflammatory Effects of Garlic Compounds. *J. Immunol. Res.* **2015**, 1–13 (2015).
132. Nasiri, N., Moini, A. & Salman-Yazdi, R. Oxidative Stress Statuses in Serum and Follicular Fluid of Women with Endometriosis. *CELL J.* **18**, (2017).
133. Showell, M. G., Brown, J., Clarke, J. & Hart, R. J. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, (2013).
134. Maia Jr., H., Haddad, Pinheiro, & Casoy. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int. J. Womens Health* **543** (2012) doi:10.2147/IJWH.S36825.
135. Kolaoudou Mohammadi, R. & Arablou, T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). *Biomed. Pharmacother.* **91**, 220–228 (2017).
136. Kalaitzopoulos, D. R. *et al.* Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **20**, 176 (2022).
137. Heaney, R. P. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr. Rev.* **72**, 48–54 (2014).
138. Martínez-López, E. *et al.* Methodological Aspects in Randomized Clinical Trials of Nutritional Interventions. *Nutrients* **14**, 2365 (2022).

139. Simopoulos, A. P. Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. *Food Rev. Int.* **20**, 77–90 (2004).
140. Pattanittum, P. *et al.* Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, (2016).
141. Schwertner, A. *et al.* Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* **154**, 874–881 (2013).
142. Sukan, B., Akdevelioğlu, Y. & Sukan, V. N. Effect of Antioxidant Supplementation on Endometriosis-Related Pain: A Systematic Review. *Curr. Nutr. Rep.* (2022) doi:10.1007/s13668-022-00432-1.

7.ARTIGO

7.1 Introduction

Endometriosis is an inflammatory condition, which occurs in 10% of women worldwide. Dysmenorrhea and chronic pelvic pain are the most common pain complaints, directly affecting the quality of life of these women¹⁻⁴ The direct healthcare costs for treating endometriosis, as well as the indirect costs to patients, employers, and society due to lost jobs and productivity, are substantial⁵.

Recently, it was defined as a systemic disease that affects regions other than the pelvis, including a greater tendency to cardiovascular diseases, autoimmune diseases and depression^{3,6,7}. The presence of pro-inflammatory cytokines and changes in circulating immune cell populations create a generalized inflammatory environment that extends beyond the pelvis^{8,9}

Current treatments are dictated by the primary indication (infertility or pelvic pain) and are limited to surgery, hormonal treatments, and analgesics. Although conventional therapies aim to suppress pain and delay the recurrence of symptoms, endometriosis usually manifests itself when treatments are stopped or lesions are reinstated ¹⁰There is no ideal treatment for endometriosis these days¹¹.

Endometriosis remains a complex and still partially unexplained disease. However, there is increasing evidence of the role of chronic inflammation, immune system dysregulation and oxidative stress in its development and progression. The latter appears to be involved in multiple aspects of the disease. Indeed, disease progression sustained by a hyperproliferative phenotype may be related to ROS imbalance^{12,13}. Targeting oxidative stress appears to be a promising strategy to contain the progression of endometriotic injury and alleviate symptoms associated with endometriosis¹⁴.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to analyze the effects of antioxidant supplementation in the control of chronic pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia in women with endometriosis.

7.2 Methods

This systematic review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (*PROSPERO: CRD42020196712*) and reported in accordance with the Primary Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Statement, in Supplementary Methods 1¹⁵.

7.2.1 Search Strategy

We searched for articles investigating the association between endometriosis and diet using the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Clinical Trials, EMBASE, PubMed, Lilacs and Scielo databases as of December 2020. No restrictions as to language or year. The search terms were used: “endometriosis”, “endometrioma”, “diet”, “supplements” and “nutrition”. A second search was carried out in May 2022, using the same search terms to check recently published articles. the full survey strategy can be found in Supplementary Methods 2 . In addition, we performed a active search in published reviews related to the topic of interest and references of included articles to identify additional studies possibly not found. At the presence of obscure or missing data, the authors of the original studies were contacted via email and asked to provide the necessary information. If key information cannot be obtained, the study was excluded.

