

## USO DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

Isadora Helen Cavalcante Alves<sup>1</sup>, Ana Beatriz Celestino Carvalho<sup>2</sup>, Ravenna Lais Vieira Gadelha<sup>3</sup>, Débora Landim Marques<sup>4</sup>, Deborah Menezes Fernandes<sup>5</sup>, Roberta Freitas Celedonio<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; [isadora.alves@aluno.unifametro.edu.br](mailto:isadora.alves@aluno.unifametro.edu.br)

<sup>2</sup>Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; [ana.carvalho@aluno.unifametro.edu.br](mailto:ana.carvalho@aluno.unifametro.edu.br)

<sup>3</sup>Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; [ravenna.gadelha@aluno.unifametro.edu.br](mailto:ravenna.gadelha@aluno.unifametro.edu.br)

<sup>4</sup>Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; [debora.marque01@aluno.unifametro.edu.br](mailto:debora.marque01@aluno.unifametro.edu.br)

<sup>5</sup>Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; [deborah.fernandes@aluno.unifametro.edu.br](mailto:deborah.fernandes@aluno.unifametro.edu.br)

<sup>6</sup>Docente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; [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:** IX Encontro de Iniciação à Pesquisa

### RESUMO

**Introdução:** A endometriose é um distúrbio ginecológico de caráter inflamatório presente na vida de muitas mulheres, podendo acometer diversos órgãos do aparelho reprodutor feminino, seus sintomas mais comuns são dor pélvica e infertilidade. Há uma grande relação do tratamento desta patologia com a alimentação, sendo importante uma alimentação equilibrada e rica em nutrientes, compostos anti-inflamatórios e antioxidantes. Dentre os compostos que podem contribuir no tratamento está o resveratrol, polifenol presente na casca de uvas e vinhos, com alto poder antioxidante. **Objetivo:** A pesquisa teve como objetivo revisar evidências sobre a relação do resveratrol no tratamento da endometriose. **Métodos:** O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, em que as buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scielo e Periódicos Capes, sendo selecionados 6 artigos para construir a presente revisão. **Resultados:** Os artigos demonstraram que o resveratrol traz resultados positivos na redução do tamanho de lesões, melhora do perfil lipídico e diminuição da proliferação da doença, porém não apresenta resultados quando associado a anticoncepcionais. **Considerações Finais:** Pode-se concluir que o resveratrol pode ser uma opção viável no tratamento coadjuvante da patologia, porém são necessários mais estudos que tratem de sua dosagem e sobre a patogênese da endometriose.

**Palavras-chave:** Resveratrol; Endometriose; Terapia nutricional.

### INTRODUÇÃO

A Endometriose é um distúrbio ginecológico crônico que se caracteriza pela presença de tecidos originados no endométrio, fora da cavidade uterina, podendo atingir órgãos

como ovários, intestino, bexiga e reto. A causa dessa condição ainda não é completamente reconhecida, porém desordens de origem imunológicas, endócrinas, genéticas e anatômicas podem ser um fator de risco para o desenvolvimento da doença (JURKIEWICZ-PRZONDZIOÑO *et al.*, 2017).

Os principais sintomas de mulheres com a condição são: dor pélvica crônica e infertilidade (WANG, 2019). A incidência da condição não é bem estabelecida, porém há estimativas de que a doença afete pelo menos 10% de mulheres na pré menopausa e 35% de mulheres em idade fértil (CARDOSO *et al.*, 2017).

Os tratamentos disponíveis atualmente para endometriose é a remoção de focos por meios cirúrgicos e tratamentos médicos, como o uso de hormônios e medicamentos para alívio dos sintomas (BAPTISTA, 2018). Por serem técnicas invasivas e com altas taxas de efeitos colaterais viu-se a necessidade de buscar tratamentos coadjuvantes. (OLIVARES *et al.*, 2008).

