

## **O uso do Resveratrol na terapêutica da Endometriose: uma revisão sistemática**

### **The use of Resveratrol on the treatment of Endometriosis: a systematic review**

DOI:10.34117/bjdv8n6-324

Recebimento dos originais: 21/04/2022

Aceitação para publicação: 31/05/2022

#### **Luciana Montalvão Gois Figueiredo de Almeida**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT/SE)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: montalvaoluciana@gmail.com

#### **Guilherme Lima Britto Aragão**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT/SE)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: guilherme.britto@souunit.com.br

#### **Maria Suzana Resende**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT/SE)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: msuzana.resende@gmail.com

#### **Daniella Campos Santana**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT/SE)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: dradanicampos@icloud.com

#### **Bianca Mendonça Andrade**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT/SE)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: biancamendonca\_@outlook.com

#### **Lucas Santos Souza**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT/SE)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: lucassouza1998@yahoo.com.br

**Mirelly Grace Ramos Cisneiros**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT/SE)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: mirellycisneiros@gmail.com

**Marcos Vinícius Costa Menezes**

Médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia, pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

Instituição: Universidade Federal de Sergipe- UFS

Endereço: Avenida Marechal Rondon Jardim s/n, Rosa Elze, São Cristóvão - SE, CEP: 49100-000

E-mail: menezesmvc@yahoo.com.br

**RESUMO**

A endometriose é um distúrbio ginecológico que pode ser impactado por diversos fatores, inclusive a dieta. Há vários nutrientes que refletem em alterações no metabolismo lipídico, estresse oxidativo e favorecem anormalidades epigenéticas possivelmente envolvidas em sua patogênese e progressão. Por isso, muito se tem pesquisado sobre a influência da alimentação e de alguns nutrientes no comportamento da doença. O resveratrol (RVT), substância presente em alguns alimentos, como amendoim, vinho, uva e frutas do tipo “berries” é considerado um nutracêutico, com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-angiogênicas e anti-proliferativas, e por essa razão poderia agir na contramão da fisiopatologia da endometriose, retardando a sua progressão. Propusemos, portanto, uma revisão sistemática da literatura para melhor compreender esses mecanismos e avaliar os reais benefícios do RVT, com fins terapêuticos em pacientes com endometriose. Realizou-se levantamento bibliográfico de 2012 a 2022 nas bases de dados Pubmed, SCIELO e ScienceDirect, e os descritores utilizados foram: “resveratrol” and “endometriosis”. Foram incluídos somente os artigos disponíveis que tinham a sua versão completa no idioma inglês, e que satisfizeram o espectro temático desejado. Identificamos 20 artigos, sendo a maioria estudos experimentais, utilizando animais ou cultivo de células endometriais, com evidências significativas que sustentam seguramente os efeitos benéficos do RVT na redução do crescimento e desenvolvimento das lesões, através de seus mecanismos já reconhecidos. Entretanto, há poucos estudos em humanos para reforçar esses achados, sendo prudente que sejam reproduzidos outros ensaios clínicos controlados e, preferencialmente, randomizados. Apesar dos dados clínicos não serem suficientes ainda para defini-lo como uma opção terapêutica, a plausibilidade da inclusão deste nutriente na alimentação pode ser promissora para as pacientes acometidas por endometriose.

**Palavras-chave:** endometriose, resveratrol, mecanismos, benefícios, terapêutica.

**ABSTRACT**

Endometriosis is a gynecological disorder that can be impacted by several factors, including diet. There are several nutrients that reflect alterations in lipid metabolism, oxidative stress and favor epigenetic abnormalities possibly involved in its pathogenesis and progression. Therefore, much research has been done on the influence of diet and some nutrients on disease behavior. Resveratrol (RVT), a substance present in some foods, such as peanuts, wine, grapes and berries, is considered a nutraceutical, with anti-inflammatory, antioxidant, anti-angiogenic and anti-proliferative properties, and for this

reason could act against the pathophysiology of endometriosis, slowing its progression. We therefore proposed a systematic review of the literature to better understand these mechanisms and evaluate the real benefits of RVT for therapeutic purposes in patients with endometriosis. We conducted a literature survey from 2012 to 2022 in the Pubmed, SCIELO and ScienceDirect databases, and the descriptors used were: "resveratrol" and "endometriosis". Only the available articles that had their full version in English and that satisfied the desired thematic spectrum were included. We identified 20 articles, most of them being experimental studies, using animals or endometrial cell culture, with significant evidence to support the beneficial effects of RVT in reducing the growth and development of lesions, through its already recognized mechanisms. However, there are few human studies to reinforce these findings, and it is prudent to replicate other controlled and preferably randomized clinical trials. Although the clinical data are not yet sufficient to define it as a therapeutic option, the plausibility of including this nutrient in the diet may be promising for patients affected by endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, resveratrol, mechanisms, benefits, treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição patológica que se caracteriza pela existência de tecido endometrial ectópico, ou seja, fora da cavidade uterina (JANSEN ET AL, 1986). Consiste em uma doença crônica, inflamatória, eminentemente benigna e estrogênio-dependente (GIUDICE & KAO, 2004).

Acomete 10 a 15% da população feminina em idade reprodutiva, podendo ser encontrada em 25% das mulheres com infertilidade (CARNEIRO ET AL, 2013).

Apesar da alta prevalência, dos inúmeros avanços tecnológicos e da crescente sofisticação da medicina, esta moléstia permanece enigmática em variados aspectos, principalmente nos que se relacionam com a sua etiopatogenia (ACIÉN ET AL, 2013; ASGHARI ET AL, 2018).

