

## O IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

**Thaís Maria de Morais Queiroz<sup>1</sup>**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

E-mail para contato: [thais.queiroz01@aluno.unifametro.edu.br](mailto:thais.queiroz01@aluno.unifametro.edu.br)

**Erika Ferraz de Andrade Amorim Mendes<sup>2</sup>**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

E-mail para contato: [erika.mendes@aluno.unifametro.edu.br](mailto:erika.mendes@aluno.unifametro.edu.br)

**José Amauri Ferreira da Silva Junior<sup>3</sup>**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

E-mail para contato: [jose.junior14@aluno.unifametro.edu.br](mailto:jose.junior14@aluno.unifametro.edu.br)

**Luara Augusta Ximenes Marinho**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

E-mail para contato: [luara.marinho01@aluno.unifametro.edu.br](mailto:luara.marinho01@aluno.unifametro.edu.br)

**Gisele de Sousa Rodrigues**

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

E-mail para contato: [gisele.rodrigues01@aluno.unifametro.edu.br](mailto:gisele.rodrigues01@aluno.unifametro.edu.br)

**Roberta Freitas Celedonio**

Docente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

E-mail para contato: [roberta.celedonio@professor.unifametro.edu.br](mailto:roberta.celedonio@professor.unifametro.edu.br)

**Área Temática:** Alimentos, nutrição e saúde

**Área de Conhecimento:** Ciências da Saúde

**Encontro Científico:** XI Encontro de Iniciação à Pesquisa

### RESUMO

**Introdução:** A endometriose é uma doença caracterizada pela presença de células estromais fora do útero, associada à dismenorréia, sangramento uterino irregular e infertilidade. Mulheres com endometriose apresentam níveis mais baixos de vitamina D e a ingestão de vitamina D resulta na melhora da dor pélvica e diminuição do colesterol total/HDL nessa doença.

**Objetivo:** Revisar na literatura os efeitos da suplementação da vitamina D com a endometriose.

**Métodos:** Para a busca de dados foram utilizados os descritores: (*endometriosis*) e (*vitamin d*) no PubMed, sendo 131 estudos encontrados, em que 49 estudos foram publicados entre 2018 e 2022, e apenas 4 foram elegíveis para compor o trabalho. **Resultados:** A administração de vitamina D apresentou potencial de redução da proteína  $\beta$ -catenina, de redução da relação colesterol total/HDL, da proteína C-reativa (PCR) e dor, além de aumento da capacidade antioxidante total. Além disso, em um ensaio com camundongos a administração de vitamina D diariamente diminuiu as lesões de endometriose. **Considerações finais:** A suplementação de vitamina D mostrou resultados benéficos como a modulação da proteína  $\beta$ -catenina, controle das dores pélvicas, diminuição dos níveis de colesterol e PCR e inibição do desenvolvimento de lesões no endométrio. Desta forma, é imprescindível que mais pesquisas a respeito dos efeitos da suplementação de vitamina D nos sintomas clínicos, perfis metabólicos, e modulação dos agentes envolvidos no processo patológico da endometriose.

**Palavras-chave:** Endometriose; Vitamina D; Proteína  $\beta$ -catenina; Proteína C-reativa; Suplementos Nutricionais.

## INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença caracterizada pela presença de células epiteliais e estromais fora da cavidade uterina (Ulukus; Cakmak; Arici, 2006), e está associada à dismenorréia, sangramento uterino irregular e infertilidade (Ping *et al.*, 2016; Arablou *et al.*, 2019). Em 2020, o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH), registraram 19.858 atendimentos ambulatoriais para pacientes com endometriose e foram realizadas 7.202 internações na rede hospitalar (Brasil, 2022).

Os fatores etiológicos e de progressão da endometriose não foram completamente descritos, mas envolve fatores hormonais e imunológicos (Augoulea *et al.*, 2012; Zondervan *et al.*, 2018). Além disso, mulheres que apresentam níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) inferiores a 20 ng/mL, ou seja, deficiência de vitamina D, tem um risco 2,7 vezes maior de desenvolver endometriose do que mulheres com níveis superiores a 20 ng/mL (OR = 2,7, IC95%: 1,24-5,80, P = 0,01) (Delbandi *et al.*, 2021). Ademais, uma revisão sistemática e de meta análise encontrou que mulheres com endometriose apresentam níveis mais baixos de vitamina D (Qiu; Yuan; Wang, 2020).

