

RESVERATROL EM ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS

Munique Alvarenga Nunes¹, Alessandra Bernadete Trovó de Marqui²

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma condição ginecológica de diagnóstico e tratamento tardio e ineficaz, respectivamente, tornando-a um grave problema de saúde pública. O resveratrol é um composto fenólico natural que possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, antidiabéticas, anticâncer, quimiopreventivas e neuroprotetoras, com resultados bastante promissores quando utilizado em algumas condições humanas. **Objetivo:** Nesse sentido, esse estudo tem por objetivo descrever o papel do resveratrol na endometriose. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca eletrônica nas principais bases de dados da área da saúde: PubMed, LILACS, Web of Science, Cochrane, EMBASE, CINAHL, sem delimitação de tempo, empregando os descritores oficiais endometriosis and resveratrol. Foram incluídos somente estudos em seres humanos, do tipo ensaio clínico (clinical trial) e publicados no idioma inglês. **Resultados:** A busca eletrônica resultou em 128 artigos, sendo 74 repetidos e, portanto, removidos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, o total de artigos inclusos nessa revisão sistemática foram quatro. Dois estudos demonstraram que o resveratrol promoveu redução nos níveis de expressão de Metaloproteinases de Matriz (MMP-2 e MMP-9), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e as duas outras pesquisas avaliaram o efeito do resveratrol no manejo da dor relacionada à endometriose, com resultados antagônicos. **Conclusão:** Os estudos inclusos nessa revisão mostram o papel do resveratrol no controle da dor, inflamação e angiogênese na endometriose. Estudos clínicos bem desenhados devem ser conduzidos para corroborar esses resultados bastante promissores até o momento.

Palavras-chave: Endometriose. Resveratrol. Metaloproteinases da Matriz. Dor. Inflamação.

1 - Acadêmica do Curso de Nutrição da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba-MG, Brasil.

2 - Professora Titular da Disciplina de Genética da UFTM, Uberaba-MG, Brasil.

ABSTRACT

Resveratrol in Endometriosis: a review of clinical studies

Introduction: Endometriosis is a gynecological condition of late and ineffective diagnosis and treatment, respectively, making it a serious public health problem. Resveratrol is a natural phenolic compound that has antioxidant, anti-inflammatory, cardioprotective, antidiabetic, anticancer, chemopreventive and neuroprotective properties, with very promising results when used in some human conditions. **Objective:** In this sense, this study aims to describe the role of resveratrol in endometriosis. **Materials and Methods:** An electronic search was carried out in the main databases in the health area: PubMed, LILACS, Web of Science, Cochrane, EMBASE, CINAHL, without time limits, using the official descriptors endometriosis and resveratrol. Only studies in human beings, of the clinical trial type, published in the English language, were included. **Results:** The electronic search resulted in 128 articles, 74 of which were repeated and therefore removed. After applying the eligibility criteria, the total number of articles included in this systematic review was four. Two studies demonstrated that resveratrol promoted a reduction in the expression levels of Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) and the other two studies evaluated the effect of resveratrol in the management of pain related to endometriosis, with antagonistic results. **Conclusion:** The studies included in this review show the role of resveratrol in controlling pain, inflammation and angiogenesis in endometriosis. Well-designed clinical studies must be conducted to corroborate these very promising results so far.

Key words: Endometriosis. Resveratrol. Matrix Metalloproteinases. Pain. Inflammation.

E-mail dos autores:

munique_nunes@hotmail.com

alessandra.marqui@uftm.edu.br

INTRODUÇÃO

A endometriose, caracterizada pela presença de tecidos endometriais fora da cavidade uterina, tem impacto significativo na vida pessoal, profissional e social das mulheres afetadas (Warzecha e colaboradores, 2020; Rosa e Silva e colaboradores, 2021).

Seu diagnóstico e tratamento é tardio e ineficaz, respectivamente, tornando-a um grave problema de saúde pública. Um estudo brasileiro recente mostrou que o tempo médio de diagnóstico foi de 5 anos e os sintomas dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia, queixas intestinais e urinárias e infertilidade variaram de 22,8% a 80,6% (Cardoso e colaboradores, 2020).

Os tratamentos disponíveis incluem o farmacológico ou cirúrgico que tem por finalidade reduzir ou eliminar a dor, inibir o desenvolvimento dos focos endometriais e restaurar a fertilidade. Infelizmente o tratamento dessa doença é ainda ineficiente devido aos efeitos colaterais e taxa elevada de recidiva (Arafah, Rashid, Akhtar, 2021; Smolarz, Szyłto, Romanowicz, 2021).

Nesse sentido, a investigação de novas estratégias, como por exemplo, agentes naturais derivados de plantas, poderiam exercer efeitos promissores no tratamento da endometriose.