7.2.2 Inclusion criteria and study selection

Inclusion criteria consisted of (i) randomized controlled trials (ii) studies investigating the association between diet and endometriosis. Guidelines, editorial letters, conference abstracts and expert opinions were excluded. In addition, in vitro or animal model studies were also excluded. All articles identified in our search have been downloaded in an online software program, Rayyan QCRI for screening. The study selection was performed independently by two authors in three steps: (1) removal of duplicates; (two) screening titles and

abstracts; and (3) full-text assessment for eligibility. In this process, the reviewers were blind to each other's decisions. Disagreements were discussed between all authors until reaching a consensus. To standardize the reasons exclusion and to assess agreement between reviewers, an exclusion protocol was used and is described in Supplementary Methods 3.

7.2.3 Data extraction

Data were independently extracted by two authors and entered into a Microsoft Excel program spreadsheet. The researchers were blind to each other's records. A reviewer who was not involved in this step verified all extracted data and disagreements were resolved discussion among all authors. The following data were collected from each study included: first author; country, year of publication; diagnostic criteria for endometriosis; phenotype, sample size; time and duration of the intervention; time and duration of control treatment; and clinical outcome.

7.2.4 Risk of bias

The Cochrane Risk of Bias 2 (ROB 2) tool was used to assess the quality of the RCT included in aspects of selection (randomized sequence generation and allocation concealment), performance (blinding of participants, staff and evaluators) and deviations from intended interventions, adequacy of analysis (missing outcome data, appropriate method for measuring outcomes), and selective reporting. The RCT was classified by both authors as “low risk”, “high risk” or “some concerns”, according to the recommendations of the Cochrane Collaboration. The evaluation was carried out independently by two authors (blind to each other). Discrepancies were resolved with the participation of a third author¹⁶.

7.2.5 Statistical Analyses

Statistical analyzes were performed using the R software ('meta' package, version 6.0.0). Raw data from each study were extracted to calculate mean differences (MD) with a 95% confidence interval (CI). The meta-analyses used random-effects models, as they allow the true population effect size to differ

across studies (ie, account for intrinsic variability). Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Heterogeneity in each analysis was identified by the Q test ($P \leq 0.10$ represents statistically significant heterogeneity) and quantified by the I² statistic. According to Higgins and Thompson¹⁷ I² values of 25%, 50% and 75% were interpreted as representing low, moderate and high heterogeneity, respectively. Publication bias was not assessed due to the limited number of included studies¹⁸.

REFERENCES

1. Nnoaham, K. E. *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility* **96**, 366-373.e8 (2011).
2. Schneider, M. P. *et al.* Quality of Life in Adolescent and Young Adult Women With Dyspareunia and Endometriosis. *Journal of Adolescent Health* **67**, 557–561 (2020).
3. Warzecha, D., Szymusik, I., Wielgos, M. & Pietrzak, B. The impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression—A cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **17**, (2020).
4. Souza, C. A. *et al.* Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis—a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* **9**, 41 (2011).
5. Soliman, A. M., Yang, H., Du, E. X., Kelley, C. & Winkel, C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum. Reprod.* **31**, 712–722 (2016).
6. Ferrari-Souza, J. P. *et al.* Endometriosis and Systemic Lupus Erythematosus: Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod. Sci.* (2022) doi:10.1007/s43032-022-01045-3.

