

A Influência da Atividade Física e dos Hábitos Alimentares na Sintomatologia da Endometriose

Carolina Eugénia Soares Cordeiro Marcelino Pinto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: José Alberto Fonseca Moutinho

março de 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Carolina Eugénia Soares Cordeiro Marcelino Pinto, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41013 de/o Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/03 /2024

Carolina Eugénia Pinto

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Folha em branco

Agradecimentos

Com o término deste trabalho não posso deixar de agradecer a todos os que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização desta dissertação de mestrado.

Agradeço, primeiramente, ao meu orientador o Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, pelo apoio, disponibilidade e dedicação prestados na realização desta dissertação.

A todos os meus amigos e companheiros que me apoiaram ao longo de todo o curso, agradecendo assim todo o apoio moral demonstrado. Em especial, às colegas do curso que permitiram que a Covilhã se tornasse uma segunda casa.

Para finalizar, agradeço em especial, aos meus pais, à minha irmã, e a toda a minha família pela paciência, carinho e pelo apoio incondicional, por acreditarem em mim e por estarem sempre disponíveis.

A todos, os que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho e não estão aqui referidos, o meu muito obrigado.

.

Resumo

A endometriose é uma condição ginecológica crônica, definida como a presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina. É uma das doenças ginecológicas inflamatórias mais prevalentes, afetando cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. É uma patologia associada a sintomatologia diversa e debilitante, impactando significativamente a qualidade de vida das mulheres afetadas. O intervalo médio entre o início de sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente 7 a 10 anos, atribuído tanto à normalização de alguns dos sintomas associados quanto ao carácter invasivo do procedimento necessário para esclarecimento do seu diagnóstico definitivo. O tratamento atual não oferece cura definitiva, pelo que existe um constante estudo e investigação nesta patologia. Consequentemente, o conhecimento sobre fatores que influenciem a gestão da doença e dos seus sintomas é crucial.

A prática de atividade física regular e uma alimentação saudável são elementos fundamentais para a promoção de saúde e bem-estar geral. Considerando o impacto positivo que estas alterações podem exercer sobre diversas doenças e sintomas, o objetivo desta dissertação é conhecer e avaliar a evidência científica sobre o impacto da atividade física e dos hábitos alimentares na sintomatologia da endometriose.

Para a elaboração desta dissertação foi realizada uma pesquisa de artigos científicos nas bases de dados *PubMed* e *Google Scholar*, entre março de 2023 e dezembro de 2023, com as seguintes palavras-chave: “*endometriosis*”, “*nutrition*”, “*diet*”, “*physical activity*” e “*exercise*”.

Os estudos encontrados, embora limitados, comprovam um efeito benéfico da prática de atividade física e de uma alimentação rica em substâncias com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, como ómega-3, alguns polifenóis e vitaminas C, E e B1, na diminuição de sintomas associados à endometriose, nomeadamente dor pélvica crónica, dismenorreia ou dispareunia. Apesar da necessidade de mais estudos para melhor compreensão e justificação desta relação, na abordagem terapêutica desta patologia é recomendada a inclusão de mudanças do estilo de vida, incluindo prática de atividade física e alimentação saudável, aliadas às terapias médica e cirúrgica.

Palavras-chave

Endometriose; Nutrição; Dieta; Atividade Física; Exercício

Abstract

Endometriosis is a chronic gynecological condition defined as the presence of functional endometrial tissue outside the uterine cavity. It is one of the most prevalent inflammatory gynecological diseases, affecting approximately 10% of women on reproductive age. It is a disease associated with diverse and debilitating symptoms, significantly impacting the quality of life on affected women. The average range between symptom onset and diagnosis is approximately 7 to 10 years, given to both the normalization of some associated symptoms and the invasive nature of the procedures necessary for definitive diagnosis. Current treatment does not offer a definitive cure, leading to ongoing study and scientific research in this condition. Consequently, knowledge of factors that can influence disease management and its symptoms is crucial. Regular physical activity and a healthy diet are fundamental elements for promoting overall health and well-being. Considering the positive impact these changes can have on various diseases and symptoms, the aim of this dissertation is to understand and evaluate the scientific evidence regarding the impact of physical activity and dietary habits on the symptoms of endometriosis.

To develop this dissertation, a search of scientific articles was conducted in the PubMed and Google Scholar databases between March 2023 and December 2023, using the following keywords: "endometriosis", "nutrition", "diet", "physical activity", and "exercise".

Although limited, the studies found demonstrate a beneficial effect of physical activity and a diet rich in substances with anti-inflammatory and antioxidant properties, such as omega-3 fatty acids, certain polyphenols, and vitamins C, E, and B1, in reducing symptoms associated with endometriosis, including chronic pelvic pain, dysmenorrhea, or dyspareunia. Despite the need for further studies for a better understanding and explanation of this connection, in the therapeutic approach to this condition it is recommended to include lifestyle changes, including regular physical activity and a healthy diet, alongside medical and surgical therapy.

Keywords

Endometriosis; Nutrition; Diet; Physical Activity; Exercise.

Folha em branco

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice	xi
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Acrónimos	xvi
1. Introdução	1
1.1. Endometriose.....	2
1.1.1. Definição e Fisiopatologia	2
1.1.2. Epidemiologia	5
1.1.3. Fatores de risco.....	5
1.1.4. Sintomatologia.....	6
1.1.5. Diagnóstico	7
1.1.6. Tratamento	8
1.2. Atividade Física.....	10
1.2.1. Definição.....	10
1.2.2. Recomendações para a população em geral	10
1.3. Hábitos alimentares/dieta	12
1.3.1. Definição.....	12
1.3.2. Recomendações para a população em geral	12
2. Objetivos	14
3. Metodologia	15
4. Resultados e Discussão	16
4.1. Efeitos da atividade física na sintomatologia da endometriose	16
4.2. Efeitos dos hábitos alimentares na sintomatologia da endometriose	20
4.2.1. Dieta vegetariana	20
4.2.2. Dieta sem glúten	20
4.2.3. Dieta rica em fibras.....	21
4.2.4. Suplementação.....	21
4.2.4.1. Ácidos gordos polinsaturados.....	21
4.2.4.2. Ácido alfa-lipóico	22
4.2.4.3. Polifenóis	23
4.2.4.4. Vitamina B1.....	25
4.2.4.5. Vitamina C e E	25
4.2.4.6. Vitamina D.....	26

5. Conclusões e Perspetivas Futuras	28
6. Referências	30

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1. Características fisiopatológicas da endometriose.

4

Folha em branco

Lista de Acrônimos

ALA	Ácido alfa-linoleico
DHA	Ácido docosahexaenoico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CA-125	<i>Cancer Antigen-125</i>
DIE	<i>Deep Infiltration Endometriosis</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
EHP-30	<i>Endometriosis Health Profile</i>
SEF	<i>Endometriosis Research Foundation</i>
ROS	Espécies reativas de oxigênio
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
VEFG	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
GnRH	Hormona libertadora das gonadotrofinas
LH	Hormona Luteinizante
FSH	Hormona Folículo-estimulante
IMC	Índice de Massa Corporal
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
METs	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
NK	<i>Natural Killer cells</i>
NAC	N-acetilcisteína
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
SHBG	Globulina de ligação à hormona sexual
RMN	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computorizada
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

Folha em branco

1. Introdução

A endometriose é, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a segunda doença ginecológica mais comum. Segundo a mesma fonte, as mulheres com endometriose experienciam dor debilitante que dificulta a realização de atividades da vida diária, nomeadamente a ida à escola ou trabalho, o que conseqüentemente tem implicações na saúde pública, social e económica.

Encontra-se relatado na literatura que mulheres com endometriose perdem em média 11 horas de trabalho por semana, como observado noutras patologias crónicas, o que conseqüentemente poderá apresentar diversas repercussões a nível social, relacional, emocional e económico. (1) Mulheres com endometriose descrevem que, para além da dor associada a esta patologia, vivenciam também sentimentos negativos de autoaceitação, conflitos interpessoais e sintomas de stress emocional muitas vezes causados pela imprevisibilidade dos sintomas comumente associados a esta patologia. (2)

Todas estas alterações descritas e outras aqui não mencionadas vão ter um impacto significativo na qualidade de vida destas mulheres e, igualmente, no seu bem-estar geral.

Nunca antes foi tão evidente o impacto profundo que os hábitos alimentares e a atividade física podem ter na nossa saúde e bem-estar geral. Atualmente, e tendo em conta a vasta evidência científica hoje disponibilizada sobre estes temas, encontramos-nos num cenário global marcado por mudanças do estilo de vida, que causam impacto na saúde física e emocional da população.

Desta forma, e considerando o impacto positivo que estas alterações podem exercer sobre diversas doenças e sintomas, esta dissertação pretende, nesse mesmo contexto, avaliar o impacto da atividade física e dos hábitos alimentares na sintomatologia da endometriose.