Existem várias teorias que tentam elucidar o surgimento da endometriose, porém nenhuma, isoladamente, consegue explicar a existência da doença em todos os sítios já mencionados até hoje. Portanto, acredita-se que a natureza dessa condição clínica é multifatorial (ACIÉN ET AL, 2013; ASGHARI ET AL, 2018).

A primeira delas é a teoria mülleriana, na qual se acredita que resquícios embrionários dos ductos de Müller poderiam se diferenciar em tecido endometrial, por resposta à ação estrogênica. Além disso, menstruação retrógrada, alterações inatas no endométrio, transtornos imunológicos, endócrinos, anatômicos e genéticos já foram apontados como causadores ou co-participadores nesse processo (ACIÉN ET AL, 2013; ASGHARI ET AL, 2018; JURKIEWICZ-PRZONDZIONO ET AL, 2017).

Fatores nutricionais e os hábitos de vida também têm sido relacionados e acredita-se que possam aumentar o risco para a doença.

Sabemos que, desde a domesticação dos animais, com o fim da era nômade e o advento da agricultura, algumas consequências foram trazidas para a saúde da humanidade em geral, especialmente se considerarmos que o corpo humano foi programado metabolicamente para a dieta do caçador-coletor e um estilo de vida mais ativo (O'KEEFE & CORDAIN, 2004).

Ou seja, um padrão alimentar que primordialmente era rico em alimentos naturais, como ácidos graxos mono e poliinsaturados, fibras, vitaminas, minerais, antioxidantes e fitoquímicos, foi sendo substituído gradativamente por uma alimentação sobrecarregada em produtos industrializados, multiprocessados, com gorduras saturadas, oxidantes e açúcares. No geral, pobre em nutrientes, e com um grande potencial de favorecer um estado de inflamação crônica no organismo (HALPERN ET AL, 2015).

Além disso, com a mudança do estilo de vida, outros fatores como ansiedade, estresse, sedentarismo, poluição, aumento da exposição humana a várias toxinas ambientais – pesticidas, dioxinas e etalatos, bifenilos policlorados (PCB's) e xenobióticos – dentre outros, também contribuíram para a origem de diversos desequilíbrios no organismo, corroborando com as idéias descritas (HALPERN ET AL, 2015).

Com o aumento dos radicais livres circulantes, favorecendo o estresse oxidativo, o estado inflamatório e o aumento da demanda nutricional, cria-se, portanto, um cenário propício ao surgimento de várias doenças, e umas delas é a endometriose, cuja fisiopatologia é fortemente marcada por inflamação e estresse oxidativo (HALPERN ET AL, 2015).

Em vista disso, tem-se buscado comprovar a relação dos fatores nutricionais e ambientais com a endometriose, apoiando-se em evidências de que estes sejam importantes fatores de risco modificáveis para essa patologia.

Alguns experimentos, por exemplo, apontam a substância Resveratrol (RVT), considerada um nutriente, como um grande coadjuvante na terapêutica da endometriose, supondo que ele possa melhorar, de forma significativa, sintomas importantes, como a dismenorréia e a dor pélvica, com apenas 2 meses de tratamento (MAIA ET AL, 2012).

O resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é um fitoestrógeno natural, sintetizado pelas plantas após a exposição à radiação ultravioleta. Vinho tinto, uvas e morangos têm concentrações significativas deste composto. O RVT foi descrito como um composto que apresenta, dentre outras atividades, a atividade antineoplásica (BILIBIO &

CUNHA-FILHO, 2016; KINGHORN ET AL, 2004) , anti-inflamatória e antioxidante (JIANG ET AL, 2009).

Seguindo este raciocínio, estudos recentes envolvendo a nutrologia humana e a ginecologia endócrina têm avaliado o uso de alimentos que contêm o RVT em sua composição, ou ainda a suplementação deste nutriente na dieta, como uma modalidade terapêutica alternativa que possa trazer inúmeros benefícios à paciente, ou ainda potencializar outros tratamentos para a moléstia.

Diante disso, o presente trabalho propõe uma ampla e sistemática revisão de literatura, buscando analisar a relação do RVT com a endometriose, e verificar, diante dos principais trabalhos publicados nos últimos 10 anos, quais as evidências que corroboram com a indicação desse nutracêutico como uma alternativa no controle da doença.

## 2 MÉTODOS

Esta pesquisa propõe uma revisão sistemática de literatura, por meio de um levantamento bibliográfico, nos últimos 10 anos (2012 - 2022), nas bases de dados do Pubmed MEDLINE, Lilacs, Science Direct e SCIELO, utilizando a associação dos descritores “endometriosis” and “resveratrol”. Tivemos acesso a um total de 21 artigos, na plataforma PUBMED, através dos descritores referidos, 10 artigos foram excluídos por não se enquadrarem na temática proposta e 11 deles pré-selecionados mediante os seus títulos e resumos. Na sequência, todos os relatórios foram recuperados, resumos e manuscritos, e suas listas de referências sistematicamente pesquisadas, a fim de identificar outros estudos com potencial de inclusão. Acrescentamos outros 9 estudos, encontrados nas outras plataformas citadas acima, pela relevância após revisão das referências bibliográficas. Apenas os artigos que foram publicados em inglês, e aos quais tivemos acesso gratuito eletronicamente, foram considerados. Portanto, nesta revisão, apresentaremos os principais resultados de 20 estudos, conforme **Tabela 1** (abaixo). Outros 12 artigos foram utilizados para confecção da discussão e outros tópicos do artigo. Ao final, consta uma tabela com o significado de determinadas siglas/abreviações usadas nesse estudo, **Tabela 2**.