7. Shigeshi, N. *et al.* The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* **25**, 486–503 (2019).
8. Alderman, M., Yoder, N. & Taylor, H. The Systemic Effects of Endometriosis. *Semin Reprod Med* **35**, 263–270 (2017).
9. Taylor, H. S., Kotlyar, A. M. & Flores, V. A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet* **397**, 839–852 (2021).
10. Maddern, J., Grundy, L., Castro, J. & Brierley, S. M. Pain in Endometriosis. *Front. Cell. Neurosci.* **14**, 590823 (2020).
11. Bedaiwy, M. A., Alfaraj, S., Yong, P. & Casper, R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility* **107**, 555–565 (2017).
12. Carvalho, L. F. P., Samadder, A. N., Agarwal, A., Fernandes, L. F. C. & Abrão, M. S. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* **286**, 1033–1040 (2012).
13. Scutiero, G. *et al.* Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2017**, 1–7 (2017).
14. Cacciottola, L., Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Can Endometriosis-Related Oxidative Stress Pave the Way for New Treatment Targets? *IJMS* **22**, 7138 (2021).
15. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* n71 (2021) doi:10.1136/bmj.n71.
16. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* l4898 (2019) doi:10.1136/bmj.l4898.
17. Higgins, J. P. T. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560 (2003).

18. Sterne, J. A. C. *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* **343**, d4002–d4002 (2011).
19. Mehdizadehkashi, A. *et al.* The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecological Endocrinology* **37**, 640–645 (2021).
20. Kohama, T., Herai, K. & Inoue, M. Effect of French maritime pine bark extract on endometriosis as compared with leuprorelin acetate. *J Reprod Med* **52**, 703–708 (2007).
21. 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* **22**, 4960–4966 (2016).
22. Nodler, J. L. *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.* **112**, 229–236 (2020).
23. Amini, L. *et al.* 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 Research and Management* **2021**, 1–6 (2021).
24. Santanam, N., Kavtaradze, N., Murphy, A., Dominguez, C. & Parthasarathy, S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Obstetrical & gynecological survey* **68**, 685-686 (2013).
25. Amirsalari, S. *et al.* The Effect of Garlic Tablets on the Endometriosis-Related Pains: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2021**, 1–8 (2021).
26. Cobellis, L. *et al.* Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)–transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain

- related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **158**, 82–86 (2011).
27. Giannini, A. *et al.* Effects of preoperative and perioperative administration of wobenzym vital on minimal-mild endometriosis. *Journal of endometriosis* **7**, 71-77 (2015).
28. Sesti, F. *et al.* Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertility and sterility* **88**, 1541-1547 (2007).
29. Mendes da Silva, D., Gross, L. A., Neto, E. de P. G., Lessey, B. A. & Savaris, R. F. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the Endocrine Society* **1**, 359–369 (2017).
30. Chang, H.-P. & Chen, Y.-H. Differential effects of organosulfur compounds from garlic oil on nitric oxide and prostaglandin E2 in stimulated macrophages. *Nutrition* **21**, 530–536 (2005).
31. Arreola, R. *et al.* Immunomodulation and Anti-Inflammatory Effects of Garlic Compounds. *Journal of Immunology Research* **2015**, 1–13 (2015).
32. Nasiri, N., Moini, A. & Salman-Yazdi, R. Oxidative Stress Statues in Serum and Follicular Fluid of Women with Endometriosis. *CELL JOURNAL* **18**, (2017).
33. Showell, M. G., Brown, J., Clarke, J. & Hart, R. J. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, (2013).
34. Maia Jr., H., Haddad, Pinheiro, & Casoy. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *IJWH* 543 (2012) doi:10.2147/IJWH.S36825.
35. Kolahtouz Mohammadi, R. & Arablou, T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). *Biomedicine & Pharmacotherapy* **91**, 220–228 (2017).

36. Kalaitzopoulos, D. R. *et al.* Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* **20**, 176 (2022).
37. Howard, F. M. An Evidence-Based Medicine Approach to the Treatment of Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain: Placebo-Controlled Studies. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* **7**, 477–488 (2000).
38. Heaney, R. P. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* **72**, 48–54 (2014).
39. Martínez-López, E. *et al.* Methodological Aspects in Randomized Clinical Trials of Nutritional Interventions. *Nutrients* **14**, 2365 (2022).
40. Simopoulos, A. P. Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. *Food Reviews International* **20**, 77–90 (2004).
41. Pattanittum, P. *et al.* Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2016**, (2016).
42. Schwertner, A. *et al.* Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* **154**, 874–881 (2013).