1.1. Endometriose

1.1.1. Definição e Fisiopatologia

A endometriose é uma condição ginecológica, definida como a presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina, o seu local fisiológico normal. Esta é uma condição crónica, inflamatória e dependente de estrogénio. (3) O tecido endometrial ectópico desenvolve-se sob a forma de lesões, nódulos, tumores ou implantes. Estas lesões são compostas por elementos de estroma ou elementos glandulares do endométrio, sendo mais frequentemente encontrados na região pélvica, nomeadamente ovários, ligamentos uterinos, saco de Douglas e trompas de Falópio. Contudo, estas lesões também se poderão desenvolver noutros órgãos, nomeadamente intestino, apêndice, ligamentos sacro-uterinos, bexiga e cicatrizes cirúrgicas. (1,4)

Apesar dos avanços nos estudos para a compreensão desta patologia, a sua etiologia ainda não se encontra completamente elucidada. A primeira teoria sobre a sua patogénese foi proposta por Sampson em 1927, denominada de menstruação retrógrada, que procura explicar a implantação de tecido endometrial fora da cavidade uterina, sugerindo o deslocamento de células endometriais pelas trompas de Falópio durante o ciclo menstrual. No entanto, é importante destacar que este fenómeno é encontrado em cerca de 76-90% das mulheres submetidas a estudo laparoscópico, embora nem todas desenvolvam endometriose, o que sugere a possível contribuição de outros fatores para o desenvolvimento da doença. Atualmente, há evidências que sugerem o envolvimento de fatores imunológicos, inflamatórios, genéticos e ambientais. (3-6) Outras teorias propostas incluem a teoria da metaplasia celómica ou a teoria dos remanescentes müllerianos; ambas as teorias fundamentam-se na origem de lesões endometriais *in-situ*. A teoria da metaplasia celómica sugere que células de tecidos adjacentes diferenciam-se em células semelhantes ao endométrio em resposta a estímulos hormonais ou inflamatórios, resultando assim em implantes de endometriose. A hipótese dos remanescentes müllerianos postula que células semelhantes ao endométrio podem permanecer em tecidos em redor do útero durante o desenvolvimento embrionário, como remanescentes do ducto de Müller; estas células podem, posteriormente, proliferar e formar lesões de endometriose em locais ectópicos. (3,4,6,7) Sampson reconheceu também que a teoria da menstruação retrógrada não explica as localizações extraperitoneais e as diversas apresentações sintomatológicas. Sugeriu, então, a teoria alternativa da disseminação hematológica e linfática de tecido do tipo

endometrial, implicando a sua deslocação para localizações ectópicas por estas vias, onde posteriormente proliferam. (7)

Em anos mais recentes, foi também sugerida a teoria das células estaminais, que teoriza que células estaminais se diferenciem em células do endométrio sem que a sua localização seja o útero. Nestes últimos anos desenvolveram-se teorias epigenéticas que permitem explicar a patogénese da endometriose, uma vez que a epigenética envolve mudanças na estrutura da cromatina que influencia a expressão de gene como, por exemplo, a metilação de DNA, que é uma das modificações epigenéticas mais comumente observadas no endométrio. (3,4,6,7)

Outra teoria apresentada por alguns especialistas é da disseminação por intervenção cirúrgica, denominada por endometriose iatrogénica, em que a cirurgia causa disseminação de tecido endométrico para locais ectópicos como, por exemplo, em cicatrizes laparoscópicas. (8)

A variedade de teorias que apresentam propostas para a explicar a patogénese da endometriose é extensa. No entanto, é importante clarificar que a característica compartilhada pela maioria das teorias é a presença de uma sinalização hormonal complexa e desregulada e de um microambiente pró-inflamatório, que apresenta o potencial de iniciar, manter e progredir a doença. (5)

Independentemente do conhecimento das teorias sobre a sua patogénese não estar totalmente esclarecido, sabe-se que a endometriose está associada a um processo pró-inflamatório. Mulheres com esta patologia apresentam algumas anormalidades imunológicas, incluindo aumento de auto-anticorpos endométricos, imunidade celular alterada, aumento de determinadas citocinas e ativação de linfócitos e macrófagos no líquido peritoneal, que permitem o crescimento ininterrupto das lesões encontradas na endometriose. (4)

Os macrófagos, responsáveis pela promoção da angiogénese e pela secreção de fatores tróficos, são encontrados em concentrações elevadas na endometriose. Estas células, além da produção do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), que auxilia no crescimento de vasos sanguíneos, também secretam o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), que possui um potente efeito inflamatório e angiogénico. Semelhantemente, as citocinas também libertadas por macrófagos ativos desempenham um papel importante na regulação da resposta imune e inflamatória. Níveis elevados destas citocinas foram encontrados em mulheres com endometriose, associados a um processo prolongado de inflamação e a sintomatologia da dor. Entre estas citocinas, destacam-se a Interleucina-6 (IL-6) e a Interleucina-8 (IL-8). (9–11)

O aumento da concentração do marcador *Cancer antigen-125* (CA-125) (uma proteína da membrana frequentemente utilizado como marcador tumoral no cancro do ovário) foi igualmente observado em mulheres com endometriose. (12)

Adicionalmente, foi também demonstrada uma redução da atividade das células *Natural Killer* (NK), resultando numa diminuição significativa da apoptose espontânea em tecidos endometriais. (13)

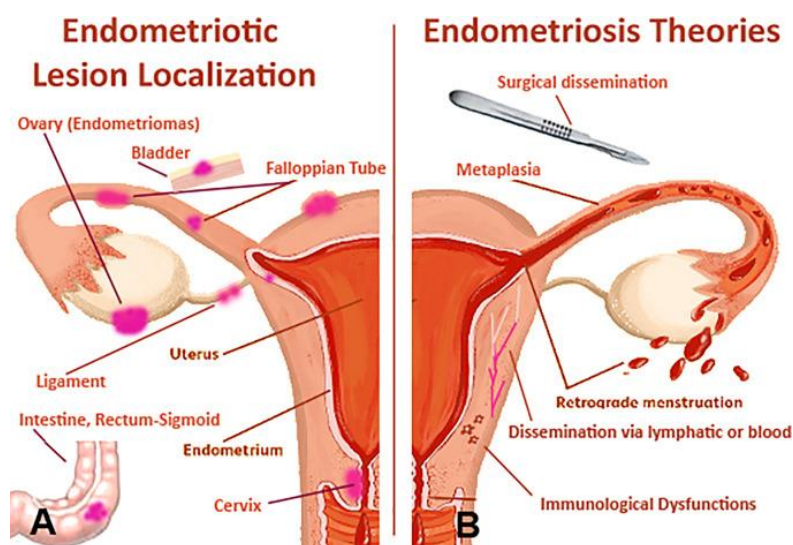


Fig.1. Características fisiopatológicas da endometriose. (A) Anatomia feminina com áreas comumente afetadas pela endometriose. (B) Mecanismos patogênicos envolvidos na endometriose. Adaptado de (8).

Vários estudos relatam também o envolvimento do stress oxidativo na patogênese da endometriose, caracterizado como um desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio (ROSSs, do inglês *Reactive Oxygen Species*) e antioxidantes, como causa e possível consequência do ambiente pró-inflamatório associado a esta patologia. Os antioxidantes têm um papel fundamental para limitar a produção de ROS; estes podem ser enzimáticos, como superoxide dismutase, catalase e glutathione peroxidase, e antioxidantes não enzimáticos, como, por exemplo, vitamina E e C. (14–16) Desta forma, existem estudos que demonstram uma possível correlação entre o baixo nível de antioxidantes e o desenvolvimento desta patologia, sugerindo que o aumento de produtos antioxidantes e de outros nutrientes através da dieta possam ser benéficos no desenvolvimento e progressão da doença. (17)

Como mencionado anteriormente, a endometriose é uma patologia dependente de estrogénio, que estimula o crescimento do endométrio. O estrogénio tem um papel fundamental na adesão de tecido endometrial ao peritoneu, na sobrevivência celular, na produção de substâncias inflamatórias e na angiogénese. Contrariamente, a progesterona auxilia na regulação do crescimento do endométrio e promove a diferenciação celular. Ainda que os níveis de progesterona nesta patologia sejam semelhantes aos de mulheres saudáveis, a resposta a esta hormona pode estar comprometida na mesma, resultando num desequilíbrio hormonal. (18)

A aromatase é uma enzima responsável pela conversão de androgénios em estrogénios, havendo evidência científica do seu aumento em locais de lesões endometriais que, conseqüentemente, aumentam os níveis de estradiol nessas localizações. Esse aumento da atividade da aromatase, dos recetores de estrogénio e dos níveis de estradiol nas lesões endometriais pode contribuir para crescimento e manutenção das mesmas. (16,19) Estes mecanismos e interações são importantes para o desenvolvimento das estratégias terapêuticas usadas nesta patologia.