Tabela 1. Lista de artigos apresentados nesta revisão em ordem alfabética

Aghamohammadi et al., 2014
Amaya et al., 2014
Arablou et al., 2021
Bruner et al., 2011
Cenksoy et al., 2014
Chen et al., 2021
Dull et al., 2019
Ergenoglu et al., 2013
Hung et al., 2021
Kolahdouz-Mohammadi et al., 2020
Kolahdouz-Mohammadi & Arablou et al., 2017
Kong X et al., 2020
Maia Jr et al., 2012
Mendes da Silva et al., 2017
Ricci et al., 2013
Rudzitis-Auth et al., 2013
Taguchi et al., 2013
Tekin et al., 2014
Wang et al., 2021
Yavuz et al., 2014

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que a endometriose está envolvida com diversos fatores patológicos relacionados à inflamação, estresse oxidativo e angiogênese. Partindo-se desse ponto de vista, é de conhecimento que a etiopatogenia dessa doença associa-se com alterações metabólicas que poderiam se beneficiar de diversos aspectos nutricionais e hábitos alimentares específicos. E, aqui, incluímos diversos alimentos com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-angiogênicas, como é o caso do RVT.

O RVT é uma substância composta (4,3',5'-trihidroxiestilbeno) formada por um isômero denominado trans-resveratrol – que tem reconhecidas atividades biológicas,

algumas delas de uso terapêutico, tais como sua ação anti-inflamatória, inibição da enzima lipoxigenase e ação anticarcinogênica *in vitro* – e um isômero *cis*-resveratrol, cujas propriedades se assemelham as do isômero *trans*, porém com menor potência (HALPERN ET AL, 2015; PARAZZINI ET AL, 2013).

Há uma diversidade de artigos que buscam explicar as bases fisiopatológicas da endometriose e que ajudam a compreender também as bases do tratamento da doença. Alguns deles buscando tratamentos alternativos que sejam promissores. Contudo, existem poucos estudos que versam especificamente acerca do papel do RVT na endometriose, embora pareçam ser bem reconhecidos os seus mecanismos anti-inflamatórios, antioxidantes e anti-angiogênicos. Listamos aqui os principais resultados de uma revisão sistemática de literatura, com as principais pesquisas acerca do tema nos últimos 10 anos. Embora, pouco antes, alguns autores já tenham destacado o papel do RVT na endometriose.

Assim, Bruner-Tran et al. (2011) relataram pela primeira vez que o RVT inibe o estabelecimento de lesões endometrióticas. Eles descobriram que a sonda oral diária de RVT reduziu significativamente o número e o tamanho das lesões endometrióticas, induzidas por transplante de tecido endometrial humano na cavidade peritoneal de camundongos, sugerindo que o RVT diminui a atividade proliferativa e regula positivamente a apoptose dentro das lesões. No entanto, não ficaram claros os mecanismos que levaram à regressão destas lesões no experimento proposto, como por exemplo uma possível atuação antiangiogênica (BRUNER-TRAN ET AL, 2011).

Maia Jr et al. (2012) verificaram que o RVT potencializava os efeitos dos contraceptivos orais no manejo da dismenorréia associada à endometriose, resultando na completa resolução dos sintomas em 82% das pacientes, após 2 meses da adição de 30mg de RVT aos contraceptivos. Em experimento separado, constataram ainda que o RVT também potencializou diminuição da expressão da aromatase e ciclooxigenase-2 no endométrio, quando associado ao contraceptivo oral, em comparação com mulheres que só utilizavam o contraceptivo (MAIA ET AL, 2012).

Já um ano após, Rudzitis-Auth et al (2013) propuseram um estudo randomizado em um modelo de endometriose em camundongos e constataram a atividade antiangiogênica desta substância. Vinte camundongos BALB/c fêmeas, com endometriose induzida cirurgicamente, foram tratados com RVT (40 mg/ kg/ dia, n = 10), ou grupo controle (sem droga, n = 10), por 4 semanas. Os autores observaram uma diminuição significativa da densidade de microvasos nos camundongos com

endometriose em comparação ao grupo controle, sugerindo uma atividade antiangiogênica do RVT. Análises imunohistoquímicas adicionais revelaram diminuição da atividade proliferativa de células endoteliais positivas para CD31 na microvasculatura das lesões em desenvolvimento. Em consonância com esses achados, as lesões em camundongos tratados com RVT exibiram uma taxa de crescimento reduzida e um volume final menor do que o grupo controle (RUDZITIS-AUTH ET AL, 2013).

Seguindo o mesmo modelo experimental em camundongos, Ergenoglu et al. (2013) também sugeriram o efeito antiangiogênico do RVT. Após a indução cirúrgica dos implantes de endometriose em ratos de laboratório, os autores utilizaram RVT na concentração de 10 mg/ kg/ dia no grupo endometriose (n = 6), comparando com o uso de solução salina no grupo controle (n = 6). Observaram o efeito inibitório do RVT nas lesões de endometriose, ao constatarem uma redução significativa do tamanho do implante; níveis significativamente diminuídos de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no fluido peritoneal e plasma ( $P < 0,005$ ), e da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) no fluido peritoneal ( $P < 0,05$ ); supressão altamente significativa da expressão de VEGF no tecido endometriótico ( $P < 0,0005$ ); e presença de alterações histológicas consideráveis nos focos endometrióticos, em ratos tratados com RVT (ERGENOGLU ET AL, 2013).

Endossando esses achados, Ricci et al. (2013) desenharam um outro estudo experimental, em duas etapas, *in vivo* e *in vitro*, evidenciando os efeitos benéficos do RVT nas lesões endometrióticas.