8.Considerações Finais

Esta é a primeira revisão sistemática e meta-análise exclusivamente com ensaios clínicos randomizados que avaliou o efeito de intervenções dietéticas no controle da dor de pacientes com endometriose. Encontramos outra revisão sistemática recente, que avaliou alguns compostos antioxidantes em semelhança com nosso estudo, porém incluindo todos os desenho de estudos¹⁴².

Levando em consideração as limitações da literatura atual, os tratamentos médicos falhos⁶⁴, os sistemas de dor crônica e neuropática³³, além de vários distúrbios sistêmicos na endometriose^{4,7,23,25}, podemos concluir que um novo e empolgante caminho para investigação da ligação dos nutrientes e controle dos sintomas está aberto. A pandemia do Covid-19 impossibilitou a produção de novos ensaios clínicos randomizados nesse sentido, agora parece um momento ideal para explorar completamente a ligação entre dieta e sintomas de dor em mulheres com endometriose. Em breve pretendemos realizar um ECR que avalie o consumo de compostos antioxidantes, abordando as dificuldades aqui mencionadas nessa revisão sistemática e meta-análise. Mais pesquisadores deverão investir em pesquisas robustas para informar os pacientes sobre a nutrição mais adequada, visto que uma doença inflamatória crônica, necessita de um manejo ao longo da vida que deve ser centrado no paciente e não mais nas lesões endometrióticas.

9. ANEXOS – PRISMA Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			Pag.
Title	1	Identify the report as a systematic review.	46
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	47
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	36.48
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	37
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	49
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organizations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	49
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	75
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	50
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	50
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	49
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	52
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	50
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	50
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	58

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	NA
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	NA
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	50
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	NA
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	50,57
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	50,57
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	51
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	77
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	54
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	57
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	57,58,59
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	57,58,59
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	57,58,59
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	57,58,59
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	NA
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	57
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	57
DISCUSSION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	59,60,61,62
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	59,60,61,62
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	59,60,61,62
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	63,71
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	48
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	NA
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	46
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	46
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	46
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	46

NA: Não aplicável.

10. APÉNDICES

Supplementary Methods 2- Table S2 – Search strategy

DATA BASE	SEARCH COMBINATIONS
PubMed	<p>(Endometriosis[mh] OR Endometrios*[tw] OR Endometrioma*[tw]) AND (Diet[mh] OR Diet Therapy[mh] OR Diet*[tw] OR Food Fad*[tw] OR Carbohydrate Loading*[tw] OR Caloric Restriction*[tw] OR Fat Restrict*[tw] OR Healthy Eating[tw] OR Healthy Nutrition[tw] OR Plant-Based Nutrition[tw] OR Energy Intake[tw] OR Caloric Intake[tw] OR Fasting[tw] OR Time Restricted Feeding*[tw] OR Portion Size*[tw] OR Portions Size*[tw] OR Serving Size*[tw] OR Dietary Supplements[mh] OR Dietary supplement*[tw] OR Food Supplement*[tw] OR Nutraceutical*[tw] OR Nutriceutical*[tw] OR Neutraceutical*[tw] OR Herbal Supplement*[tw])</p>
EMBASE	<p>('endometriosis'/exp OR 'Endometrios*':ti,ab,kw OR 'Endometrioma*':ti,ab,kw) AND ('diet'/exp OR 'dietary intake'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'Diet*':ti,ab,kw OR 'Food Fad*':ti,ab,kw OR 'Carbohydrate Loading*':ti,ab,kw OR 'Caloric Restriction*':ti,ab,kw OR 'Fat Restrict*':ti,ab,kw OR 'Healthy Eating':ti,ab,kw OR 'Healthy Nutrition':ti,ab,kw OR 'Plant-Based Nutrition':ti,ab,kw OR 'Energy Intake':ti,ab,kw OR 'Caloric Intake':ti,ab,kw OR 'Fasting':ti,ab,kw OR 'Time Restricted Feeding*':ti,ab,kw OR 'Portion Size*':ti,ab,kw OR 'Portions Size*':ti,ab,kw OR 'Serving Size*':ti,ab,kw OR 'dietary supplement'/exp OR 'dietary supplement*':ti,ab,kw OR 'food supplement*':ti,ab,kw OR 'nutraceutical'/exp OR nutraceutical*:ti,ab,kw OR nutriceutical*:ti,ab,kw OR neutraceutical*:ti,ab,kw OR 'herbal supplement*':ti,ab,kw) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))</p>