1.1.2. Epidemiologia

A endometriose afeta cerca de 10% de todas as mulheres durante os seus anos reprodutivos, o que corresponde a cerca de 190 milhões de mulheres em todo o mundo, (1) e observada em 71-80% das mulheres com dor pélvica. (2)

É importante salientar que a prevalência real da endometriose não é conhecida, uma vez que o diagnóstico requer visualização laparoscópica, podendo haver uma barreira de acesso a este meio de diagnóstico.

Existe um atraso médio de 7 a 10 anos entre o início dos primeiros sintomas e o diagnóstico da doença. Este atraso pode ser justificado pela inespecificidade da sintomatologia associada a esta patologia, pela normalização de alguns sintomas, dado que a dor menstrual é considerada normal por muitas mulheres, ou pelo carácter invasivo do procedimento necessário para esclarecimento do seu diagnóstico definitivo. (20)

1.1.3. Fatores de risco

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de endometriose ainda não estão completamente esclarecidos, e ainda existem alguns que apresentam resultados contraditórios e divergentes entre os vários estudos desta patologia. Entre os fatores de

risco que se acredita estarem associados ao desenvolvimento de endometriose incluem-se: a menarca precoce, nuliparidade, consumo diário de álcool (pelo menos 10g por dia) e tabagismo ativo em mulheres inférteis. Estes são os fatores até agora estudados e identificados. (21)

1.1.4. Sintomatologia

A endometriose está associada a sintomas crônicos dolorosos e outras comorbidades, como a infertilidade. (1) Os sintomas mais comuns associados à endometriose incluem dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia, dor na defecação e disúria, além de fadiga. A apresentação dos sintomas, a sua intensidade e cronicidade varia de pessoa para pessoa. Esta variação é ampla, podendo apresentar-se de forma assintomática, leve e esporádica ou como dor crônica persistente em múltiplas localizações. Estes sintomas têm um impacto significativo nas relações interpessoais, no bem-estar emocional e na qualidade de vida geral das pacientes. (1,7) A dismenorreia secundária associada a endometriose inicia-se normalmente antes da menstruação, podendo persistir durante todo o ciclo menstrual. Esta dor pode ter diversas apresentações, podendo ser descrita como dor do tipo facada, ardor ou cólica, e pode limitar-se especificamente à região inferior do abdômen ou apresentar irradiação para membros inferiores e região lombar. (4)

A dispareunia está associada a lesões endometriais localizadas no saco de Douglas, nos ligamentos sacro-uterinos ou na vagina e é uma dor geralmente posicional que agrava na penetração profunda. (4)

As pacientes podem também experienciar sintomas menos característicos como náuseas, episódios de diarreia, tonturas e cefaleias, hipoglicemia, hemorragia retal e hematúria ou uma maior suscetibilidade para infecções ou alergias. Importa ressaltar igualmente outros sintomas, nomeadamente sintomas associados a depressão ou ansiedade, como insónia ou irritabilidade. (4,21)

É fundamental destacar que o nível de dor associado a esta patologia não apresenta uma correlação direta com a gravidade e estadió da doença; apenas existe correlação entre a profundidade das lesões e a dor associada, sendo que lesões mais superficiais tendem a causar menor desconforto, enquanto que lesões mais profundas estão associadas a maior intensidade de dor. (4)

A infertilidade é também uma complicação muito comum em pacientes com endometriose, que afeta cerca de 30 a 50% das mulheres com esta patologia. (21) Esta pode estar associada a uma doença mais avançada e pode ser causada por cicatrização tecidual extensa, resultando na distorção das estruturas pélvicas e, conseqüentemente, desencadear obstrução das trompas de Falópio e redução do acesso aos ovários. (4)

1.1.5. Diagnóstico

Para o diagnóstico é essencial considerar as queixas da doente e basear-se nos sintomas apresentados. Além disso, é fundamental a realização de um exame objetivo completo, incluindo a examinação pélvica. Existem algumas alterações que podem estar presentes em pacientes com endometriose, nomeadamente dor na mobilização uterina, dor à compressão do fundo uterino ou dor na palpação dos ligamentos sacro-uterinos. (22) Até ao presente momento, ainda não foram validados biomarcadores para o diagnóstico da endometriose; no entanto o CA-125, um marcador não específico, pode ser útil no *follow-up* após tratamento cirúrgico. (22)

Outros exames de imagem como a ecografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RMN) podem ser utilizados. Contudo, a ausência de alterações nestes exames não permite excluir o diagnóstico de endometriose. (1)

O *gold-standard* no diagnóstico da endometriose é a visualização direta com o uso de laparoscopia, complementada por biópsia para confirmação histológica das lesões suspeitas.

A partir dos achados observados na laparoscopia, é possível a classificação da doença em diferentes estadios, de acordo com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM). Os estadios podem ser:

- Estadio I e II (leve ou mínimo, respetivamente) – associados a lesões superficiais em estruturas ectópicas e não associadas a cicatrização ou adesões;
- Estadio III (moderado) – com a existência de endometriomas <2cm, envolvendo os ovários e implantes noutras estruturas;
- Estadio IV (severo) – endometriomas ováricos grandes, aderências tubárias ou ováricas significativas, obstrução das trompas de Falópio, envolvimento uterosacral e acometimento significativo dos intestinos e do trato urinário.(4)

Adicionalmente existe a classificação de ENZIAN, que classifica a endometriose com base na profundidade, de modo a identificar a Endometriose Infiltrativa Profunda (DIE, do inglês *Deep Infiltration Endometriosis*), conforme estabelecido pela *Endometriosis Research Foundation* (SEF). (23,24)

1.1.6. Tratamento

Até ao momento, não existe um tratamento amplamente bem-sucedido para a endometriose que seja totalmente curativo. Existem dois tipos de abordagem: as terapias farmacológicas, que visam impedir o crescimento de lesões endométricas, e as terapias cirúrgicas, cujo objetivo é remoção e destruição dessas lesões. (1,22,25)

Dado que a endometriose é uma condição dependente de estrogénio, muitas terapias concentram-se na redução dos níveis de circulação desta hormona, por exemplo, através da diminuição da produção de hormonas esteroides pelos ovários, nomeadamente o estradiol.

O tratamento médico hormonal:

- Contraceção oral combinada, que consiste na combinação de estradiol e progestinas;
- Progestinas, que causam uma supressão dos recetores de estrogénio, havendo posteriormente uma atrofia endometrial, muitas vezes são a primeira escolha no tratamento médico;
- Agonistas da Hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH), que vão diminuir os níveis da Hormona luteinizante (LH) e da Hormona folículo-estimulante (FSH) levando a um estado de hipoestrogenismo;
- Inibidores da aromatase, que inibem a enzima aromatase, que é responsável pela conversão de androgénio em estrogénios, e que desta maneira promovem uma redução dos níveis de estrogénio. (1,22,25)

O tratamento cirúrgico:

- Cirurgia Laparoscópica para excisão das lesões endometriais e aderências associadas;
- Histerectomia, reservada a casos de maior severidade e/ou para pacientes que não tenham planos para engravidar. (1,22,25)

Como tratamento adicional da dor é feita analgesia com anti-inflamatórios não esteroides. (1,22,25)

É importante ressaltar que nenhum destes tratamentos é definitivo. No tratamento cirúrgico, os casos reportados de recorrência de sintomas é de cerca de 21.5% 2 anos após a intervenção e de 40-50% após 5 anos. (1,22,25)

Neste sentido, é importante a associação a outros tratamentos menos convencionais que permitam uma melhoria na qualidade de vida destas pacientes.

1.2. Atividade Física

1.2.1. Definição

Atividade física é definida, segundo a OMS, como qualquer movimento do corpo produzido por músculos que requer gasto de energia. Exemplos deste incluem caminhada, andar de bicicleta, dançar, nadar, praticar yoga, entre outros. Contrariamente, designa como inatividade física um nível insuficiente de atividade física para atender às recomendações. (26)

Descreve também o exercício como uma subcategoria da atividade física que é planeada, estruturada, repetitiva e intencional, no sentido da melhoria ou manutenção de um ou mais componentes da aptidão física, desempenho físico ou a saúde. (26)

A atividade física pode ser dividida em:

- **Aeróbica:** atividade que envolve o movimento rítmico dos grandes músculos por um período de tempo prolongado, visando melhorar a aptidão cardiorrespiratória. Exemplos incluem caminhada, corrida, natação e ciclismo;
- **Anaeróbica:** caracterizada por momentos curtos, intensos e explosivos de exercício, onde a necessidade de oxigénio excede a oferta. Exemplos incluem levantamento de peso e *sprints*;
- **Fortalecimento muscular:** caracteriza-se por um tipo de atividade física que visa o aumento da força, potência, resistência e massa muscular esquelética; são exemplos deste o treino ou exercícios de força e de resistência muscular. (26)