Uma revisão da literatura recente discute o papel dos fatores nutricionais e hábitos dietéticos no desenvolvimento de condições ginecológicas, incluindo leiomioma uterino, endometriose, Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e malignidades ginecológicas. Os resultados mostram que, dietas ricas em frutas e vegetais, dietas mediterrâneas, chá verde, vitamina D e compostos naturais derivados de plantas podem ter um impacto positivo, a longo prazo, nas doenças ginecológicas, enquanto as gorduras, a carne vermelha, o álcool e o café podem contribuir para o seu desenvolvimento. Os autores concluem que se trata de uma área amplamente inexplorada que merece investigação futura substancial (Afrin e colaboradores, 2021).

Ainda em relação aos aspectos nutricionais associados a endometriose, outra revisão da literatura (Halpern, Schor, Kopelman, 2015) sugerem que alimentos ricos em ômega-3, com efeito anti-inflamatório, suplementação com N-acetilcisteína, vitamina D e resveratrol, além do maior consumo de

frutas, verduras (preferencialmente orgânicas) e cereais, exercem efeito protetor, com redução no risco de desenvolvimento e possível regressão da doença.

Diante do exposto, a reeducação alimentar parece ser uma ferramenta promissora na prevenção e no tratamento da endometriose.

O resveratrol ou trans-3,5,4-trihidroxistilbeno é um composto fenólico, da classe dos polifenóis não-flavanóides, encontrado em maior frequência nas uvas, seguida pelo amendoim, soja, frutas vermelhas e vinho. Ele possui propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, cardioprotetoras, antidiabéticas, anticâncer, quimiopreventivas e neuroprotetoras (Figueira, Cechinel Zanchett, 2019; Santos, Pardi, Aguiar, 2019; Vatavuk-Serrati e colaboradores, 2019).

Sua introdução na dieta pode ser feita por meio de suplementação (cápsulas ou tabletes) e/ou pelo consumo diário de alimentos fonte desse composto (Figueira, Cechinel Zanchett, 2019).

Estudos prévios descreveram o papel do resveratrol em Alzheimer (Santos, Pardi, Aguiar, 2019), doenças cardiovasculares (Figueira, Cechinel Zanchett, 2019; Vatavuk-Serrati e colaboradores, 2019), obesidade, diabetes e câncer (Amaral e colaboradores, 2018), com resultados bastantes promissores.

Os mecanismos moleculares do resveratrol relacionados a endometriose por meio de estudos in vitro e em animais foram abordados em uma revisão relativamente recente da literatura (Kolahdouz Mohammadi, Arablou, 2017). Os autores concluem que, baseado em muitos estudos clínicos, o resveratrol é considerado farmacologicamente bastante seguro.

No entanto, estudos futuros devem ser feitos: (1) para avaliar a eficácia do resveratrol e sua segurança a longo prazo em pacientes com endometriose e, (2) compreender melhor seu mecanismo de ação nessa condição (Kolahdouz Mohammadi, Arablou, 2017).

Pesquisa original publicada recentemente (Madanes e colaboradores, 2022) mostraram que o resveratrol inibe a proliferação e migração celular e promove a apoptose, interferindo na expressão de diferentes genes envolvidos nos processos primordiais para desenvolvimento da endometriose.

Nessa perspectiva, a busca por novos agentes terapêuticos provenientes dos

alimentos é imprescindível visto que são de fácil acesso e baixo custo, além de promover uma redução dos efeitos adversos causados pelo tratamento convencional. O resveratrol é um composto bioativo presente em vários alimentos que exibiu desfechos auspiciosos em estudos realizados em humanos (Cai e colaboradores, 2021).

Diante do exposto, esse estudo tem por objetivo geral descrever o papel do resveratrol na endometriose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura e, portanto, não necessitou de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Foi realizada uma busca eletrônica em 10/2022, considerando apenas artigos publicados nas principais bases de dados da área da saúde: PubMed, LILACS, Web of Science, Cochrane, EMBASE, CINAHL, sem delimitação de tempo, empregando os descritores oficiais endometriosis and resveratrol.

Foram incluídos somente estudos em seres humanos, do tipo ensaio clínico (clinical trial) e publicados no idioma inglês. Os critérios de exclusão foram: estudos do tipo revisão da literatura, envolvendo animais, in vitro e em outro idioma que não aquele definido nos critérios de inclusão.

Dos estudos considerados elegíveis, foram extraídas as seguintes informações: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, país de origem, tamanho da amostra (grupos de intervenção/controle), dose de tratamento, duração da intervenção e os principais resultados/conclusões.

RESULTADOS

A Figura 1 sumariza as etapas da busca eletrônica, que resultou em 128 artigos, sendo 74 repetidos e, portanto, removidos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, o total de artigos inclusos nessa revisão sistemática foram quatro (n=4).

O Quadro 1 apresenta informações gerais desses estudos.

Dois estudos foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores e analisaram o efeito do resveratrol na expressão (RNAm e proteínas) de MMP-2, MMP-9 (Kodarahmian e colaboradores, 2019), VEGF e TNF- α (Khodarahmian e colaboradores, 2021) em

mulheres com endometriose, diagnosticadas por laparoscopia e exame histopatológico. Para isso, foram utilizadas as técnicas de PCR em tempo real e Western blot.