A terapia nutricional apresenta uma função indispensável na atenuação de inflamação, fator intensificante de crises na endometriose (MAHAN; RAYMOND, 2018). Essa patologia pode ser influenciada por diversos fatores, entre eles pela alimentação. O consumo excessivo de carnes vermelhas, embutidos e ultraprocessados mostrou piora da inflamação e agravamento da dor. Estes alimentos são ricos em gorduras saturadas, e levam ao aumento de prostaglandinas, apresentando poder de elevação do estresse oxidativo consequentemente, a inflamação no organismo e aumento da dor (YAMAMOTO *et al.*, 2018).

Em contrapartida a ingestão de alimentos ricos em ácidos graxos poli-insaturados e antioxidantes é essencial para a redução da inflamação, radicais livres e atenuação dos sintomas (JURKIEWICZ-PRZONDZIOÑO *et al.*, 2017). Dentre os compostos utilizados devido as variadas propriedades presentes no Resveratrol são levantadas a questão de que ele possa agir na contramão da fisiopatologia da endometriose, retardando a sua progressão e atenuando seus sintomas (BRUNNER, 2011).

O resveratrol é um polifenol presente na casca de uvas roxas e vinhos tintos, responsável pela ação antioxidante desses alimentos, sendo um dos polifenóis mais estudados na atualidade, há muito tempo se fala sobre seus efeitos anti-inflamatório, antioxidante, antiplaquetário, anti-hiperlipidemia, imunomodulador, propriedades anticancerígenas, cardioprotetoras, vasorrelaxantes e neuroprotetoras desse componente (SPRINGER; MOCO, 2019). Desta forma, o presente estudo tem como objetivo revisar evidências sobre a relação do resveratrol no tratamento da endometriose.

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura voltado principalmente para o questionamento sobre a eficácia do uso do Resveratrol como tratamento coadjuvante da endometriose. Para coleta de dados, foi feita a busca de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Periódicos Capes, realizada no mês de outubro de 2022, utilizando os descritores: (Resveratrol *AND* endometriose) e (terapia nutricional *AND* endometriose). Para a seleção dos artigos foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, artigos escritos em português e inglês, estudos que tivessem relação com o tema, trabalhos publicados no formato de artigo científico, disponíveis na íntegra, estudos experimentais e ensaios clínicos.

Como critério de exclusão adotou-se: trabalhos do tipo carta, resenha, editoriais, publicações dos boletins informativos, estudos com apenas os resumos disponíveis on-line, estudos duplicados entre as bases de dados e trabalhos com conflitos de interesse.

Inicialmente os artigos foram analisados quanto ao título, na sequência os resumos também foram lidos. Por fim, os trabalhos foram lidos na íntegra, sendo aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultando em 6 artigos para a construção da presente revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a presente revisão foram analisados os seguintes estudos: Silva *et al.*, (2017), Rogers-Broadway *et al.*, (2019), Chen *et al.*, (2020), Kong *et al.*, (2020), Whang *et al.*, (2021), Arablou *et al.*, (2021).

Ao unir os mecanismos patogênicos da endometriose e os efeitos benéficos à saúde provenientes do resveratrol, o mais esperado é que haja uma eficácia real no enfrentamento da condição, sobretudo no que diz respeito ao controle da proliferação e da inflamação. Inúmeros mecanismos são responsáveis pela intensificação da progressão da doença, como observado em alguns ensaios clínicos experimentais, assim como foram estudados os efeitos do resveratrol na atenuação dos sintomas e controle da progressão (NOVAKOVIC *et al.*, 2022).

Um estudo feito por Arablou *et al.* (2021) avaliou a angiogênese da endometriose, considerando fatores de importância como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e matriz metaloproteinase-9 (MMP-9) no desenvolvimento da doença. Dado o efeito inibitório do resveratrol na expressão de tais fatores estudou-se a ação do polifenol na expressão gênica desses fatores. O estudo foi realizado com 40 pacientes portadoras de endometriose peritoneal

(EESC) e 15 controles não endometrióticas (EuESCs), em idade reprodutiva, na fase proliferativa do ciclo menstrual, entre os estágios III-IV da doença. Foi revelado que a expressão gênica e proteica de VEGF, TGF- $\beta$  e MMP-9 em EESCs e EuESCs foi reduzida pelo tratamento com 100  $\mu$ M de resveratrol.