1.2.2. Recomendações para a população em geral

Conforme publicados no “*Global status report on Physical activity 2022*”, os últimos dados divulgados pela OMS sobre a prevalência da inatividade física estimam que cerca de 1.4 mil milhões de adultos, representando 27.5% da população adulta mundial, não atingem os níveis recomendados de atividade física para melhorar, manter, atingir e proteger a sua saúde. Esta proporção encontra-se mais elevada em países de alto rendimento (36.8%), em comparação com países de baixo rendimento (16.2%). Além disso, observa-se também uma inatividade superior no sexo feminino. (27)

Ao analisar os dados correspondentes a Portugal, identificado como um país de alto rendimento, a percentagem de adultos (18-64 anos) com níveis inadequados de atividade física é de 49% no sexo feminino e de 38% no sexo masculino. (28)

De acordo com as diretrizes da OMS (26), para adultos dos 18 a 64 anos, as recomendações relacionadas com a atividade física são as seguintes:

1. Atividade aeróbica:
 - a. Pelo menos 150-300 minutos de atividade física aeróbica moderada-intensa ao longo da semana; ou,
 - b. Pelo menos 75-150 minutos de atividade aeróbica vigorosa ao longo da semana; ou,
 - c. Uma combinação equivalente entre atividade moderada e vigorosa durante a semana.
2. Fortalecimento muscular:
 - a. Realizar atividades de fortalecimento muscular envolvendo os principais grupos musculares dois ou mais dias por semana.

Estas diretrizes estão em conformidade com evidências científicas que demonstram os benefícios para a saúde física e mental desta prática regular de atividade física. Vale ressaltar que a atividade física moderada é definida como atividade física que é realizada entre 3 e 6 *Metabolic Equivalent of Task* (METs) e atividade física vigorosa definida como atividade física que é realizada 6 ou mais METs (26)

1.3. Hábitos alimentares/dieta

1.3.1. Definição

Conforme definido pela Direção Geral de Saúde (DGS), uma alimentação saudável é caracterizada como uma “alimentação variada, equilibrada e completa, que permita garantir o consumo diário de alimentos nutricionalmente adequados de modo a assegurar as necessidades nutricionais para a manutenção da saúde e para a prevenção do risco de doenças”, sendo que uma dieta saudável desempenha um papel crucial na prevenção de malnutrição em todas as suas formas, sejam estas, desnutrição, pré-obesidade, obesidade e outras doenças relacionadas com a alimentação inadequada. (29)

1.3.2. Recomendações para a população em geral

Conforme orientado pela OMS, uma dieta saudável inclui:

1. Consumo de frutas, vegetais e leguminosas, recomenda-se pelo menos o consumo de 400g ou 5 porções por dia de frutas e vegetais.
2. Priorizar alimentos integrais, como aveia, grãos integrais, massa e arroz integral.
3. Limitar o consumo de gorduras saturadas e trans, recomenda-se que menos de 30% da energia total obtida seja de gorduras, dando-se preferência a gorduras insaturadas, que podem ser obtida em peixe, abacate, azeite, soja, entre outros. Sugere-se que a obtenção de energia total por gorduras saturadas seja inferior a 10% (encontrada na manteiga, óleo de coco, carnes gordas, queijo, entre outros) e que a energia total obtida através de gorduras trans seja inferior a 1% (encontrada em alimentos fritos, óleos, bolachas, pizza congelada, entre outros).
4. Moderação no consumo de açúcares adicionados, recomenda-se a redução da ingestão de alimentos e bebidas com alto teor de açúcar, encontrados em refrigerantes, doces e sobremesas; recomenda-se também que a obtenção de energia total por açúcares livres seja inferior a 10%, e idealmente inferior a 5% para que haja benefícios para a saúde. Deve-se também optar por fontes naturais de açúcar (como frutas frescas) sempre que possível.
5. Redução na ingestão de sal, limitar o consumo de alimentos processados e salgados, e reduzir a quantidade de sal adicionada nas refeições, com um consumo recomendado inferior a 5g de sal por dia.

Estas diretrizes visam promover hábitos alimentares saudáveis e contribuir para a prevenção de doenças relacionadas com uma alimentação inadequada. (30)

2. Objetivos

A presente revisão de literatura tem como principal objetivo um aprofundamento geral sobre a endometriose e, mais especificamente, conhecer e analisar a evidência científica atual sobre:

- A influência da atividade física na sintomatologia da endometriose;
- A influência dos hábitos alimentares na sintomatologia da endometriose.

3. Metodologia

A metodologia usada para a realização desta monografia consistiu numa pesquisa de artigos científicos na base de dados *PubMed* e *Google Scholar* entre março de 2023 e dezembro de 2023. Na realização da pesquisa utilizaram-se as seguintes palavras-chave: “*endometriosis*”, “*nutrition*”, “*diet*”, “*physical activity*” e “*exercise*”.

Foram incluídos artigos de investigação, artigos de revisão, revisões sistemáticas e meta-análises, que inicialmente foram selecionados pela relevância do título e do resumo. A pesquisa foi complementada com a consulta de referências bibliográficas pertinentes encontradas em bibliografias e artigos anteriormente selecionados.

Foram privilegiados artigos mais recentes, contudo alguns artigos mais antigos foram também incluídos pela sua relevância para a contextualização da dissertação.

Foram igualmente incluídas diretrizes e normas da Direção Geral da Saúde e Organização Mundial da Saúde úteis para a realização desta dissertação.

4. Resultados e Discussão

A evidência científica sobre o risco de desenvolvimento de endometriose e a sua relação com a atividade física e hábitos alimentares são variados, porém estudos sobre estes dois aspectos e a sua influência na sintomatologia da endometriose são mais escassos.

4.1. Efeitos da atividade física na sintomatologia da endometriose

Os estudos sobre a relação entre atividade física e a endometriose são mais focados na habilidade de reduzir o risco de desenvolver esta patologia, e muito poucas são as publicações e estudos sobre o efeito da atividade física na sintomatologia da endometriose.

Um dos primeiros estudos com grande número de participantes sobre a atividade física conduzido em mulheres com endometriose, foi publicado por Ensari et al. (31), em 2022, com o objetivo de investigar as associações entre a prática de atividade física e os sintomas de dor em mulheres com endometriose. Este estudo utilizou uma abordagem baseada em *mHealth* (saúde móvel) em que os dados foram obtidos através de uma aplicação de *smartphone* denominada de *Phendo*, projetada para rastrear sintomas de endometriose e a sua manutenção. Os participantes incluídos no estudo foram usuários da aplicação entre os anos 2016 e 2020, e da totalidade dos utilizadores (9792), 1009 participantes foram selecionados com base na disponibilidade de dados adequados ao estudo em questão. A dor foi avaliada com base numa escala de 3 pontos (leve, moderada ou grave) e a frequência semanal da atividade física foi registada. Os resultados indicaram que as mulheres que praticavam atividade física pelo menos 3 vezes por semana relatavam redução dos sintomas de dor quando comparadas com as mulheres que praticavam atividade física com menor frequência.

No entanto, não foram obtidos dados ou definidos padrões quanto à duração, tipo, intensidade e frequência da atividade física, nem como estes podem afetar a sintomatologia de dor na endometriose.

Um estudo realizado por Awad et al. (32), publicado em 2017, foi conduzido para determinar o efeito do exercício físico na dor associada a endometriose. Este estudo foi realizado com um número reduzido de participantes (n=20), com idades compreendidas entre 26 e 32 anos, que tinham sido previamente diagnosticadas com endometriose

comprovada por laparoscopia, com formas leve ou moderada da doença; os pacientes foram escolhidos de forma randomizada, e todos os participantes ingressaram num programa supervisionado de exercício físico com uma duração de 8 semanas, num total de 24 sessões, recebendo o mesmo regime terapêutico (Acetato de Medroxiprogesterona 100mg/a cada 6 meses) e sem administração ou toma de qualquer analgesia durante este período. O plano de atividade física realizado foi baseado nas *guidelines* de exercício físico para mulheres sedentárias apresentado pela *American College of Obstetricians and Gynecologists*, que incluía uma frequência mínima destas sessões de atividade física de 3 vezes por semana, com uma intensidade moderada, com uma duração de 30-60 min/dia e do tipo de baixo impacto. Os resultados demonstraram uma redução estatisticamente significativa da intensidade da dor, principalmente na avaliação após as 24 sessões (8 semanas) quando comparados com os resultados obtidos antes das sessões e após 12 sessões (4 semanas); no entanto, houve também uma redução estatisticamente significativa nos níveis de dor logo após as 4 semanas.