Além disso, o estudo de 2019 mediu as concentrações das duas MMPs em fluidos endometriais e soro, por ELISA. Foram incluídas 34 mulheres, com idade entre 18 e 37 anos, que apresentavam endometriose (estadiamento III e IV) associada a infertilidade.

As pacientes foram acompanhadas por 12-14 semanas e, divididas aleatoriamente em dois grupos: controle (n=17) e tratamento (n=17), que tomaram placebo e resveratrol (concentração de 400 mg, duas vezes ao dia), em combinação com anticoncepcional oral. Os resultados mostraram que o resveratrol promoveu redução nos níveis de expressão de MMP-2, MMP-9 (Kodarahmian e colaboradores, 2019), VEGF e TNF- α (Khodarahmian e colaboradores, 2021).

Outras duas pesquisas avaliaram o efeito do resveratrol no manejo da dor relacionada à endometriose (Maia e colaboradores, 2012; Mendes da Silva e colaboradores, 2017).

O primeiro analisou 12 pacientes que fizeram uso do anticoncepcional oral e depois sua associação com 30 mg de resveratrol. Os resultados mostraram que houve melhora da dor com uso isolado, porém, a combinação resultou em uma maior redução nos escores de dor, com 82% das pacientes relatando resolução completa da dismenorreia e dor pélvica após dois meses de uso contínuo. Um segundo experimento analisou a expressão da aromatase e da ciclooxigenase-2 no tecido endometrial de 42 pacientes submetidas a laparoscopia, sendo que 16 fizeram uso somente do anticoncepcional oral e 26 sua associação com 30 mg de resveratrol. Foi observado maior inibição da expressão da aromatase e da ciclooxigenase-2 nas pacientes que usaram a terapia combinada do que naquelas que fizeram uso apenas do anticoncepcional oral (Maia e colaboradores, 2012).

O estudo publicado em 2017 (Mendes da Silva e colaboradores, 2017) investigaram 44 mulheres com diagnóstico laparoscópico de endometriose divididas em dois grupos: resveratrol 40 mg e anticoncepcional oral (n=22) e o outro placebo e anticoncepcional oral (n=22).

Os escores de dor foram medidos, utilizando a Escala Visual Analógica (EVA),

após 42 dias de tratamento e nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos.