Whang *et al.*, (2021) avaliaram o potencial terapêutico de altas doses de resveratrol (45 mg/kg/d) em cinquenta ratas com endometriose induzida cirurgicamente por amostras de tecido uterino autotransplantado no peritônio. Após o tratamento com resveratrol houve uma diminuição das lesões endometrióticas nas ratas e foram percebidos fenótipos melhorados como a diminuição da concentração de macrófagos pró-inflamatórios, extensão dos adipócitos, tolerância à glicose e um aumento do anticorpo PPAR $\gamma$ , que tem potencial terapêutico na angiogênese da endometriose.

As alterações genéticas que levam à endometriose ainda não são bem estabelecidas, porém sabe-se que a via mTOR está envolvida. Rogers-Broadway *et al.*, (2019) investigaram o papel do Resveratrol como inibidor desta via a partir de estudos feitos com amostras de tecidos de 24 pacientes com endometriose e de 34 pacientes não afetadas pela patologia. Observou-se que na doença as vias mTOR, Rictor e Raptor estão elevadas, enquanto que o Deptor, um inibidor duplo de Mtorc1 e Mtorc2, está desregulado negativamente. Com a administração de resveratrol em dosagens entre 25  $\mu$ M e 50  $\mu$ M pode-se observar uma regulação positiva entre as vias.

Em estudo realizado no ano de 2020, Kong e colaboradores descobriram que a proteína 1 associada à metástase (MTA1) foi descoberta de forma expressiva no endométrio ectópico de pacientes com endometriose, sendo responsável pela facilitação da infiltração, migração e invasão de células endometriais, a partir de indução de transição epitelial-mesenquimal (EMT) por interação com a proteína ZEB2. Ao iniciar o tratamento com Resveratrol percebeu-se que o crescimento das lesões foi inibido assim como a expressão de MTA1 e ZEB2, levando à inibição da EMT.

CHEN *et al.*, (2020) realizaram um estudo caso-controle no qual identificou que mulheres com endometriose, apresentavam diminuição do IMC e alteração do perfil lipídico. Neste estudo foram avaliadas 110 mulheres portadoras de endometriose e 95 mulheres não portadoras. As pacientes portadoras de EM apresentaram níveis elevados de RApoA1/ApoB e níveis diminuídos de ApoB/ApoA1 e FBG sérico em comparação com o grupo controle. Foram coletadas células de lesões estromais do endométrio de 8 pacientes, que foram cultivadas com resveratrol por 48 horas, além disso foi iniciado tratamento

com resveratrol em modelos de ratas com endometriose induzida cirurgicamente. Os benefícios referentes ao perfil lipídico com o tratamento a base de resveratrol possivelmente estão atribuídos ao metabolismo de glicerofosfolipídios e sinalização de esfingolipídeos, podendo inibir a síntese de colesterol e a regulação negativa de apolipoproteínas. Quanto às lesões endometriais induzidas em ratas o resveratrol mostrou-se eficiente, reduzindo as lesões e aumentando significativamente a expressão de PPAR $\gamma$  nos tecidos lesionados. As pacientes que fizeram uso do resveratrol apresentaram uma diminuição na proliferação das células estromais endometriais em comparação com o grupo controle.

Um ensaio clínico randomizado estudou a validação do uso de resveratrol no manejo da endometriose junto ao uso de pílulas anticoncepcionais. O estudo foi realizado com 44 mulheres com idade entre 20 e 50 anos. Todas as pacientes recebiam todos os dias aleatoriamente 2 comprimidos por 42 dias. Um dos comprimidos era anticoncepcional oral e o outro placebo ou 40 mg de resveratrol. Após os 42 dias de duração do estudo conclui-se que o resveratrol não trouxe nenhum efeito adicional ao placebo em associação ao uso do anticoncepcional no enfrentamento dos sintomas relativos à endometriose (SILVA *et al.*, 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a endometriose é uma doença que está cada vez mais presente na vida das mulheres, por se tratar de uma condição que não possui cura até o fim da idade reprodutiva e os tratamentos disponíveis serem invasivos ou com efeitos colaterais intensos, muitas de suas portadoras sofrem com os sintomas.