Um outro estudo realizado por Koppan et al. (33), publicado em 2010, investigou a recorrência do uso de analgesia para alívio da sintomatologia da endometriose, comparando dois grupos de participantes, que praticavam ou não atividade física. O estudo incluiu um total de 81 participantes, que tinham sido previamente diagnosticadas com endometriose após confirmação laparoscópica e histológica, com idade média de 31.2 anos. De entre os participantes elegíveis, 31 (38.2%) reportavam a prática de desporto regular e 50 (61.8%) pacientes não praticavam atividade física significativa. Foram avaliadas diversas variáveis, entre as quais o uso de analgésicos, a prática de atividade física e os níveis de dor. Os resultados obtidos demonstraram que a analgesia foi menos usada no grupo de pacientes que praticava atividade física. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas quanto aos níveis de dor na comparação dos dois grupos em estudo.

Estudos anteriores já haviam reportado uma associação positiva entre a prática de yoga e a melhoria em alguns problemas ginecológicos, como a dismenorrea. Algumas posições de yoga reportadas nesses estudos foram: a cobra, que melhora a flexibilidade da coluna e fortalece os músculos das costas; gato, que promove a coordenação de movimento com a respiração; e peixe, que permite um relaxamento do pescoço e ombros e aumenta a flexibilidade da coluna vertebral. (34) Estas posições uma vez associadas a melhoria da sintomatologia da dismenorrea, foram utilizadas num estudo realizado

entre agosto de 2013 e dezembro de 2014, por Gonçalves et al. (35) que pretendia avaliar os efeitos da prática de Hatha Yoga na redução da dor em mulheres diagnosticadas com endometriose. Este estudo contou com um total de 40 participantes, que foram divididas em 2 grupos: um grupo que praticou yoga (n=28) e um grupo de controlo que não realizou prática de yoga (n=12). Os participantes incluídos eram mulheres previamente diagnosticadas com endometriose, com idades compreendidas entre os 18-50 anos, que apresentavam dor >4 com base na Escala analógica visual (VAS, do inglês *Visual Analogue Scale*) e que tivessem anteriormente recebido algum tratamento para a endometriose. Neste estudo utilizou-se o protocolo *Hatha yoga exercises*, com duas sessões por semana, com uma duração de 2h cada sessão, e uma duração total de 8 semanas. Algumas variáveis avaliadas foram a dor pélvica, o fluxo menstrual e a qualidade de vida, com a aplicação do questionário *Endometriosis Health Profile* (EHP-30). Na conclusão do estudo foi observada uma associação positiva entre a prática de yoga e a redução de dor pélvica, incluindo dismenorreia e dispareunia, e uma melhoria na qualidade de vida; no entanto, não houve associação da técnica com o fluxo menstrual. É importante denotar que a dor pélvica, como descrito ao longo da dissertação, não é o único sintoma associado a endometriose; outros sintomas podem estar presentes em pacientes com esta patologia, nomeadamente sintomas de depressão e ansiedade, assim como alterações no bem-estar emocional e preocupações com a auto-imagem. Todos estes sintomas podem ter impacto na sua qualidade de vida. Estes foram também avaliados neste estudo e permitiram observar uma associação positiva na redução destes sintomas e dos níveis de stress na prática de yoga, possivelmente, em consequência das técnicas de relaxamento usadas durante esta prática. (35)

Embora os estudos envolvendo mulheres com endometriose e a sua relação com a atividade física sejam limitados, alguns sugerem que a atividade física pode estar associada a algumas alterações em alguns parâmetros inflamatórios. Desta maneira, estes seriam possíveis estudos futuros para relacionar com a sintomatologia da endometriose.

Um artigo de revisão elaborado por King et al. (36) demonstrou que alguns estudos sugerem que a atividade física pode ter um papel na redução da inflamação crónica de baixo grau. Os resultados apresentados sugerem haver uma correlação entre o grau de intensidade da atividade física realizada e as alterações dos parâmetros inflamatórios; desta maneira, atividade física de baixa e moderada intensidade (como caminhar, tarefas da vida diária, entre outros) não é suficiente para apresentar alterações dos parâmetros inflamatórios. (37–39) O maior benefício foi, contudo, demonstrado na combinação da

atividade física aeróbica de intensidade moderada a vigorosa associada a fortalecimento muscular (treino de resistência), em que se comprovou alterações em moléculas pró-inflamatórias, como leptina, IL-6 e resistina. (40,41)

É de notar que estes estudos não foram realizados em mulheres com endometriose, mas sim noutras doenças também de carácter inflamatório, desta maneira, poderá haver uma correlação entre estes resultados e a patologia da endometriose. Considerando que a inflamação influencia a fisiopatologia da dor na endometriose (42), estudos que investiguem a relação entre a atividade física e o seu impacto nos parâmetros inflamatórios em mulheres com endometriose podem fornecer *insights* significativos sobre a sua influência na sintomatologia desta patologia.

4.2. Efeitos dos hábitos alimentares na sintomatologia da endometriose

Sendo a nutrição mundialmente reconhecida como fator prognóstico e modificável com impacto na saúde da população, o uso de terapias não convencionais para manutenção dos sintomas da endometriose tem recebido destaque, incluindo medidas dietéticas que possam ter eficácia na redução da sua sintomatologia. Embora existam vários estudos sobre os hábitos alimentares e a prevenção do desenvolvimento da endometriose, a quantidade de pesquisas sobre como a dieta pode reduzir a sintomatologia associada à endometriose ainda é limitada.

4.2.1. Dieta vegetariana

Um estudo randomizado conduzido por Barnard et al. (43) em 33 mulheres com dismenorreia, concluiu que a dieta vegan com baixo teor de gordura resultou num aumento das concentrações plasmáticas da globulina de ligação à hormona sexual (SHGB), provocando uma redução da atividade de estrogénio, estando também associada a uma redução da intensidade e da duração dos sintomas de dismenorreia. De notar que estes resultados não foram obtidos numa população diagnosticada com endometriose, porém seria de esperar um resultado positivo na redução de dismenorreia em mulheres diagnosticadas com esta patologia.

4.2.2. Dieta sem glúten

O glúten é uma proteína presente em grãos de trigo, cevada, centeio e derivados, com dois componentes principais: glutenina e gliadina. Devido à capacidade da gliadina em induzir uma resposta inflamatória com a produção de citocinas pro-inflamatórias, (44) tem havido interesse no papel do glúten na saúde, incluindo em patologias como a endometriose.

Um estudo realizado por Marziali et al. (45) investigou um grupo de 207 mulheres que relataram sintomas de dismenorreia, dor pélvica não menstrual e dispareunia, contabilizada por meio da VAS (1-4 para dor leve, 5-7 para dor moderada e 8-10 para dor severa). O estudo observou o impacto de uma dieta sem glúten nesse grupo e relatou uma melhoria significativa dos sintomas em 75% das mulheres (156) submetidas a dieta sem glúten por um período de 12 meses. Estes resultados sugerem uma correlação positiva entre a redução da dor e a adoção de uma dieta sem glúten, e apesar deste estudo não ter

sido realizado com mulheres previamente diagnosticadas, estes achados podem representar uma nova estratégia na manutenção da sintomatologia dolorosa associada à endometriose.

4.2.3. Dieta rica em fibras

Um ensaio clínico randomizado controlado, realizado por Kartal et al. (46), e publicado em 2018, teve como objetivo avaliar o efeito da dieta na dismenorreia primária em estudantes universitárias. Neste estudo foram incluídas 67 participantes que sofriam de dismenorreia primária, cuja sintomatologia foi determinada através da escala VAS e de questionários. As participantes tinham idades compreendidas entre os 18 e 35 anos e foram divididas em dois grupos: um primeiro grupo em que foi aplicada uma dieta por um período de 3 meses (n=32) e um segundo grupo, como grupo de controlo (n=35). A dieta foi organizada com base na dieta prévia das mulheres que experienciavam dismenorreia. No conteúdo da dieta foi dada ênfase à ingestão adequada de líquidos e ao consumo de alimentos ricos em fibras. Desta forma, as participantes seguiram uma dieta contendo 55% de carboidratos, <30% de gordura e 15-20% de proteína (dieta rica em carboidratos complexos e fibras). Consumiram peixe 1 a 2 vezes por semana, >1000mg de cálcio, 8-10 nozes ou 1-2 amêndoas por dia. Além disso, foi feita uma restrição de <300mg de cafeína. Após 3 meses os resultados demonstraram diferença significativa entre os dois grupos quanto à severidade da dismenorreia: o grupo exposto à dieta observou uma redução nos níveis da dor.

De salientar que estes resultados não foram obtidos numa amostra de pessoas com diagnóstico de endometriose, porém, e pelo facto de haver uma correlação positiva dos resultados apresentados para os níveis de dismenorreia e a dieta apresentada, e sendo a dismenorreia o sintoma mais comumente associado a endometriose, esta poderá representar uma estratégia na manutenção da dor em mulheres com esta patologia.

4.2.4. Suplementação

4.2.4.1. Ácidos gordos polinsaturados

Uma dieta rica em alimentos anti-inflamatórios tem sido associada a uma redução na inflamação sistémica, o que pode ser útil na endometriose. Existe uma grande diversidade de estudos relacionados com o consumo de ácidos gordos polinsaturados,

nomeadamente ômega-3, estes demonstraram que a incorporação destes alimentos na dieta pode ajudar a reduzir a dor e a inflamação associadas à endometriose.