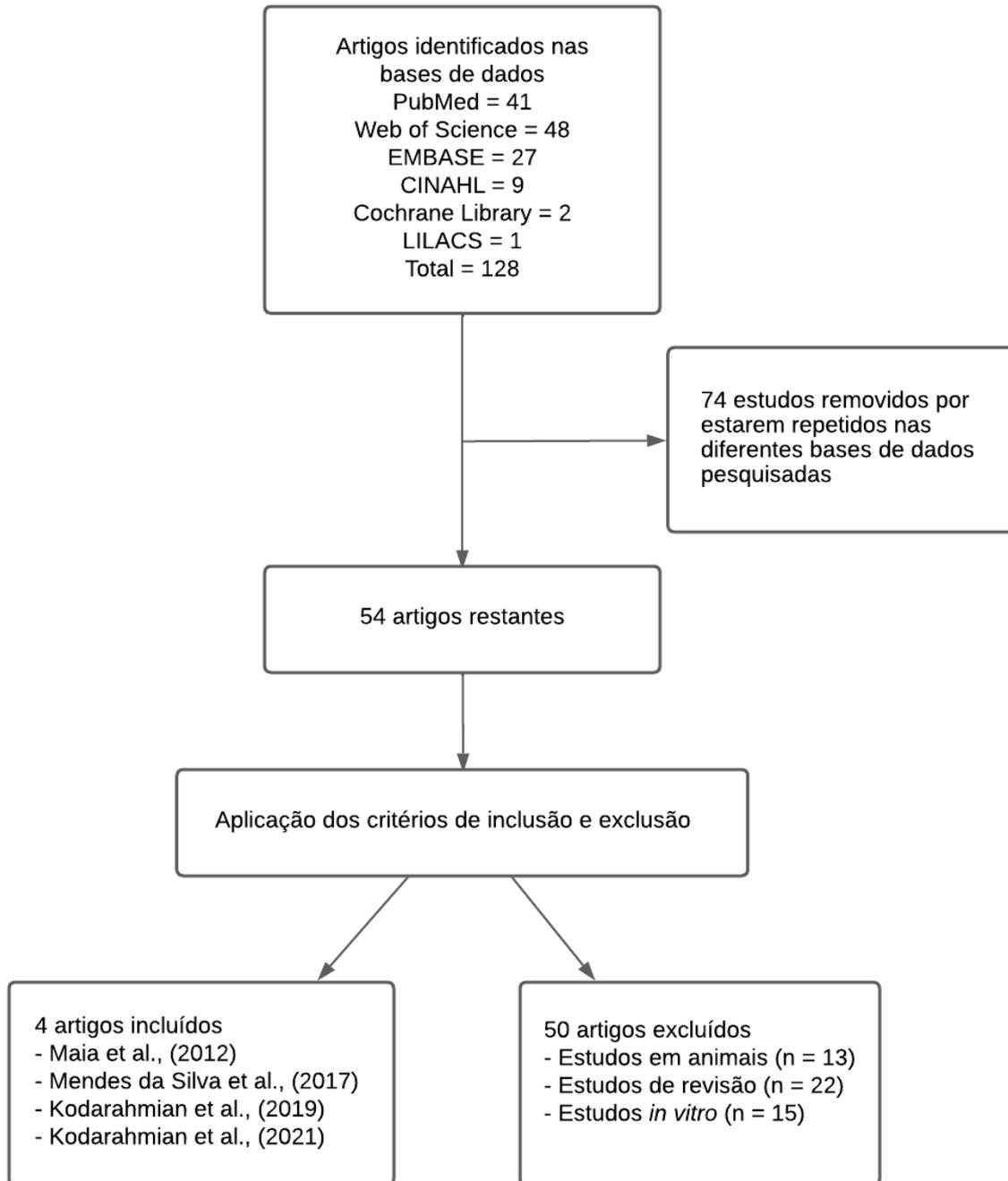


Figura 1 - Fluxograma da busca e etapas de seleção dos estudos.

Quadro 1 - Características gerais dos quatro estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Autor	País	Base de dados que o trabalho foi identificado	Periódico e Título	Objetivo
Maia e colaboradores, 2012	Brasil	PubMed EMBASE	International Journal of Women's Health Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain	Investigar o efeito de baixas doses de resveratrol no manejo da dor relacionada à endometriose em pacientes que não responderam adequadamente a uma pílula anticoncepcional oral contendo drospirenona + etinilestradiol administrada em regime contínuo
Mendes da Silva e colaboradores, 2017	Brasil	PubMed Web of Science	Journal of the Endocrine Society The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial	Comparar o resveratrol com o anticoncepcional oral na redução dos escores de dor
Kodarahmian e colaboradores, 2019	Irã	PubMed EMBASE Web of Science Cochrane	Gynecological Endocrinology The modulating effects of Resveratrol on the expression of MMP-2 and MMP-9 in endometriosis women: a randomized exploratory trial	Investigar os efeitos do resveratrol na expressão das metaloproteinases de matriz (MMP-2 e -9) em pacientes com endometriose
Khodarahmian e colaboradores, 2021	Irã	PubMed EMBASE Web of Science Cochrane	Journal of Reproductive Immunology A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF- α 2 expression in endometriosis women	Avaliar os efeitos do resveratrol na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no endométrio eutópico de pacientes inférteis com endometriose

DISCUSSÃO

O presente estudo é uma revisão sistemática sobre o efeito do resveratrol na endometriose.

De acordo com a literatura, dois estudos de revisão conduzidos por pesquisadores brasileiros relataram sobre a temática, um deles concluiu que a alimentação

tem um importante impacto no desenvolvimento da endometriose (Neumann e colaboradores, 2023) e o outro analisou especificamente o papel do resveratrol no tratamento dessa doença (Uchoa, Figueira, Dias, 2022).

Esse último incluiu 27 artigos, sendo 11 revisões e 16 artigos originais e conclui que os resultados para a prática clínica são

inconclusivos. Nossa pesquisa considerou apenas artigos originais e apresentou dados de três estudos não citados nessa revisão prévia (Uchoa, Figueira, Dias, 2022).

Uma revisão sistemática publicada por pesquisadores de Portugal descreveu o impacto da curcumina, resveratrol e quercetina na fisiopatologia da endometriose (Hipólito-Reis, Neto, Neves, 2022).

Em relação aos efeitos do resveratrol, foram incluídos 20 estudos sendo sete *in vitro*, sete em animais, cinco estudos que incluíram experimentos *in vitro* e em animais e um ensaio clínico exploratório randomizado (Kodarahmian e colaboradores, 2019). Os autores concluem que considerando a falha dos tratamentos convencionais em fornecer um controle eficiente dos sintomas ou uma cura definitiva para as pacientes com endometriose, esses compostos podem ser usados como agentes dietéticos para tratamento e, eventualmente, prevenção dessa doença.

No entanto, reforçam a necessidade de estudos clínicos futuros para se determinar a real eficácia destes compostos na endometriose em seres humanos (Hipólito-Reis, Neto, Neves, 2022).

Outra revisão recente conclui que como a maioria dos estudos investigou a eficácia do resveratrol na endometriose por meio de ensaios *in vitro* e/ou modelos animais experimentais, é necessário cautela ao extrapolar esses resultados para humanos e, portanto, ensaios clínicos devem ser implementados para avaliar a eficácia e a viabilidade da aplicação clínica do resveratrol na endometriose (Jiang e colaboradores, 2023).

Vale destacar que, os quatro estudos do tipo ensaio clínico inclusos em nossa revisão foram conduzidos em somente dois países (Brasil e Irã), o que ressalta também a necessidade de maiores investigações sobre esse tema.