Na primeira etapa, *in vivo*, estes autores utilizaram 56 camundongos BALB fêmeas, com 2 meses de idade, para indução cirúrgica experimental de endometriose. Foi feito tratamento com RVT e com epigallocatequina-3-galato (EGCG), comparando-se 3 grupos para cada uma dessas substâncias: Res I - RVT 10 mg/kg em água, Res II - RVT 25 mg/kg em água, e controle - veículo (CV) - ETOH a 10%; e na outra via, EGCG I - 20 mg/kg em água, EGCG II - 100 mg/kg em água, e controle - somente veículo (RICCI ET AL, 2013).

No modelo de camundongo, ambos os tratamentos reduziram significativamente o número médio das lesões, com RVT na dose mais alta (Res II: 25mg/kg/dia; com  $P < 0,05$  versus controle) e a EGCG nas duas doses utilizadas (EGCG I: 20 mg/kg/dia e EGCG II: 100 mg/kg/dia; com  $P < 0,05$  para ambas, versus controle). Reduziram também de forma significativa o volume de lesões estabelecidas, com RVT também na dose mais alta (Res II:  $P < 0,05$  versus controle), e a EGCG nas duas doses utilizadas (EGCG I:  $P <$

0,05 versus controle; e EGCG II:  $P < 0,01$  versus controle). Os autores constataram ainda uma consistente diminuição da proliferação celular, com ambas as doses de RVT (Res I:  $P < 0,01$  versus controle; e Res II:  $P < 0,001$  versus controle); e com ambas as doses de EGCG (EGCG I  $< 0,05$  versus controle; e EGCG II:  $P < 0,01$  versus controle). Complementarmente aos resultados observados para proliferação celular, todos os tratamentos aumentaram significativamente o índice apoptótico de células epiteliais de lesões endometrióticas (Res I:  $P < 0,01$  versus controle; Res II:  $P < 0,001$  versus controle; EGCG I:  $P < 0,05$  versus controle; e EGCG II:  $P < 0,01$  versus controle (RICCI ET AL, 2013)..

Tanto o RVT quanto a EGCG também diminuíram significativamente a densidade vascular (Res I e Res II:  $P < 0,01$  versus controle); e EGCG I e EGCG II:  $P < 0,001$  versus controle). O tratamento com EGCG (ambas as doses) diminuiu significativamente os níveis de VEGF no líquido peritoneal (EGCG I:  $P < 0,001$  versus controle; e EGCG II:  $P < 0,05$  versus controle). Em contrapartida, apesar do efeito positivo na diminuição da densidade vascular, os efeitos sobre a redução do VEGF não foram reproduzidos com o RVT em nenhuma das doses utilizadas (RICCI ET AL, 2013).

Na outra etapa, *in vitro*, os autores trataram culturas primárias de células epiteliais endometriais humanas com RVT e EGCG e constataram que ambos os compostos induziram redução na proliferação celular ( $P < 0,05$  versus basal) e aumento da apoptose ( $P < 0,05$  versus basal), corroborando com o efeito inibidor dessas substâncias na endometriose (RICCI ET AL, 2013).

Em outra visão, no mesmo ano, Taguchi et al. (2013) avaliaram a expressão da Sirtuína 1 (SIRT-1), uma proteína com propriedades anti-inflamatórias, em cultura de células estromais endometriais (ESC) proveniente de mulheres com endometriose.. Para tanto, células estromais endometrióticas (ESC) obtidas de endometriomas foram expostas ao RVT e ao Sirtinol, substâncias ativadoras e inibidoras de Sirtuínas, respectivamente. Observou-se que a SIRT-1 foi expressa e que o RVT suprimiu a liberação de IL-8 induzida por TNF- $\alpha$  das células endometrióticas estromais (ESC), com efeito dose-dependente, enquanto o Sirtinol aumentou a liberação de IL-8. Os autores concluíram que o RVT pode melhorar potencialmente a inflamação local nos endometriomas, por suprimir as respostas inflamatórias nas células estromais endometrióticas, ao ativarem a via SIRT (TAGUCHI ET AL, 2013).

Corroborando com esses achados, outros autores revisaram sobre produtos naturais antiangiogênicos, capazes de inibir o VEGF, conseqüentemente evitando um dos

processos patológicos da endometriose (AGHAMOHAMMADI ET AL, 2014). Eles estudaram os efeitos anti-angiogênicos, anti-inflamatórios, antineoplásicos, antimicrobianos e antioxidantes de vários produtos, incluindo o RVT, e observaram que este nutracêutico possui efeitos positivos não só na endometriose, como também em outras doenças, como o câncer uterino e os leiomiomas.

Cenksoy et al. (2014) também avaliaram a eficácia do RVT em implantes endometriais induzidos experimentalmente em ratos, e constataram efeitos antiangiogênicos e anti-inflamatórios dessa substância. Durante o processo, as ratas passaram por uma cirurgia para implantação de tecidos endometrióticos e foram divididas em 3 grupos : RVT (n = 7), acetato de leuprolide (n = 8), e controle (n = 7), sendo medicadas por 21 dias. Houve uma grande redução de componentes como o VEGF e MCP-1, na histopatologia e no fluido peritoneal das ratas, tanto no grupo RVT, quanto no grupo acetato de leuprolida, em comparação com o grupo controle (CENKSOY ET AL, 2014).