Ômega-3 é um tipo de ácido gordo polinsaturado, formado por ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido alfa-linoleico (ALA). Pode ser encontrado em alimentos como peixes (como salmão, sardinha, atum), assim como em nozes e sementes. (47)

Alguns estudos realizados em animais mostram o efeito anti-inflamatório de ômega-3, nomeadamente EPA, resultando numa diminuição significativa do tamanho das lesões endometriais, assim como redução da expressão de genes para proliferação e de citocinas inflamatórias. (48,49)

Alguns estudos confirmaram que a suplementação com ômega-3 teve um impacto positivo na dismenorreia com redução da intensidade e duração da dor, associado a uma redução do uso de analgésicos. (50–52) De salientar que estes estudos não foram realizados numa população com patologia de endometriose, mas sim numa população jovem com dismenorreia primária.

Um estudo duplo-cego, randomizado, efetuado por Abokhrais et al. (53), em 2016-2017, foi realizado com um total de 33 participantes, com idades compreendidas entre os 18 e 50 anos, com dor pélvica há mais de 3 meses, previamente diagnosticadas com endometriose confirmada por laparoscopia. O estudo teve como objetivo avaliar se a suplementação de ômega-3 poderia reduzir a dor associada à endometriose, porém os resultados apresentados no estudo não são estatisticamente significativos quando comparado com o grupo controlo no diz respeito à redução da dor.

Outro tipo de ácido gordo polinsaturado é o ômega-6, que se pode encontrar em gorduras animais ou óleo de cozinha; porém, contrariamente à ômega-3, promovem processos inflamatórios e podem estar associados ao aumento de dor na endometriose. (54)

4.2.4.2. Ácido alfa-lipóico

O ácido alfa-lipóico é uma substância, que possui propriedades antioxidantes, é naturalmente encontrada em alimentos como espinafre, brócolos e tomate, além de ser sintetizada pelo corpo humano. Estudos em animais modelo de endometriose mostraram que esta substância tem um grande poder anti-inflamatório e antioxidante, levando a uma diminuição do tamanho das lesões endometriais. (55)

Outros estudos associaram esta substância a outras e obtiveram resultados positivos na diminuição da sintomatologia associada à endometriose.

Lete et al. (56) realizou um estudo com um total de 398 pacientes diagnosticadas com endometriose, tratadas com 600 mg de N-acetilcisteína (NAC), 200 mg de ácido alfa-lipóico, 25 mg de bromelaina e 10 mg de zinco, durante 6 meses. A avaliação da dor, com base na VAS, foi realizada antes do início do tratamento, aos 3 meses e aos 6 meses, com uma redução estatisticamente significativa da porcentagem de pacientes com dor superior a 4, 92.7%, 87.2% e 87.2%, respectivamente. Os resultados confirmaram uma diminuição dos níveis de dor com esta suplementação, reduzindo a necessidade de uso de anti-inflamatórios não esteroides adicionais.

Um outro estudo realizado por De Leo et al. (57) com 60 pacientes diagnosticadas com endometriose, utilizou uma combinação de 400 mg de ácido alfa-lipóico, 300 mg de pamitoiletanolamida e 100 mg de mirra, substâncias com efeitos analgésico e anti-inflamatório. A avaliação dos sintomas foi realizada antes do tratamento, aos 3 meses e aos 6 meses, mostrando uma redução significativa da dor pélvica crônica aos 3 meses e novamente aos 6 meses. A sintomatologia de dispareunia apresentou uma redução significativa aos 6 meses, enquanto que a dismenorrea apresentou redução significativa aos 3 e 6 meses.

4.2.4.3. Polifenóis

Os polifenóis são um grande grupo de compostos bioativos sintetizados por plantas, sendo uma parte integral da dieta humana, amplamente reconhecidos pelos seus múltiplos benefícios na saúde, principalmente pelas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Os polifenóis são classificados em diversos grupos, tendo alguns destes demonstrado benefícios da sua suplementação na sintomatologia da endometriose. (58)

A quercetina é um flavonol natural encontrado em várias frutas e vegetais, como a cebola, couve-flor, maçãs, frutos vermelhos e pimentos. (59)

Alguns estudos realizados em animais modelos de endometriose demonstraram uma diminuição do tamanho das lesões endometriais e de níveis de estradiol e TNF- α , após a suplementação com este composto. (59)

Outro estudo realizado por Signorile et al. (60) investigou um grupo de 30 mulheres, previamente diagnosticadas com estadio IV de endometriose, tratadas por 3 meses com um suplemento dietético, contendo 200 mg de quercetina. Os resultados obtidos foram promissores e demonstraram um efeito significativo na redução da dor e outros sintomas incapacitantes da doença, nomeadamente dismenorrea, dispareunia, dor crônica

pélvica, cefaleias, entre outros, avaliados pela escala VAS, observou-se também redução dos níveis séricos de Prostaglandina E₂ (PGE₂) e redução do tamanho das lesões endometriais, correlacionado com a diminuição da concentração sérica de CA-125.

Curcumina é o principal polifenol isolado de curcuma e os seus efeitos anti-inflamatórios, anti-oxidantes, anti-angiogênicos e reguladores hormonal já foram reportados. (61–63)

Estudos animais em modelos de endometriose demonstraram redução do tamanho de lesões endometriais ou o atraso do desenvolvimento, através da diminuição da proliferação de células endometriais, após a suplementação com curcumina. (64,65) O tratamento com curcumina reduz a inflamação através da diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, inibindo também a invasão, aderência e angiogênese nas lesões endometriais em associação com Letrozole (um inibidor de aromatase). (66)

Estudos *in vitro* humanos investigaram o efeito da suplementação de curcumina, observando uma diminuição dos níveis de VEGF e PGE₂, sugerindo potenciais benefícios na sua suplementação no tratamento da endometriose. (67,68) No entanto, serão necessários mais estudos em mulheres com endometriose para confirmar esses benefícios no tratamento e na sintomatologia.

Recentemente, a Universidade de Medicina de Vienna recrutou pacientes com endometriose para um ensaio clínico randomizado, com a suplementação de suplemento dietético denominado de Flexofytol, administrado em duas cápsulas, contendo 42 mg de curcumina, 2 vezes por dia, por um período de 4 meses. O objetivo deste ensaio clínico é descobrir quais os efeitos desta suplementação, no total de dias com dor, nos sintomas de dispareunia, disúria, disquesia, função sexual e qualidade de vida. Porém, resultados deste estudo ainda não foram publicados. (Clinical Trials.gov ID: [NCT04150406](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04150406)). (58)

Resveratrol, é um polifenol natural, presente em alguns vegetais, frutos vermelhos e amendoins, destacando-se a sua presença mais abundante nas uvas e vinho tinto. À semelhança de outros polifenóis, apresenta também propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-angiogênicas, entre outras (69), o que o torna um potencial candidato na prevenção e alívio dos sintomas associados à endometriose. Um estudo desenvolvido por Maia et al. (70) avaliou a eficácia de resveratrol no tratamento da dor pélvica e dismenorreia em 12 mulheres diagnosticadas com endometriose, com idades compreendidas entre os 22 e 37 anos. Ao adicionar uma suplementação de 30 mg de resveratrol ao regime de contraceptivo já praticado, os resultados demonstraram redução estatisticamente significativa de dor pélvica generalizada e dismenorreia, após 2 meses de uso desta terapêutica complementar. Contudo, um estudo subsequente realizado por

Silva et al. (71) com a participação de 44 mulheres diagnosticadas com endometriose não demonstrou os mesmos resultados. Neste estudo, 40 mg de resveratrol foi adicionado ao regime contraceptivo já seguido pelas participantes e os resultados não evidenciaram que esta adição fosse mais eficaz no alívio da dor na endometriose.

Outros tipos de polifenóis têm sido estudados e investigados, porém muitos destes apenas foram realizados em estudos *in vitro* ou *in vivo* em animais, indicando resultados positivos nos parâmetros inflamatórios e desequilíbrios hormonais em modelos de endometriose. Todavia, serão necessários ensaios clínicos que permitam avaliar a sua eficácia no tratamento da endometriose e na melhoria dos sintomas a esta associados.