Tais pesquisas tiveram enfoque no efeito do resveratrol na dor (Maia e colaboradores, 2012; Mendes da Silva e colaboradores, 2017) e na expressão celular (Kodarahmian e colaboradores, 2019; Khodarahmian e colaboradores, 2021). Dois deles analisaram o efeito inibitório do resveratrol na expressão de MMP-2, MMP-9, VEGF e TNF- α , em virtude da extrema relevância desses fatores no desenvolvimento da endometriose (Kodarahmian e

colaboradores, 2019; Khodarahmian e colaboradores, 2021).

Ambos os estudos foram realizados em 34 mulheres inférteis, com confirmação laparoscópica e patológica de endometriose em estádios avançados (III e IV), o que limita a generalização dos resultados para todas as pacientes com endometriose.

Uma pesquisa retrospectiva recente conduzida no Brasil (Cardoso e colaboradores, 2020) analisaram 237 mulheres com endometriose e mostrou que: 1) 49,5% eram inférteis, 2) a laparoscopia foi o método de diagnóstico mais utilizado (46,4%) e 3) a maioria das pacientes exibiram endometriose em estágio III/IV (55,7%).

Em relação a dose de resveratrol, estudos prévios também empregaram 800 mg/dia em pacientes com SOP (Bahramrezaie e colaboradores, 2019; Brenjian e colaboradores, 2020) e Diabetes tipo 2 (Khodabandehloo e colaboradores, 2018; Seyyedebrahimi e colaboradores, 2018), com variação no tempo de uso de 40 dias (Bahramrezaie e colaboradores, 2019; Brenjian e colaboradores, 2020) e oito semanas/dois meses (Khodabandehloo e colaboradores, 2018; Seyyedebrahimi e colaboradores, 2018).

Vale ressaltar que, a SOP também é um distúrbio ginecológico que causa infertilidade, muito comum em mulheres em idade reprodutiva, assim como a endometriose.

As metaloproteínases de matriz (MMPs) tem a capacidade de degradar os componentes da matriz extracelular.

A endometriose, por sua vez, é uma condição na qual há aumento da proliferação, invasão, remodelamento de matriz, inflamação, angiogênese e, portanto, as MMPs podem contribuir para o desenvolvimento e progressão dessa condição ginecológica. Uma revisão recente mostrou alterações nos diferentes tipos de MMPs em endometriose e seu papel na patofisiologia (Ke e colaboradores, 2021).

De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise, a MMP-2 é um potencial biomarcador para predizer o prognóstico de pacientes com câncer de endométrio (Liu e colaboradores, 2018).

Estudos prévios relataram níveis elevados de MMP-2 e MMP-9 no tecido endometrial, fluido peritoneal ou soro de pacientes com endometriose (Sui e colaboradores, 2018; Barbe e colaboradores, 2020).

No entanto, Kodarahmian e colaboradores (2019) mostraram os efeitos moduladores *in vivo* do resveratrol na expressão dessas duas MMPs, com diminuição significativa após a intervenção.

A angiogênese também tem um papel relevante na patogênese da endometriose porque o crescimento de novos vasos sanguíneos é imprescindível para a sobrevivência e progressão dos implantes endometriais.

Assim, uma desregulação angiogênica pode contribuir para o estabelecimento e progressão de muitas doenças, dentre elas a endometriose. Nesse sentido, vários bloqueadores angiogênicos tem sido empregado como terapia não hormonal para endometriose, tais como os bloqueadores e inibidores de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), uma vez que modificações no VEGF foram relacionadas à endometriose (Chung, Han, 2022).

O VEGF é um dos fatores angiogênicos mais importantes na endometriose pois ele pode aumentar a proliferação celular, migração celular e permeabilidade vascular.

O resveratrol melhorou a progressão da endometriose por meio da redução da expressão de VEGF e MMP-9, verificadas por PCR em tempo real e ELISA, em células do estroma endometrial de mulheres com endometriose (Arablou e colaboradores, 2021).

Esse achado está de acordo com aquele descrito por Khodarahmian e colaboradores (2021), que também relataram diminuição em relação ao VEGF após tratamento com resveratrol.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina chave em uma variedade de processos inflamatórios, dentre eles a endometriose. Resultados de ELISA mostraram níveis elevados de TNF- α no fluido peritoneal de mulheres com endometriose associada a infertilidade. Essa concentração elevada de TNF- α pode reduzir diretamente a motilidade espermática e interferir no processo de fertilização e implantação, contribuindo assim para um aumento da infertilidade em pacientes com endometriose (Wang, Ma, Song, 2018).

O resveratrol atuou na inflamação por meio da redução de expressão de TNF- α (Khodarahmian e colaboradores, 2021).

O papel do resveratrol no controle da dor foi investigado por dois estudos que apresentaram resultados antagônicos, um deles mostrou que o resveratrol tem potencial

na redução da dor (Maia e colaboradores, 2012) e o outro não (Mendes da Silva e colaboradores, 2017).