Também no mesmo ano, Tekin et al. (2014) avaliaram o RVT conjuntamente com o acetato de leuprolide, ambos considerados duas substâncias com eficácia anti-inflamatória. Nesse estudo experimental, em ratos, os resultados mostraram que o RVT inibe a inflamação e a angiogênese próprias da endometriose. Observou-se que o volume de implantes endometrióticos, bem como os níveis plasmáticos e peritoneal de IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  diminuíram significativamente no grupo 1 (RVT isolado) e no grupo 2 (LA isolado) em comparação ao grupo 3 (RVT e LA) e ao grupo 4 (sem RVT e sem LA) ( $p < 0,001$ ). Entretanto, segundo esses resultados, os autores documentaram que o RVT, quando usado com outros agentes, como o LA, poderia ter um efeito negativo. Dessa forma, demonstraram que é importante a cautela em combinar o RVT com outros medicamentos (TEKIN ET AL, 2014).

Os autores Yavuz et al. (2014) também analisaram experimentalmente a eficácia do RVT em 24 ratas com endometriose induzida através de implantes cirúrgicos, as quais foram divididas aleatoriamente em três grupos: (1) grupo controle (n = 8); (2) grupo de RVT em baixa dose (10 mg/ kg; n = 8); e (3) grupo de RVT alta dose (100 mg/ kg; n = 8). Foi observado depois de 7 dias que os ratos tratados com RVT mostraram volumes de implantes endometrióticos significativamente reduzidos ( $P = 0,004$ ). Os escores histológicos e os níveis de expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) também foram significativamente reduzidos no Grupo 2 e no Grupo 3 – tratados com RVT – em comparação com o grupo controle. Após o tratamento, foi detectado um

aumento significativo, e dose-dependente, nas atividades da superóxido dismutase (SOD) e glutiona peroxidase (GSH-Px) – antioxidantes enzimáticos – no soro e tecido dos ratos do Grupo 2 e Grupo 3. Da mesma forma, os níveis séricos e teciduais de malonil dialdeído (MDA) – um pró-oxidante, marcador da peroxidação lipídica – e os níveis de catalase tecidual (CAT) – antioxidante enzimática – foram significativamente maiores no Grupo 3 do que nos animais controle. Ou seja, nesse estudo, os autores comprovaram um aumento do estresse oxidativo em ratas com endometriose peritoneal, e que o tratamento com RVT forneceu uma regressão significativa dos implantes endometrióticos, juntamente com a ativação da capacidade antioxidante endógena (YAVUZ ET AL, 2014).

Seguindo o mesmo propósito, Amaya et al. (2014) demonstraram efeitos positivos em relação ao uso do RVT na endometriose. Sugere-se, segundo os autores, que o RVT em altas doses tem o benefício potencial de reduzir a proliferação do endométrio humano, através do receptor de estrogênio  $\alpha$  (ESR1). De acordo com os achados, xenoinxertos de tecidos endometriais humanos em camundongos RAG-2 exibiram expressão reduzida de ESR1 e atividade proliferativa reduzida, quando tratados com 60 mg de RVT, na forma de pellet subcutâneo. Os autores então concluíram que o RVT em altas doses atua como antagonista do receptor estrogênico, podendo ser promissor no tratamento da endometriose (AMAYA ET AL, 2014).

Em 2017, por sua vez, Mendes da Silva et al. (2017) propuseram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado, comparando o uso do RVT com um placebo, ambos associados a uma pílula anticoncepcional monofásica (COC), para avaliar a eficácia destas combinações na redução nos escores de dor em pacientes com endometriose. Recrutaram 44 pacientes de 18-55 anos, com diagnóstico laparoscópico de endometriose, elegíveis para o estudo. As mulheres receberam COC em regime contínuo por 42 dias, juntamente com 42 cápsulas idênticas contendo 40 mg de RVT ou de placebo. O escore médio de dor (amplitude) no dia 1 foi de 5,4 (4,2 - 6,6) no grupo placebo, e 5,7 (4,8 - 6,6) no grupo com RVT. A partir disso, uma redução significativa nos escores de dor foi observada em ambos os grupos com o passar dos dias, com maior tendência no grupo RVT, mas não houve diferença significativa entre eles ao final de 42 dias. Os valores médios dos escores de dor foram de 3,5 (2,2 - 4,9) no grupo placebo; n = 22, e de 2,9 (1,8 - 4) no grupo RVT; n = 22. Conclusão: O uso de 40 mg de resveratrol por 42 dias não demonstrou ser superior ao uso de placebo na redução da dor pélvica por endometriose, quando associados a COC (MENDES DA SILVA ET AL, 2017).

Mohammadi & Arablou et al. (2017) revisaram a eficácia da suplementação de RVT no tratamento da endometriose, tanto *in vitro* quanto em animais. Os autores constataram que, em modelos animais de endometriose, a suplementação de RVT demonstrou resultados benéficos, pois os principais estudos revisados evidenciaram a diminuição do número e do volume dos implantes endometriais, além da supressão da proliferação, vascularização, inflamação, sobrevivência celular e aumento da apoptose. Por outro lado, os estudos *in vitro* que avaliaram o tratamento de células endometrióticas com RVT demonstraram a redução da invasividade celular e a supressão de suas respostas inflamatórias (KOLAHDOUZ-MOHAMMADI & ARABLOU, 2017).

Em outra revisão mais recente, Dull et al. (2019) confirmaram o efeito anti-inflamatório do RVT através da inibição da síntese de prostaglandinas, e também observaram que o nutracêutico pode atuar induzindo a apoptose, sendo benéfico no controle da endometriose. De acordo com esses achados, os autores sugerem a possibilidade do RVT ser um novo fármaco inovador na prevenção e no tratamento desta moléstia (DULL ET AL, 2019).