4.2.4.4. Vitamina B1

Vitamina B1, também conhecida como Tiamina, encontra-se naturalmente presente numa variedade de alimentos, incluindo o arroz integral, cereais integrais, carne suína, carne de aves, soja, nozes, ervilhas, pão, entre outros. (72) Além de desempenhar um papel fundamental no metabolismo energético e outras funções do corpo humano, acredita-se que esta possa atuar na dismenorreia. (73) Um estudo realizado por Zafari et al. (73) teve como objetivo investigar a eficácia da vitamina B1 em comparação com o ibuprofeno no tratamento da dismenorreia primária. O estudo envolveu um total de 152 mulheres, com idades entre os 18-22 anos, que foram divididas em dois grupos (n=76 cada): um grupo recebeu 100mg/dia de vitamina B1 durante a fase lútea do ciclo e o outro grupo recebeu 400mg de ibuprofeno quando apresentassem dor menstrual; os resultados obtidos neste estudo indicaram uma redução na intensidade da dismenorreia na suplementação com vitamina B1. Mais uma vez, de notar que estes resultados não foram obtidos em mulheres com dismenorreia secundária a endometriose, mas pode haver correlação nos seus resultados.

4.2.4.5. Vitamina C e E

Conforme abordado anteriormente nesta dissertação, as vitaminas C e E têm sido objeto de estudo pelas suas propriedades antioxidantes e a sua possível influência na patogênese da endometriose. A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, atua como cofator de variadas enzimas, e é obtida através de frutas e vegetais, especialmente morangos, cítricos, salsa e pimentos. Por sua vez, a vitamina E é também conhecida por ter propriedades anti-angiogênicas e anti-inflamatórias, e é obtida através

de nozes, sementes e óleos vegetais. (17) Assim e pelo seu potencial, o seu efeito combinado na sintomatologia da endometriose também tem sido alvo de estudo. Um estudo elaborado por Santanam et al. (74) investigou a eficácia da combinação destas duas vitaminas no tratamento da dor associada a endometriose. O estudo foi realizado com um total de 59 mulheres diagnosticadas com endometriose, com idades entre os 19-41 anos, foram divididas em dois grupos: um grupo que recebeu suplementação combinada de vitamina E (1200 IU/dia) e vitamina C (1000mg/dia) (n=46) e um grupo placebo (n=13), durante um período de 8 semanas. Embora tenha sido observada uma redução da dor pélvica crónica, dismenorreia e dispareunia, e alterações nos parâmetros inflamatórios, estes resultados não foram estatisticamente significativos.

Mais recentemente, um estudo elaborado por Amini et al. (75) observou o efeito da sua suplementação combinada nos índices de stress oxidativo e na intensidade da dor em mulheres com endometriose. Este ensaio clínico incluiu 60 mulheres, previamente diagnosticadas com endometriose através de laparoscopia, com idades entre os 15 e 45 anos, divididas em dois grupos: grupo A (n=30), que recebeu suplementação combinada de vitamina C (1000mg/dia) e vitamina E (800 IU/dia) e grupo B (n=30), que recebeu placebo, durante 8 semanas. Os resultados do estudo, para além de alterações no processo de stress oxidativo, mostraram também uma diminuição estatisticamente significativa na intensidade e severidade de dor pélvica crónica, dismenorreia e dispareunia com suplementação combinada destas duas vitaminas.

4.2.4.6. Vitamina D

A vitamina D é uma vitamina que está naturalmente presente em peixes gordos como salmão, atum e cavalinha, está também presente em fígado, gema do ovo e queijo, porém a sua fonte principal é obtida através luz solar. (76) Pesquisas indicam que a vitamina D está associada a um aumento de citocinas anti-inflamatórias, como Interleucina-4 (IL-4), e a uma diminuição de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , Interleucina-2 (IL-2) e IL-6). (77) Estudos realizados em animais demonstraram uma diminuição dos níveis de IL-6 no fluido peritoneal após suplementação com vitamina D em modelos de ratos com endometriose. (78) No entanto, um estudo conduzido por Almassinokiani et al. (79) não encontrou efeito significativo da suplementação de vitamina D na dismenorreia em pacientes com endometriose. Contrariamente, um ensaio clínico randomizado controlado e duplo cego anteriormente publicado por Moini et al. (80), envolvendo 60 mulheres com dismenorreia primária, com idades compreendidas entre os 18-30 anos, mostrou resultados distintos. Neste estudo, as participantes foram submetidas a suplementação oral de 50 000 IU de vitamina D, durante 8 semanas, e quando

comparados com grupo de controlo (placebo), os resultados demonstraram uma redução significativa da intensidade da dor no grupo submetido a suplementação de vitamina D. É importante ressaltar que o estudo foi submetido em mulheres com deficiência de vitamina D (<30ng/ml de concentração de vitamina D).

Algumas outras vitaminas e substâncias estão descritas como tendo propriedades anti-inflamatórias, anti-oxidantes e anti-angiogénicas, e os estudos realizados até ao momento mostram alterações nos parâmetros inflamatórios, regulação hormonal e stress oxidativo, processos envolvidos na patogénese da endometriose. No entanto, para validar completamente os seus benefícios no contexto da endometriose e, mais especificamente, em relação à sintomatologia associada, são necessários estudos adicionais.

5. Conclusões e Perspetivas Futuras

A endometriose, uma condição ginecológica crónica associada, muitas vezes, a dor debilitante, continua a desafiar os limites da compreensão científica, principalmente devido à sua complexa fisiopatologia e ao seu difícil diagnóstico. Apesar dos avanços na pesquisa, o tratamento convencional da endometriose ainda é limitado na sua eficácia. Por conseguinte, tem havido um interesse crescente na comunidade científica e entre as mulheres afetadas pela doença em explorar e investigar estratégias alternativas ou complementares ao tratamento convencional, uma vez que a sua qualidade de vida é consideravelmente afetada.

Neste contexto, o impacto da atividade física e dos hábitos alimentares na endometriose tem sido objeto de estudo. Não obstante, a quantidade de estudos sobre a sua influência na sintomatologia da endometriose é escassa.

Alguns estudos observados nesta dissertação demonstram benefícios entre a prática de atividade física, como yoga, na sintomatologia da endometriose, não só na dor, mas também em outros sintomas associados, que influenciam a qualidade de vida das mulheres afetadas por endometriose. Importa salientar que nem todos os estudos encontrados apresentam resultados estatisticamente significativos, ressaltando também que não foram obtidos dados e resultados quanto à duração, tipo, intensidade e frequência da atividade física, e como estes podem afetar a sintomatologia da endometriose.

No que concerne à influência dos hábitos alimentares, especialmente no tipo de dieta, como a dieta vegetariana, sem glúten ou rica em fibras, os estudos encontrados foram conduzidos em participantes com dismenorreia primária, e não em indivíduos com dismenorreia associada a endometriose. No entanto, dada a natureza positiva dos resultados apresentados, seria razoável esperar resultados semelhantes se os mesmos fossem obtidos em mulheres com endometriose, uma vez que a sintomatologia mais comumente associada à endometriose é a dismenorreia. A diversidade de estudos da suplementação na endometriose é mais extensa, especialmente em estudos animais e *in vitro*. Além disso, alguns estudos desta suplementação já foram conduzidos em populações com endometriose, revelando o impacto positivo na sintomatologia, destacando-se os polifenóis, como a quercetina e resveratrol, ácido alfa-lipoico, ácido polinsaturado ómega-3, e vitaminas C, E e B1, que demonstraram ser benéficos nesse contexto.

Apesar dos potenciais benefícios da atividade física e dos hábitos alimentares saudáveis, a falta de estudos limita a compreensão sobre o impacto preciso desses fatores na sintomatologia da endometriose. É unânime que mais ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para preencher esta lacuna na literatura e fornecer evidências mais conclusivas sobre a eficácia destas abordagens complementares na manutenção da sintomatologia da endometriose.

Adicionalmente, a investigação de possíveis mecanismos de ação, como a modulação dos processos inflamatórios e hormonais, pode ajudar a elucidar os fundamentos biológicos subjacentes aos potenciais benefícios da atividade física e dos hábitos alimentares na endometriose. Isso poderia abrir caminho para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas complementares, oferecendo opções seguras e acessíveis para mulheres que sofrem com os sintomas debilitantes desta condição.

No entanto, e por estar associada a dor incapacitante e perda de qualidade de vida destas pacientes, além da terapêutica médica e cirúrgica da endometriose, as mudanças do estilo de vida, incluindo atividade física e alimentação saudável, devem ser incluídas na abordagem terapêutica desta patologia.

6. Referências

1. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022 Nov;379:e070750.
2. Bloski T, Pierson R. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain : CIHR Author Manuscript. 2011;12(5):382–95.
3. Pašalić E, Tambuwala MM, Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol Res Pract*. 2023 Nov;251:154847.
4. Frackiewicz EJ, Zarotsky V. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Jan;4(1):67–82.
5. Simoens S, Hummelshoj L, D’Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007;13(4):395–404.
6. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):511–9.
7. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020827.
8. Agostinis C, Balduit A, Mangogna A, Zito G, Romano F, Ricci G, et al. Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target. *Front Immunol*. 2020;11:599117.
9. Harada T, Enatsu A, Mitsunari M, Nagano Y, Ito M, Tsudo T, et al. Role of cytokines in progression of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47 Suppl 1:34–40.
10. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. 2009;24(2):325–32.
11. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Müller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest*. 1996 Jul;98(2):482–9.
12. Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril*. 1992 Mar;57(3):523–30.
13. Gebel HM, Ph D, Braun DP, Ph D, Tambur A, Ph D. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue in women with endometriosis. 1998;69(6).
14. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jul;3:28.
15. Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Creatsas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2009 Feb;25(2):75–81.
16. Christodoulakos G, Augoulea A, Lambrinouadaki I, Sioulas V, Creatsas G. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective “immunosurveillance”. *Eur J Contracept Reprod Heal care Off J Eur Soc Contracept*. 2007 Sep;12(3):194–202.

17. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. The Role of Selected Dietary Factors in the Development and Course of Endometriosis. *Nutrients*. 2023 Jun;15(12).
18. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun;23(3):333–55.
19. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002 Dec;83(1–5):149–55.
20. Johnston JL, Reid H, Hunter D. Diagnosing endometriosis in primary care: clinical update. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2015 Feb;65(631):101–2.
21. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Sep;22(19).
22. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*. 2019;8.
23. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-Score , eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. 2005;
24. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, Wurm P, Schimetta W, Oppelt P. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1574–8.
25. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 2014 Sep;7(3):349–57.
26. WHO. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Routledge Handbook of Youth Sport*. 2016. 1–582 p.
27. Organización Mundial de la Salud. Global status report on physical activity 2022 [Internet]. WHO Press, World Health Organization. 2022. 1–112 p. Available from: <https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity/global-status-report-on-physical-activity-2022>
28. World Health Organization. Country profiles - Global status report on physical activity 2022 [Internet]. WHO Press, World Health Organization. 2022. 1–112 p. Available from: <https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity/global-status-report-on-physical-activity-2022>
29. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável 2022-2030. 2022;1–48. Available from: https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dgs_pnpas_202230-pdf
30. World Health Organization (WHO). Healthy diets: Fact sheet. *World Heal Organ* [Internet]. 2018;FACT SHEET(394):1–6. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/en/>
31. Ensari I, Lipsky-Gorman S, Horan EN, Bakken S, Elhadad N. Associations between physical exercise patterns and pain symptoms in individuals with endometriosis: a

- cross-sectional mHealth-based investigation. *BMJ Open*. 2022 Jul;12(7):e059280.
32. Awad E, Ahmed HAH, Yousef A, Abbas R. Efficacy of exercise on pelvic pain and posture associated with endometriosis: within subject design. *J Phys Ther Sci*. 2017 Dec;29(12):2112–5.
 33. Koppa A, Hamori J, Vranics I, Garai J, Kriszbacher I, Bodis J, et al. Pelvic pain in endometriosis: painkillers or sport to alleviate symptoms? *Acta Physiol Hung*. 2010 Jun;97(2):234–9.
 34. Rakhshae Z. Effect of three yoga poses (cobra, cat and fish poses) in women with primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Aug;24(4):192–6.
 35. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J Altern Complement Med*. 2017 Jan;23(1):45–52.
 36. King DE, Carek P, Mainous AG 3rd, Pearson WS. Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Apr;35(4):575–81.
 37. Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism*. 2006 Oct;55(10):1375–81.
 38. Gray SR, Baker G, Wright A, Fitzsimons CF, Mutrie N, Nimmo MA. The effect of a 12 week walking intervention on markers of insulin resistance and systemic inflammation. *Prev Med (Baltim)*. 2009 Jan;48(1):39–44.
 39. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Apr;298(4):E824–31.
 40. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Oct;20(8):608–17.
 41. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol*. 2008 Nov;84(5):1271–8.
 42. Song SY, Jung YW, Shin W, Park M, Lee GW, Jeong S, et al. Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain. *Biomedicines*. 2023 Oct;11(10).
 43. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000 Feb;95(2):245–50.
 44. Cenni S, Sesenna V, Boiardi G, Casertano M, Russo G, Reginelli A, et al. The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review. *Nutrients*. 2023 Mar;15(7).
 45. Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*.

- 2012 Dec;67(6):499–504.
46. Kartal YA, Akyuz EY. The effect of diet on primary dysmenorrhea in university students: A randomized controlled clinical trial. *Pakistan J Med Sci.* 2018;34(6):1478–82.
 47. Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, D’Orazio N. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Benefits and Endpoints in Sport. *Nutrients.* 2018 Dec;11(1).
 48. Netsu S, Konno R, Ph D, Odagiri K, Soma M, Ph D. Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis. 2008;90(October):1496–502.
 49. Covens AL, Christopher P, Casper RF. The effect of dietary supplementation with fish oil fatty acids on surgically induced endometriosis in the rabbit. *Fertil Steril.* 1988 Apr;49(4):698–703.
 50. Rahbar N, Asgharzadeh N, Ghorbani R. Effect of omega-3 fatty acids on intensity of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2012 Apr;117(1):45–7.
 51. Gynecology A. the management of dysmenorrhea in adolescents. 1996;1335–8.
 52. Moghadamnia AA, Mirhosseini N, Abadi MH. Effect of *Clupeonella grimmii* (anchovy / kilka) fish oil on dysmenorrhoea. 2010;16(4).
 53. Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LHR, Saunders PTK, Doust A, Williams LJ, et al. A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). *PLoS One.* 2020;15(1):e0227695.
 54. Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, Moawad GN, Ceccaldi P-F, Gitas G, et al. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. *Prz menopauzalny = Menopause Rev.* 2022 Jun;21(2):124–32.
 55. Pınar N, Soyly Karapınar O, Özcan O, Özgür T, Bayraktar S. Effect of alpha-lipoic acid on endometrial implants in an experimental rat model. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017 Oct;31(5):506–12.
 56. Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep;228:221–4.
 57. De Leo V, Cagnacci A, Cappelli V, Biasioli A, Leonardi D, Seracchioli R. Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoiletanolamide and myrrh in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2019 Jun;71(3):191–5.
 58. Gołębek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021 Apr;13(4).
 59. Park S, Lim W, Bazer FW, 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.* 2019 Jan;63:87–100.
 60. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. *J Cell Physiol.* 2018 Aug;233(8):5920–5.
 61. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma

- longa: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev.* 2009 Jun;14(2):141–53.
62. Thaloor D, Singh AK, Sidhu GS, Prasad P V, Kleinman HK, Maheshwari RK. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin. *Cell growth Differ Mol Biol J Am Assoc Cancer Res.* 1998 Apr;9(4):305–12.
63. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules.* 2014 Dec;19(12):20091–112.
64. Zhang Y, Cao H, Yu Z, Peng H-Y, Zhang C-J. Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production. *Iran J Reprod Med.* 2013 May;11(5):415–22.
65. Kizilay G, Uz YH, Seren G, Ulucam E, Yilmaz A, Cukur Z, et al. In vivo effects of curcumin and deferoxamine in experimental endometriosis. *Adv Clin Exp Med Off organ Wroclaw Med Univ.* 2017;26(2):207–13.
66. Kumar Jana S. Letrozole and Curcumin Loaded-PLGA Nanoparticles: A Therapeutic Strategy for Endometriosis. *J Nanomedicine Biotherapeutic Discov.* 2014;04(01):1–10.
67. Cao H, Wei Y-X, Zhou Q, Zhang Y, Guo X-P, Zhang J. Inhibitory effect of curcumin in human endometriosis endometrial cells via downregulation of vascular endothelial growth factor. *Mol Med Rep.* 2017 Oct;16(4):5611–7.
68. Vallée A, Lecarpentier Y. Curcumin and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar;21(7).
69. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* 2000 Jan;66(8):663–73.
70. Maia HJ, Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health.* 2012;4:543–9.
71. Mendes da Silva D, Gross LA, Neto E de PG, Lessey BA, Savaris RF. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc.* 2017 Apr;1(4):359–69.
72. Martel JL, Kerndt CC, Doshi H, Franklin DS. Vitamin B1 (Thiamine) [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. Available from: <http://europepmc.org/books/NBK482360>
73. Zafari M, Aghamohammadi A, Tofighi Niaki M. Comparing the effect of vitamin B1 (vit. B1) and ibuprofen on the treatment of primary dysmenorrhea. *African J Pharm Pharmacol.* 2011 Jul 1;5:874–8.
74. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res.* 2013 Mar;161(3):189–95.
75. Amini L, Chekini R, Nateghi MR, Haghani H, Jamialahmadi T, Sathyapalan T, 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;2021:5529741.
76. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul;357(3):266–81.
77. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator.

- Nutrients. 2018 Nov;10(11).
78. Akyol A, Şimşek M, İlhan R, Can B, Baspinar M, Akyol H, et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;55(6):835–9.
79. 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 Int Med J Exp Clin Res*. 2016 Dec;22:4960–6.
80. Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, Hosseini R, Radfar M, Bandarian F, et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2016 Jun;32(6):502–5.