Os estudos mostram que pessoas com endometriose podem se beneficiar a partir de uma terapia nutricional adequada, em que a ingestão de ácidos graxos, vitaminas, minerais, antioxidantes (Huijs; Nap, 2020), leite e derivados (Qi *et al.*, 2021), pode ter um efeito positivo nos sintomas associados à endometriose (Nirgianakis *et al.* 2022; Sverrisdóttir *et al.*, 2022).

A ingestão de vitamina D trata-se de uma dessas estratégias nutricionais adotadas em pacientes com endometriose, em que se destaca como resultado encontrado a melhora significativa da dor pélvica (Barnard *et al.*, 2023). Desta forma, o objetivo do presente estudo é revisar na literatura os efeitos da suplementação da vitamina D com a endometriose.

## METODOLOGIA

Este estudo se trata de uma revisão integrativa voltada para a análise dos efeitos da suplementação de vitamina D na endometriose, cuja pesquisa foi realizada em agosto de 2023, através da base de dados *National Library of Medicine* (PubMed), utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (*endometriosis*) e (*vitamin d*) combinados com o operador booleano “AND”. Como critérios de inclusão adotou-se: artigos na língua inglesa, publicados no período de 2018 a 2022, que respondessem à problemática do presente estudo, no formato de ensaios clínicos e experimentais, com mulheres ou animais com endometriose que tivessem como intervenção a suplementação de vitamina D. Além disso, foram excluídos

trabalhos no formato de revisão, estudos com gestantes ou com mulheres que apresentassem outras doenças além da endometriose, e estudos *in vitro*.

A partir da realização da busca de dados, a princípio 131 artigos foram encontrados, dos quais somente 49 estudos foram publicados entre 2018 e 2022. Por conseguinte, através da leitura do título, foram selecionados 6 estudos para leitura de seus resumos. Após isso, 2 artigos foram excluídos, um por envolver mulheres saudáveis, sem endometriose, e outro por ser um estudo com células *in vitro*. Por fim, dos 4 trabalhos restantes, todos foram lidos na íntegra e selecionados para compor o presente estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos estudos, foram selecionados para a presente revisão 4 artigos publicados nos anos de 2020 (n=2), 2021 (n=1) e 2022 (n=1). Sendo 3 com mulheres e 1 com camundongos. Esses estudos eram ensaios clínicos randomizados com tempo de intervenção de 3 semanas a 6 meses e com suplementação de vitamina D de 8 UI diárias a 50.000 UI semanais. A amostra dos ensaios variou de 34 a 69 mulheres, enquanto o estudo em animais ocorreu com 24 camundongos. Os estudos selecionados foram sumarizados no Quadro 1.

### Quadro 1 - Análise dos artigos selecionados por autoria, ano de publicação, método e conclusão.

Autoria e ano de publicação	Método	Conclusão
Pazhohan <i>et al.</i> , 2020	<p><b>Tipo de estudo:</b> Ensaio exploratório randomizado.</p> <p><b>Participantes:</b> 34 mulheres inférteis com endometriose no estágio III ou IV.</p> <p><b>Intervenção:</b> O grupo controle (n=17) recebeu o tratamento de rotina de laparoscopia diagnóstica com remoção das lesões e, após 3 meses, entraram no ciclo de fertilização <i>in vitro</i>, com administração de contraceptivos orais (ACOs) de 2 a 4 semanas antes da estimulação da gonadotrofina antagonista do GnRH e o grupo tratamento (n=17), além do protocolo de rotina, recebeu 50.000 UI de vitamina D semanalmente.</p> <p><b>Duração:</b> 12-14 semanas.</p>	A vitamina D pode alterar a atividade da proteína $\beta$ -catenina nas células endometriais de pacientes com endometriose.
Nodler <i>et al.</i> , 2020	<p><b>Tipo de estudo:</b> Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.</p>	Em mulheres com endometriose, a suplementação com