Segundo esse último estudo as possíveis explicações podem ser devido a metodologia, incluindo o tempo de tratamento, as escalas para dor empregadas ou análise estatística.

Vale destacar que, um deles utilizou 30 mg de resveratrol por dia por dois e seis meses (Maia e colaboradores, 2012) e o outro uma dose maior de resveratrol (40 mg/dia) por apenas 42 dias (Mendes da Silva e colaboradores, 2017). Nos outros dois estudos clínicos inclusos nessa revisão a dose de resveratrol diária empregada foi de 800 mg (Kodarahmian e colaboradores, 2019; Khodarahmian e colaboradores, 2021).

Uma revisão sistemática analisou o impacto da dieta na percepção da dor em mulheres com endometriose. Foram incluídos seis estudos e cinco deles relataram redução da dor de acordo com a EVA.

No entanto, os autores relatam que a maioria das evidências disponíveis foi derivada de ensaios controlados não randomizados, que têm múltiplas fontes de viés, reforçando assim a necessidade de pesquisas adicionais para investigar a relação dieta, dor e endometriose (Sverrisdóttir Hansen, Rudnicki, 2022).

Outra revisão investigou os efeitos de suplementos antioxidantes, dentre eles o resveratrol, na dor relacionada a endometriose (Sukan, Akdevelioğlu, Sukan, 2022).

Foram incluídos oito estudos publicados entre 2012 e 2022 e dois deles com enfoque no resveratrol em endometriose (Maia e colaboradores, 2012; Mendes da Silva e colaboradores, 2017), ambos também inclusos na presente revisão e os autores informaram a necessidade de investigações adicionais.

Ainda em relação à dor, apenas um deles diferenciou os tipos de dor em mulheres com endometriose (Maia e colaboradores, 2012).

Um estudo retrospectivo mostrou que a maioria das pacientes apresentou pelo menos três sintomas de dor ginecológica, sendo mais frequentes a dismenorrea (80,6%), dispareunia (63,3%) e dor pélvica crônica (52,3%).

Seu objetivo foi descrever o perfil epidemiológico e clínico e determinar a associação com as características prognósticas da endometriose em 237 mulheres com essa doença (Cardoso e colaboradores, 2020).

Outro estudo realizado na Itália incluiu 388 pacientes com endometriose, utilizou como método de avaliação da dor a EVA e concluiu que a dismenorreia foi o sintoma associado à maior percepção de dor, com média do escore EVA de 5,76 (Cozzolino e colaboradores, 2019).

Um estudo multicêntrico publicado recentemente analisou a associação entre dor crônica relacionada à endometriose e funções da vida diária em 510 mulheres com essa doença ginecológica.

A dor causa alterações no andar, evacuar, realizar atividades esportivas e domésticas, relações familiares, vida profissional, social, na sexualidade, entre outros. Deste modo, os autores concluem que atuar no controle da dor é fundamental para melhorar a qualidade de vida das mulheres com endometriose (Leuenberger e colaboradores, 2022).

Maia e colaboradores (2012) também investigaram a expressão de aromatase e COX-2. Segundo a literatura, COX-2 desempenha um papel significativo na origem e desenvolvimento da endometriose. Altas concentrações de COX-2 contribuem para a proliferação celular, supressão de apoptose, invasividade, angiogênese, dor e infertilidade, todas características comuns nessa doença (Lai e colaboradores, 2019).

A endometriose é uma doença dependente de estrogênio e a aromatase é a enzima responsável pela última etapa da biossíntese de estrogênio convertendo testosterona e androgênio em estrogênio. Portanto, a aromatase é considerada um alvo terapêutico chave para regular a biossíntese local de estrogênio na endometriose (Mori e colaboradores, 2018).

A limitação desta pesquisa foi ter encontrado poucos estudos do tipo ensaio clínico sobre os efeitos do resveratrol na endometriose.

No entanto, vale enfatizar que, para elaboração dessa revisão sistemática, foi realizada busca eletrônica em diferentes bases de dados, evidenciando assim que esse tema ainda é incipiente e necessita de mais investigações antes da aplicação do resveratrol na prática clínica de rotina para tratamento da endometriose em seres humanos.

CONCLUSÃO

Os estudos inclusos nessa revisão mostram o papel do resveratrol no controle da dor, inflamação e angiogênese na endometriose.

Estudos clínicos bem desenhados devem ser conduzidos para corroborar esses resultados bastante promissores até o momento.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Agradecimentos

O estudo contou com o recebimento de bolsa de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq.