Em 2020, Kong X et al. (2020) também avaliaram os efeitos do RVT na endometriose. Conjuntamente, estudaram a expressão da MTA1 (proteína 1 associada à metástase) em tecido de endométrio ectópico, em pacientes com endometriose. Os autores observaram que a MTA1 desempenha importante papel em vários tipos de câncer por promover a transição epitelial-mesenquimal (EMT), mas não havia estudos sobre sua função na endometriose. Por ser a endometriose uma doença benigna que compartilha algumas características malignas, resolveram, portanto, investigar o papel desta proteína na doença. Descobriram que a MTA1 foi altamente expressa no endométrio ectópico de pacientes com endometriose, facilitando a proliferação, migração e invasão de células do estroma endometrial, por indução da transição epitelial-mesenquimal (EMT). Em contrapartida, a função de promoção e a expressão de MTA1 foram suprimidas pelo RVT. Além disso, revelaram que MTA1 induziu EMT através da interação com um fator de transcrição (ZEB2). Outros resultados em um modelo de endometriose em camundongo mostraram ainda que MTA1 e ZEB2 foram regulados positivamente em tecidos ectópicos e que o RVT inibiu o crescimento de lesões ectópicas e a expressão de MTA1 e ZEB2. Ou seja, os autores concluíram que a MTA1 é uma proteína que promove EMT por meio da interação com ZEB2 na patogênese da endometriose, e que o RVT apresentou efeito terapêutico positivo por suprimi-la (KONG X ET AL, 2020).

Após esse estudo, no ano seguinte Hung et al. (2021) analisaram a literatura focada em produtos farmacêuticos que visam especificamente as vias moleculares e de sinalização envolvidas na fisiopatologia da endometriose. Potenciais alvos de drogas, suas moléculas a montante e a jusante com sinalização aberrante chave, e os mecanismos reguladores que promovem o crescimento e desenvolvimento de células e tecidos endometrióticos foram discutidos pelos autores, em uma revisão sistemática. Concluíram que os produtos naturais têm alta eficácia com efeitos colaterais mínimos, a exemplo do RVT e da epigallocatequina-galato (EGCG). A pesquisa aponta que ambos os nutracêuticos têm múltiplos alvos e proporcionam alta eficácia sinérgica para resolver a complexidade da fisiopatologia da endometriose, mostrando eficácia promissora no tratamento da doença. Contudo os autores concluem que estudos farmacológicos mais detalhados e ensaios clínicos com grandes amostras são necessários para confirmar esses achados (HUNG ET AL, 2021).

Mais tarde, no mesmo ano, Arablou et al. (2021) utilizaram treze células estromais endometriais eutópicas (EuESCs) e 8 ectópicas (EESCs) de mulheres com endometriose e 11 células estromais endometriais de controle (CESCs) foram tratadas com RVT (100  $\mu$ M) por 6, 24 e 48 h para avaliar efeitos antiangiogênicos. Os níveis de expressão gênica e proteica de VEGF, TGF- $\beta$  e MMP-9 foram medidos usando métodos de PCR em tempo real e ELISA, respectivamente. Os resultados mostraram que a expressão gênica e proteica basal de VEGF e MMP-9 foi maior em EESCs em comparação com EuESCs e CESCs ( $P < 0,01$  a  $< 0,001$  e  $P < 0,05$  a  $< 0,01$  respectivamente). Além disso, o tratamento com resveratrol diminuiu a expressão gênica e proteica de VEGF e MMP-9 em EuESCs, EESCs e CESCs ( $P < 0,05$  a  $< 0,01$  e  $P < 0,05$  a  $< 0,01$ , respectivamente) e expressão gênica e proteica de TGF- $\beta$  em EESCs e EuESCs ( $P < 0,05$  a  $< 0,01$ ). O efeito do resveratrol na redução da *expressão do gene VEGF* foi estatisticamente mais perceptível em EESCs em comparação com EuESCs e CESCs ( $P < 0,05$ ). De acordo com os resultados, o RVT pode melhorar a progressão da endometriose através da redução da expressão de VEGF, TGF- $\beta$  e MMP-9 nas células do estroma endometrial ectópicas (EESCs) (ARABLOU ET AL, 2021).

Já os autores Chen et al. (2021) avaliaram, de forma específica, as alterações lipídicas induzidas pelo RVT em um grupo de 50 ratas Sprague-Dawley fêmeas. O RVT foi dissolvido em 35% de DMSO para injeção intraperitoneal em ratos, enquanto o grupo “sham” (grupo controle) e o grupo endometriose foram injetados com a mesma quantidade de solvente (0,9% NaCl + 35% DMSO). Trinta ratos com modelagem bem-

sucedida foram divididos aleatoriamente em três grupos: grupo controle ( $n = 10$ ), grupo Res-med ( $n = 10$ , dose média de RVT = 15 mg/kg/d) e grupo Res-high ( $n = 10$ , dose alta de RVT = 45 mg/kg/d). O grupo controle também foi operado e tratado com solvente (sham,  $n = 10$ ). Os ratos dos quatro grupos foram administrados continuamente durante 28 dias. As lesões foram então examinadas (como o método acima). Os tecidos da lesão e sangue foram coletados antes e após o tratamento com RVT para avaliação (CHEN ET AL, 2021).