DATA BASE	SEARCH COMBINATIONS
Clinical Trials	(Endometriosis OR Endometrioses OR Endometrioma OR Endometriomas) AND (diet OR diets OR dietary OR supplement)
Lilacs	(endometriosis* OR endometrioma*) AND (diet* OR supplement*)
Scielo	(endometriosis* OR endometrioma*) AND (diet* OR supplement*)
CENTRAL	(endometriosis* OR endometrioma*) AND (diet* OR supplement*)
CINAHL	(MW (Endometriosis) OR TI (endometriosis* OR endometrioma*) OR AB (endometriosis* OR endometrioma*)) AND (MW (Diet OR "Diet Therapy" OR "dietary supplement") OR TI ("Diet*" OR "Food Fad*" OR "Carbohydrate Loading*" OR "Caloric Restriction*" OR "Fat Restrict*" OR "Healthy Eating" OR "Healthy Nutrition" OR "Plant-Based Nutrition" OR "Energy Intake" OR "Caloric Intake" OR "Fasting" OR "Time Restricted Feeding*" OR "Portion Size*" OR "Portions Size*" OR "Serving Size*") OR AB ("Diet*" OR "Food Fad*" OR "Carbohydrate Loading*" OR "Caloric Restriction*" OR "Fat Restrict*" OR "Healthy Eating" OR "Healthy Nutrition" OR "Plant-Based Nutrition" OR "Energy Intake" OR "Caloric Intake" OR "Fasting" OR "Time Restricted Feeding*" OR "Portion Size*" OR "Portions Size*" OR "Serving Size*" OR "dietary supplement*" OR "food supplement*" OR nutraceutical* OR nutriceutical* OR neutraceutical* OR "herbal supplement*"))

Supplementary Methods 3

Table S3 – List of excluded references

Author (Year) or Register	Title	Reason for exclusion
Abokhrais (2018)	A pilot randomised double blind controlled trial of the efficacy of purified fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT): study protocol	Pilot project
Sesti (2009)	Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. Placebo	Different outcome
Oberweis (2016)	A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy of trace elements in the treatment of endometriosis-related pain: study design and methodology	Pilot project
Lu (2018)	Effects of vitamin C on the outcome of in vitro fertilization embryo transfer in endometriosis: A randomized controlled study	Different outcome
Marziali (2015)	Role of gluten-free diet in the management of chronic pelvic pain of deep infiltrating endometriosis	Design
Parente, (2020)	Analysis of the cost-effectiveness of the paleolithic diet compared to the diet supported by guidelines for weight loss in obese people: a RCT	Is not about endometriosis

Author (Year)	Title	Reasons for exclusion
Cabrera (2009)	Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet	Design
Borguini, (2020)	Irritable Bowel Syndrome-Like Disorders in Endometriosis: Prevalence of Nickel Sensitivity and Effects of a Low-Nickel Diet. An Open-Label Pilot Study.	Pilot project, Design
Vicenzo, (2019)	Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoiletanolamide and myrrh in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis.	Design
Mathias (1998)	Relation of endometriosis and neuromuscular disease of the gastrointestinal tract: new insights	Design
Pazhohan (2021)	The modulating effects of vitamin D on the activity of β -catenin in the endometrium of women with endometriosis: a randomized exploratory trial	Different outcome, Design
Mier-Cabrera et. al	Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis	Different outcome