	<p><b>Participantes:</b> 69 mulheres com endometriose confirmada cirurgicamente e com queixa de dor pélvica.</p> <p><b>Intervenção:</b> As pacientes foram designadas para receberem diariamente 2000 UI de vitamina D3 (n=27) ou 1000mg de óleo de peixe (n=20) ou placebo (n=22).</p> <p><b>Duração:</b> 6 meses.</p>	<p>vitamina D levou a alterações significativas na dor pélvica.</p>
Mehdizadeh kashi <i>et al.</i> , 2021	<p><b>Tipo de estudo:</b> Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.</p> <p><b>Participantes:</b> 60 mulheres com endometriose.</p> <p><b>Intervenção:</b> A cada duas semanas, as pacientes receberam 50.000 UI de vitamina D (n=30) ou placebo não identificado (n=30).</p> <p><b>Duração:</b> 12 semanas.</p>	<p>A ingestão de vitamina D em pacientes com endometriose resultou em uma melhora significativa da dor pélvica, relação colesterol total/HDL, níveis de PCR-hs e TAC, mas não afetou outros sintomas clínicos e perfis metabólicos.</p>
Burjiah <i>et al.</i> , 2022	<p><b>Tipo de estudo:</b> Estudo experimental randomizado</p> <p><b>Participantes:</b> 24 camundongos com endometriose.</p> <p><b>Intervenção:</b> O grupo controle (C) (n=6) não recebeu tratamento, enquanto os grupos de tratamento (T): T1 (n=6), T2 (n=6) e T3 (n=6) receberam doses graduais de vitamina D oral, sequencialmente 8, 16 e 24 UI por dia.</p> <p><b>Duração:</b> 3 semanas.</p>	<p>A vitamina D inibiu o desenvolvimento de lesões endometrióticas no modelo de camundongos com endometriose ao modular a expressão de IL-17 em lesões endometrióticas. A dose recomendada foi de 24 UI.</p>

Fonte: Autores, 2023.

A expressão nuclear da proteína  $\beta$ -catenina está intimamente ligada à endometriose ovariana (Xiong *et al.*, 2019) e a administração de 50.000 UI de vitamina D, durante 12-14 semanas, reduziu significativamente a proteína  $\beta$ -catenina em relação aos valores iniciais no estudo ( $p=0,000$ ), como também quando comparada ao grupo controle após a intervenção ( $p=0,000$ ) (Pazhohan *et al.*, 2020).

Mehdizadehkashi *et al.* (2021) verificaram a redução da relação colesterol total/HDL ( $p=0,04$ ) em comparação com o placebo. Além disso, o grupo que suplementou também teve uma redução da proteína C-reativa (PCR) ( $p<0,001$ ) e aumento na capacidade antioxidante total ( $p=0,001$ ) quando comparado ao placebo. Rafi *et al.* (2021) demonstraram

que um grupo de mulheres com endometriose apresentou níveis elevados de PCR quando comparado às pacientes saudáveis, manifestando um estado inflamatório.

Um ensaio experimental randomizado com camundongos mostrou que a administração de 16 UI e 24 UI de vitamina D diariamente diminuíram as lesões de endometriose, respectivamente,  $p=0,023$  e  $p=0,009$ . Além disso, após a intervenção de 24 UI, a expressão de IL-17 foi significativamente menor em relação ao grupo controle ( $p=0,012$ ). Assim, a vitamina D inibiu o desenvolvimento de lesões no endométrio através da modulação da interleucina-17 (Burjiah *et al.*, 2022).

Outro estudo suplementou 50.000 UI de vitamina D, porém a cada duas semanas por 4 meses, reduzindo significativamente a dor pélvica ( $p=0,03$ ) (Mehdizadehkashi *et al.*, 2021). Corroborando com esse achado, Nodler *et al.* (2020), em seu estudo duplo cego, realizaram intervenção de 2000 UI de vitamina D3, 1000 mg de óleo de peixe ou placebo, e demonstraram que as participantes do grupo de vitamina D3 experimentaram uma melhoria na dor ( $p=0,02$ ).