Comparado ao grupo endometriose sem tratamento com RVT, redução significativa do tamanho da lesão foi mostrada em ambos os grupos Res-med e grupos Res-high. As lesões patológicas do grupo endometriose são tipicamente caracterizadas pelo acúmulo histológico de epitélio endometrial, tubos glandulares e crescimento invasivo significativo. Coloração histoquímica mostraram que o tratamento com RVT levou a reduções significativas nos tubos glandulares espessura do epitélio endometrial em ambos os grupos Res-med e Res-high, em comparação com o grupo endometriose sem tratamento com RVT (CHEN ET AL, 2021).

Após o tratamento com RVT por 4 semanas, foi medido o colesterol sérico, HDL, LDL e triglicérides (TG) de ratos modelo. Os resultados mostraram que os níveis de colesterol, HDL e LDL no grupo Res-med e os níveis de colesterol e HDL, mas não LDL, no grupo Res-high foram significativamente diminuídos, em comparação com o grupo endometriose sem esse tratamento. Nenhuma mudança significativa no nível de TG foi observada entre esses grupos em relação aos controles. Esses dados sugeriram que o tratamento com RVT tem eficácia para corrigir os perfis lipídicos aberrantes em ratos modelo com endometriose (CHEN ET AL, 2021).

Também nesse mesmo ano, Wang et al. (2021) demonstraram que o tratamento com RVT mostrou eficácia significativa e efeito terapêutico positivo em ratas modelo com endometriose. Os autores sequenciaram o RNA dos tecidos de lesão de cada uma das ratas modelo, antes e depois do tratamento com RVT, e observaram destacada redução das lesões após o tratamento. A análise transcricional mostrou que os efeitos desse nutracêutico em ratas modelo com endometriose se manifestam por alterações nas vias de sinalização PPAR, resistência à insulina, MAPK e PI3K/Akt. Correspondentemente, alterações na ativação de PPAR $\gamma$ , polarização dos macrófagos M1/M2 e metabolismo lipídico também foram detectadas após o tratamento. Houve diferenças significativas na tolerância à glicose, polarização dos macrófagos M1/M2 e tamanhos de adipócitos entre os ratos modelo tratados e os ratos controle. Por fim, os autores concluíram que o

tratamento com RVT apresentou efeitos terapêuticos eficientes nas lesões endometrióticas, provavelmente sua importante ação anti-inflamatória, além da imunorregulação e regulação do metabolismo relacionado aos lipídios (WANG ET AL, 2021).

Por outro caminho, Kolaoudouz-Mohammadi et al. (2020) determinaram os efeitos do RVT nas células do estroma endometrial isoladas tanto do tecido eutópico como ectópico de pacientes com endometriose, e do tecido endometrial de pacientes controle saudáveis. Sendo assim, 13 células estromais endometriais eutópicas e 9 ectópicas, de pacientes endometrióticas, bem como 11 células estromais endometriais de controles não endometrióticos, foram tratadas com RVT (100 µmol/L) ou etanol. Após 6, 24 e 48 horas do início do tratamento, gene e/ou expressão proteica de MCP-1, IL-6, IL-8 e RANTES foram examinados em todas as culturas. O tratamento com RVT reduziu significativamente a expressão gênica e proteica de MCP-1, IL-6 e IL-8 nas culturas de endométrio eutópico e ectópico de pacientes com endometriose, em comparação com as culturas controle sem endometriose, sendo essa redução mais perceptível nas culturas de endométrio ectópico do que eutópico. Os resultados indicaram que o tratamento com 100 µmol/L de RVT levou a uma inibição da expressão da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), IL-6 e IL-8 nas culturas primárias de células estromais endometriais de tecidos ectópicos (KOLAHDOUNZ-MOHAMMADI ET AL, 2020).

#### 4 CONCLUSÃO

Apesar de muitos achados dessa revisão apontarem para os efeitos possivelmente seguros e benéficos da nutroterapia com o Resveratrol, ainda há a necessidade de mais pesquisas acerca do uso desse nutriente como adjuvante no tratamento da endometriose.

Na última década, foi observado que a grande maioria dos estudos que investigaram os efeitos do RVT na endometriose foram, portanto, experimentais, utilizando animais ou cultivo de células endometriais *in vitro*. Apesar de muitos resultados significativos, e de alguns promissores, é prudente que sejam reproduzidos em outros ensaios clínicos controlados e, preferencialmente randomizados, em humanos.

Entretanto, devido a existência de uma plausibilidade biológica da inclusão desse nutriente na alimentação, defende-se que dietas ricas em Resveratrol, ou mesmo a sua suplementação diária, possam trazer preliminarmente algum benefício para pacientes acometidas por endometriose, sobretudo no controle dos sintomas e/ou na progressão das lesões.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## DECLARAÇÃO

Os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

Tabela 2. Significados de determinadas siglas/abreviações

RVT	Resveratrol
Berries	Frutas vermelhas
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos 1
EGCG	Epigallocatequina-3-galato
SIRT-1	Proteína sirtuína
ESC	Células endometrióticas estromais
LA	Acetato de leuprolida
PCNA	Antígeno nuclear de proliferação celular
SOD	Superóxido dismutase
GSH-Px	Glutathione peroxidase
ESR1	Receptor de estrogênio $\alpha$
COC	Pílula anticoncepcional monofásica
MTA1	Proteína 1 associada à metástase
EMT	Transcrição epitelial-mesenquimal
ZEB2	Fator de transcrição
EuEStCs	Células estromais endometriais eutópicas
EESC	Células estromais endometriais ectópicas
CEC	Células estromais endometriais de controle
TGF- $\beta$	Fator de transformação do crescimento beta
MMP-9	Metaloproteinases de Matriz tipo 9
DMSO	Dimetilsulfóxido
PPAR	Receptores ativadores de proliferação peroxissomal
MAPK	Proteínas Quinases Ativadas por Mitógenos
PI3K/Akt	Proteína Quinase B
PPAR $\gamma$	Receptores ativadores de proliferação peroxissomal gama
M1/M2	Marcadores de macrófagos com características pró-inflamatória/ Marcadores de macrófagos com características anti-inflamatória
RANTES	Regulada na ativação Normal de célula T expressa e secretada