A endometriose é uma condição diretamente relacionada com o estado inflamatório e com a produção de radicais livres. Uma alimentação rica em alimentos com compostos antioxidantes, como o resveratrol trazem resultados positivos, como a diminuição do tamanho e da proliferação de células endometriais e adequação no perfil lipídico, a partir de diversos mecanismos, entre eles a dupla inibição das vias Mtorc1 e Mtorc2, inibição de MTA1 e ZEB2 e diminuição da expressão gênica de TGF- $\beta$ , VEGF e MMP-9, todos fatores que podem levar ao desenvolvimento e piora da endometriose.

As principais limitações enfrentadas ao revisar estudos sobre este polifenol estão ligadas principalmente às informações controversas, carência de estudos conclusivos sobre mecanismos patogênicos da doença e a falta de estudos com resultados irrefutáveis sobre dosagens eficientes e seguras para produzir efeito no manejo da condição. Dessa forma ainda são necessários mais estudos.

## REFERÊNCIAS

- ARABLOU, T. *et al.* The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- $\beta$ , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis. **Scientific reports**, Irã, 2021
- BAPTISTA, K. C. R. Avaliação do efeito do açaí (*Euterpe oleracea*) em modelo de endometriose, e descrição dos dados de toxicidade e do efeito anticancerígeno do açaí em modelos experimentais. 2018. 127 f. Dissertação (mestrado) **Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca**, Rio de Janeiro, 2018.
- CARDOSO, JV. *et al.* Combined effect of vascular endothelial growth factor and its receptor polymorphisms in endometriosis: a case-control study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2017.
- CHEN, Z. *et al.* Os efeitos relacionados aos lipídios do resveratrol em humanos Células estromais endometriais ectópicas e um modelo de endometriose em ratos. **Research Square.** Zhejiang – China. 19 de novembro de 2020.
- JURKIEWICZ-PRZONDZIONO, J. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. **Ginekologia Polska**, v. 88, n. 2, 96–102. 2017.
- KOLAHDOUZ-MOHAMMADI, R. The effects of resveratrol treatment on Bcl-2 and bax gene expression in endometriotic compared with non-endometriotic stromal cells. **Iranian Journal of Public Health**, v. 49, n. 8, 1546, 2020.
- MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. Krause alimentos, nutrição e dietoterapia. 14. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2018.
- NOVAKOVIC, R. *et al.* Resveratrol and Reproductive Health. **Life**. v. 12, n. 2, 294. 2022.
- OLIVARES, C. *et al.* Efeitos de um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 em células epiteliais endometriais de pacientes com endometriose. **Human Reproduction**. 2008.
- SILVA, D. Ensaio clínico randomizado duplo cego com resveratrol no tratamento da dor por endometriose; Ensaio clínico randomizado duplo cego. **Universidade Federal do rio grande do sul**. Porto Alegre, 2017.
- SPRINGER, M; MOCO, S. Resveratrol and Its Human Metabolites—Effects on Metabolic Health and Obesity. **Nutrients**. 2019.
- WANG, Y.; NICHOLAS, K.; SHIH, I.M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. **Annu**



CONEXÃO UNIFAMETRO 2022

XVIII SEMANA ACADÊMICA

ISSN: 2357-8645

**Rev Pathol.** 2019.

WANG, C. *et al.* Transcriptome-Based Analysis Reveals Therapeutic Effects of Resveratrol on Endometriosis in a Rat Model. **Dove Press.** 2021.

YAMAMOTO, A. *et al.* A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 219, n. 2, 2018.