## CONCLUSÃO

A pesquisa realizada sobre os efeitos da vitamina D na endometriose mostrou resultados benéficos na modulação da proteína  $\beta$ -catenina, no controle das dores pélvicas, na diminuição dos níveis de colesterol e PCR e na inibição do desenvolvimento de lesões no endométrio. Tendo em vista todas as informações coletadas para a elaboração deste trabalho, foi possível concluir que, embora os estudos pertinentes a esse tema tenham obtido resultados significativos em algumas esferas de pesquisa, em sua totalidade são escassos. Desta forma, é imprescindível que mais pesquisas a respeito dos efeitos da suplementação de vitamina D nos sintomas clínicos, perfis metabólicos, e modulação dos agentes envolvidos no processo patológico da endometriose.

## REFERÊNCIAS

ARABLOU, T. *et al.* Resveratrol reduces the expression of insulin-like growth factor-1 and hepatocyte growth factor in stromal cells of women with endometriosis compared with nonendometriotic women. **Phytother. Res.**, v. 33, n. 4, p. 1044–1054, 2019.

AUGOULEA, A. *et al.* Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. **Arch Gynecol Obstet**, v. 286, p. 99–103, 2012.

BARNARD, N. D. *et al.* “Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review.” **Frontiers in nutrition**, v. 10, 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção primária à saúde. Endometriose: uma a cada 10 mulheres sofre com os sintomas. 2022. Disponível em: <<https://aps.saude.gov.br/noticia/16316#:~:text=Em%202019%20foram%20registrados%204.560,19.858%20atendimentos%20e%207.202%20interna%C3%A7%C3%B5es>>. Acessado em: 21 de setembro de 2023.

BURJIAH, A. R. *et al.* Vitamin D inhibited endometriosis development in mice model through interleukin-17 modulation. **Open veterinary journal**, v. 12, n. 6, p. 956-964, 2022.

DELBANDI, A.A. *et al.* T. Vitamin D deficiency as a risk factor for endometriosis in Iranian women. **J Reprod Immunol**, 2021.

HUIJS, E.; NAP, A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. **Reproductive biomedicine online**, v. 41, n. 2, p. 317-328, 2020.

MEHDIZADEHKASHI, A. *et al.* The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. **Gynecological endocrinology**, v. 37, n. 7, p. 640-645, 2021.

NIRGIANAKIS, K. *et al.* Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: a Systematic Review. **Reproductive sciences**, v. 29, n. 1, p. 26-42, 2022.

NODLER, J. L. *et al.* Supplementation with vitamin D or  $\omega$ -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 112, n. 1, p. 229-236, 2020.

PAZHOHAN, A. *et al.* The modulating effects of vitamin D on the activity of  $\beta$ -catenin in the endometrium of women with endometriosis: a randomized exploratory trial. **Gynecological endocrinology**, v. 37, n. 3, p. 278-282, 2021.

PING, S. *et al.* Molecular mechanisms underlying endometriosis pathogenesis revealed by bioinformatics analysis of microarray data. **Arch Gynecol Obstet**, v. 293, n. 4, p. 797-804, 2016.

QI, X. *et al.* Relationship Between Dairy Products Intake and Risk of Endometriosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. **Frontiers in nutrition**, v. 8, 2021.

QIU, Y. *et al.* Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 302, n. 1, p. 141-152, 2020.

RAFI, U. *et al.* Association of Inflammatory Markers/Cytokines with Cardiovascular Risk Manifestation in Patients with Endometriosis. **Mediators of inflammation**, 2021.

SVERRISDÓTTIR, U. Á *et al.* Impact of diet on pain perception in women with endometriosis: A systematic review. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 271, p. 245-249, 2022.

ULUKUS, M.; CAKMAK, H.; ARICI, A. The Role of Endometrium in Endometriosis. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, v. 13, n. 7, p. 467-476, 2006.

XIONG, W. *et al.* E<sub>2</sub> -mediated EMT by activation of  $\beta$ -catenin/Snail signalling during the development of ovarian endometriosis. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 23, n. 12, p. 8035-8045, 2019.

ZONDERVAN, K.T. *et al.* Endometriosis. **Nat Rev Dis Primers**, v.4, n. 1, 2018.