## REFERÊNCIAS

- ACIÉN, P.; VELASCO, I. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, v. 2013, p. 1–12, 2013.
- AGHAMOHAMMADI, A.; HOSSEINIMEHR, S. J. Antiangiogenic Agents in Natural Products for the Treatment of Gynecologic Disorders. *Nutrition and Cancer*, v. 66, n. 2, p. 206–213, 10 jan. 2014.
- AMAYA, S. C. et al. Resveratrol and Endometrium. *Reproductive Sciences*, v. 21, n. 11, p. 1362–1369, 6 mar. 2014.
- 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*, v. 11, n. 1, 15 mar. 2021.
- ASGHARI, S. et al. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 106, p. 163–174, out. 2018.
- BAYOGLU TEKIN, Y. et al. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 184, p. 1–6, jan. 2015.
- BILIBIO, J. P.; CUNHA-FILHO, J. S. L. Serum Prolactin and CA-125 Levels as Biomarkers of Peritoneal Endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, v. 81, n. 1, p. 96–96, 20 nov. 2015.
- BRUNER-TRAN, K. L. et al. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. *Biology of Reproduction*, v. 84, n. 1, p. 106–112, 1 jan. 2011.
- CARNEIRO, M. M. et al. Clinical prediction of deeply infiltrating endometriosis before surgery: is it feasible? A review of the literature. *BioMed Research International*, v. 2013, p. 564153, 2013.
- CHEN, Z. et al. Lipidomic Alterations and PPAR $\alpha$  Activation Induced by Resveratrol Lead to Reduction in Lesion Size in Endometriosis Models. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2021, p. 1–21, 11 set. 2021.
- DULL, A.-M. et al. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules*, v. 24, n. 4, p. 667, 13 fev. 2019.
- ERGENOĞLU, A. M. et al. Regression of Endometrial Implants by Resveratrol in an Experimentally Induced Endometriosis Model in Rats. *Reproductive Sciences*, v. 20, n. 10, p. 1230–1236, 27 mar. 2013.
- GIUDICE, L. C.; KAO, L. C. **Endometriosis**. *The Lancet*, v. 364, n. 9447, p. 1789–1799, nov. 2004.

HALPERN, G.; SCHOR, E.; KOPELMAN, A. Nutritional aspects related to endometriosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 6, p. 519–523, dez. 2015.

HUNG, S. W. et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. **Medicinal Research Reviews**, v. 41, n. 4, p. 2489–2564, 5 maio 2021.

JANSEN, R. P.; RUSSELL, P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 155, n. 6, p. 1154–1159, 1 dez. 1986.

JIANG, H. et al. Resveratrol downregulates PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in human U251 glioma cells. **Journal of Experimental Therapeutics & Oncology**, v. 8, n. 1, p. 25–33, 2009.

JURKIEWICZ-PRZONDZIONO, J. et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. **Ginekologia Polska**, v. 88, n. 2, p. 96–102, 28 fev. 2017.

KINGHORN, A. D. et al. Natural Inhibitors of Carcinogenesis. **Planta Medica**, v. 70, n. 8, p. 691–705, ago. 2004.

KOLAHDOUZ-MOHAMMADI, R. et al. Resveratrol treatment reduces expression of MCP-1, IL-6, IL-8 and RANTES in endometriotic stromal cells. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 25, n. 2, p. 1116–1127, 15 dez. 2020.

KOLAHDOUZ-MOHAMMADI, R.; ARABLOU, T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 91, p. 220–228, jul. 2017.

KONG, X. et al. MTA1, a Target of Resveratrol, Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition of Endometriosis via ZEB2. **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**, v. 19, p. 295–306, dez. 2020.

MAIA JR., H. et al. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. **International Journal of Women's Health**, p. 543, out. 2012.

MENDES DA SILVA, D. et al. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the Endocrine Society**, v. 1, n. 4, p. 359–369, 1 abr. 2017.

O'KEEFE, J. H.; CORDAIN, L. Cardiovascular Disease Resulting From a Diet and Lifestyle at Odds With Our Paleolithic Genome: How to Become a 21st-Century Hunter-Gatherer. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 79, n. 1, p. 101–108, jan. 2004.

OZCAN CENKSOY, P. et al. A potential novel treatment strategy: inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. **Gynecological Endocrinology**, v. 31, n. 3, p. 219–224, 6 nov. 2014.

PARAZZINI, F. et al. Diet and endometriosis risk: A literature review. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 26, n. 4, p. 323–336, abr. 2013.

RICCI, A. G. et al. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 28, n. 1, p. 178–188, 1 jan. 2013.

RUDZITIS-AUTH, J.; MENGER, M. D.; LASCHKE, M. W. Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. **Human Reproduction**, v. 28, n. 5, p. 1339–1347, 20 fev. 2013.

TAGUCHI, A. et al. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: A possible role of the sirtuin 1 pathway. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 40, n. 3, p. 770–778, 10 dez. 2013.

WANG, C. et al. Transcriptome-Based Analysis Reveals Therapeutic Effects of Resveratrol on Endometriosis in a Rat Model. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume 15, p. 4141–4155, set. 2021.

YAVUZ, S. et al. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 10, n. 2, p. 324, 2014.