REFERÊNCIAS

- 1-Afrin, S.; AlAshqar, A.; El Sabeh, M.; Miyashita-Ishiwata, M.; Reschke, L.; Brennan, J.T.; Fader, A.; Borahay, M.A. Diet and Nutrition in Gynecological Disorders: A Focus on Clinical Studies. *Nutrients*. Vol. 13. Num. 6. 2021. p. 1747.
- 2-Amaral, L.A.; Tonini, I.G.O.; Medino, I.C.; Ribas, B.A.; Silva, T.K.R.; Tortorella, C.C.C.S. Efeitos da suplementação de resveratrol na saúde humana: uma revisão integrativa. *Visão Acadêmica*. Vol. 19. Num. 3. 2018.
- 3-Arablou, T.; Aryaeian, N.; Khodaverdi, S.; Kolahdouz-Mohammadi, R.; Moradi, Z.; Rashidi, N.; Delbandi, A.A. The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- β , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis. *Scientific Reports*. Vol. 11. Num. 1. 2021. p. 6054.
- 4-Arafah, M.; Rashid, S.; Akhtar, M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Advances in Anatomic Pathology*. Vol. 28. Num. 1. 2021. p. 30-43.
- 5-Bahramrezaie, M.; Amidi, F.; Aleyasin, A.; Saremi, A.; Aghahoseini, M.; Brenjian, S.; Khodarahmian, M.; Pooladi, A. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway

and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Vol. 36. Num. 8. 2019. p.1701-1712.

6-Barbe, A.M.; Berbets, A.M.; Davydenko, I.S.; Koval, H.D.; Yuzko, V.O.; Yuzko, O.M. Expression and Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis. *Journal of Medicine and Life*. Vol. 13. Num. 3. 2020. p. 314-320.

7-Brenjian, S.; Moini, A.; Yamini, N.; Kashani, L.; Faridmojtahedi, M.; Bahramrezaie, M.; Khodarahmian, M.; Amidi, F. Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers. *American Journal of Reproductive Immunology*. Vol. 83. Num. 1. 2020. p. e13186.

8-Cai, X.; Liu, M.; Zhang, B.; Zhao, S.J.; Jiang, S.W. Phytoestrogens for the Management of Endometriosis: Findings and Issues. *Pharmaceuticals*. Vol. 14. Num. 6. 2021. p. 569.

9-Cardoso, J.V.; Machado, D.E.; Silva, M.C. da, Berardo, P.T.; Abrão, M.S.; Ferrari, R.; Perini, J.A. Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. Vol. 20. Num. 4. 2020.

10-Chung, M.S.; Han, S.J. Endometriosis-Associated Angiogenesis and Anti-angiogenic Therapy for Endometriosis. *Frontiers in Global Womens Health*. Vol. 3. 2022. p.856316.

11-Cozzolino, M.; Coccia, M.E.; Lazzeri, G.; Basile, F.; Troiano, G. Variables Associated with Endometriosis-related Pain: A Pilot Study using a Visual Analogue Scale. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Vol. 41. Num. 3. 2019. p. 170-175.

12-Figueira, T.B.N.; Cechinel Zanchett, C.C. Resveratrol: papel nas doenças cardiovasculares. *Revista Brasileira Multidisciplinar*. Vol. 22. Num. 2. 2019.

13-Halpern, G.; Schor, E.; Kopelman, A. Nutritional aspects related to endometriosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*. Vol. 61. Num. 6. 2015. p. 519-523.

14-Hipólito-Reis, M.; Neto, A.C.; Neves, D. Impact of curcumin, quercetin, or resveratrol on the pathophysiology of endometriosis: A systematic review. *Phytotherapy Research*. Vol. 36. Num. 6. 2022. p. 2416-2433.

15-Jiang, T.; Chen, Y.; Gu, X.; Miao, M.; Hu, D.; Zhou, H.; Chen, J.; Teichmann, A.T.; Yang, Y. Review of the Potential Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Resveratrol on Endometriosis. *International Journal Womens Health*. Vol. 15. 2023. p. 741-763.

16-Ke, J.; Ye, J.; Li, M.; Zhu, Z. The Role of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis: A Potential Target. *Biomolecules*. Vol. 11. Num. 11. 2021. p. 1739.

17-Khodabandehloo, H.; Seyyedebrahimi, S.; Esfahani, E.N.; Razi, F.; Meshkani, R. Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14+CD16+ monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Research*. Vol. 54. 2018. p. 40-51.

18-Kodarahmian, M.; Amidi, F.; Moini, A.; Kashani, L.; Shabani Nashtaei, M.; Pazhohan, A.; Bahramrezai, M.; Berenjian, S.; Sobhani, A. The modulating effects of Resveratrol on the expression of MMP-2 and MMP-9 in endometriosis women: a randomized exploratory trial. *Gynecological Endocrinology*. Vol. 35. Num. 8. 2019. p. 719-726.

19-Khodarahmian, M.; Amidi, F.; Moini, A.; Kashani, L.; Salahi, E.; Danaii-Mehrabad, S.; Nashtaei, M.S.; Mojtahedi, M.F.; Esfandyari, S.; Sobhani, A. A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF- α 2 expression in endometriosis women. *Journal of Reproductive Immunology*. Vol. 143. 2021. p. 103248.

20-Kolahdouz Mohammadi, R.; Arablou, T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). *Biomedicine Pharmacotherapy*. Vol. 91. 2017. p. 220-228.

21-Lai, Z.Z.; Yang, H.L.; Ha, S.Y.; Chang, K.K.; Mei, J.; Zhou, W.J.; Qiu, X.M.; Wang, X.Q.; Zhu, R.; Li, D.J.; Li, M.Q. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *International Journal of*

Biological Sciences. Vol. 15. Num. 13. 2019. p. 2783-2797.

22-Leuenberger, J.; Kohl Schwartz, A.S.; Geraedts, K.; Haeblerlin, F.; Eberhard, M.; von Orellie, S.; Imesch, P.; Leeners, B. Living with endometriosis: Comorbid pain disorders, characteristics of pain and relevance for daily life. *European Journal Pain*. Vol. 26. Num. 5. 2022. p. 1021-1038.

23-Liu, C.; Li, Y.; Hu, S.; Chen, Y.; Gao, L.; Liu, D.; Guo, H.; Yang, Y. Clinical significance of matrix metalloproteinase-2 in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Vol. 97. Num. 29. 2018. p. e10994.

24-Madanes, D.; Meresman, G.; Valla, S.A.; Hassan, N.; Kiesel, L.; Greve, B.; Barañao, R.I.; Götte, M.; Ricci, A.G. Resveratrol impairs cellular mechanisms associated with the pathogenesis of endometriosis. *Reproductive Biomedicine Online*. Vol. 44. Num. 6. 2022. p. 976-990.

25-Maia, H. Jr.; Haddad, C.; Pinheiro, N.; Casoy, J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *International Journal Womens Health*. Vol. 4. 2012. p. 543-549.

26-Mendes da Silva, D.; Gross, L.A.; Neto, E.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*. Vol. 1. Num. 4. 2017. p. 359-369.

27-Mori, T.; Ito, F.; Koshiba, A.; Kataoka, H.; Tanaka, Y.; Okimura, H.; Khan, K.N.; Kitawaki, J. Aromatase as a target for treating endometriosis. *Journal of Obstetric and Gynaecology Research*. Vol. 44. Num. 9. 2018. p. 1673-1681.

28-Neumann, R.; Farias, N.L.; Rizzi, T.; Pretto, A.D.B. Influência da alimentação indivíduos com endometriose: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. Vol. 17. Num. 106. 2023. p. 21-26.

29-Rosa e Silva, J.C.; Valerio, F.P.; Herren, H.; Troncon, J.K.; Garcia, R.; Poli Neto, O.B.

Endometriose - Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. *Femina*. Vol. 49. Num. 3. 2021. p. 134-141.

30-Santos, G.A.A.; Pardi, P.C.; Aguiar, E.E.G. O uso de curcumina e do resveratrol no tratamento da Doença de Alzheimer: evidências científicas. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*. Vol. 1. Num. 2. 2019. p. 80-87.

31-Seyyedebrahimi, S.; Khodabandehloo, H.; Nasli Esfahani, E.; Meshkani, R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetologica*. Vol. 55. Num. 4. 2018. p. 341-353.

32-Smolarz, B.; Szyłło, K.; Romanowicz, H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 22. Num. 19. 2021. p. 10554.

33-Sui, X.; Li, Y.; Sun, Y.; Li, C.; Li, X.,p.; Zhang, G. Expression and significance of autophagy genes LC3, Beclin1 and MMP-2 in endometriosis. *Experimental Therapeutic Medicine*. Vol. 16. Num. 3. 2018. p. 1958-1962.

34-Sukan, B.; Akdevelioğlu, Y.; Sukan, V.N. Effect of Antioxidant Supplementation on Endometriosis-Related Pain: A Systematic Review. *Current Nutrition Reports*. Vol. 11. Num. 4. 2022. p. 753-764.

35-Sverrisdóttir, U.Á.; Hansen, S.; Rudnicki, M. Impact of diet on pain perception in women with endometriosis: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Vol. 271. 2022. p. 245-249.

36-Uchoa, S.N.S.; Figueira, L.L.; Dias, D.A.M. O potencial efeito do resveratrol no tratamento da endometriose. *Research, Society and Development*. Vol. 11. Num. 8. 2022.

37-Vatavuk-Serrati, G.; Alves, R.T.; Costa, E.S.; Castro, A.G.P.; Machado, V.M. Efeitos da suplementação de resveratrol sobre fatores de risco cardiovascular. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*. Vol. 29. Num. 1. 2019. p. 88-93.

38-Wang, X.M.; Ma, Z.Y.; Song, N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *European Review Medical and Pharmacological Sciences*. Vol. 22. Num. 9. 2018. p. 2513-2518.

39-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. *Internacional Journal of Environmental Research and Public Health*. Vol. 17. Num. 10. 2020. p. 3641.

Autor correspondente:

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui.
alessandra.marqui@uftm.edu.br
Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM, Brasil.
Instituto de Ciências Biológicas e Naturais/ICBN.
Departamento de Patologia, Genética e Evolução/DPGE.
Disciplina de Genética.
Campus I, Praça Manoel Terra, n. 330.
Uberaba-MG, Brasil.
CEP: 38015-050.

Recebido para publicação em 30/07/2023

Aceito em 15/10/2023