



PRESCRIÇÃO BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Nutracêuticos na redução da dor pélvica e sintomas da endometriose

Combinação nutracêutica promove melhora significativa na dor associada à endometriose e reduz a necessidade de anti-inflamatórios e analgésicos para o controle da dor.

Vitaminas associadas após 8 semanas de suplementação reduz a inflamação e pode suprimir a geração de moléculas causadoras da dor através da modulação da produção de MDA e ROS.

Estudo de revisão apresenta os principais nutracêuticos com estudos na endometriose.



O problema

A endometriose é definida como a presença de mucosa do tipo endometrial fora da cavidade uterina. Das teorias patogênicas propostas (menstruação retrógrada, metaplasia celômica e remanescentes müllerianos), nenhuma explica todos os diferentes tipos de endometriose¹.

De acordo com o modelo mais convincente, a hipótese da menstruação retrógrada, fragmentos endometriais alcançando a pelve via fluxo retrógrado transtubal, implantam-se no peritônio e nos órgãos abdominais, proliferam e causam inflamação crônica com formação de aderências. O número e a quantidade de fluxos menstruais juntamente com fatores genéticos e ambientais determinam o grau de expressão fenotípica da doença¹.

A endometriose é dependente de estrogênio, manifesta-se durante os anos reprodutivos e está associada a dor e infertilidade. Dismenorreia, dispareunia profunda, disquezia e disúria são os sintomas relatados com mais frequência¹.

A endometriose desencadeia inflamatória pélvica crônica dependente de estrogênio, que pode ter várias causas, como o estresse oxidativo².



O tratamento convencional da endometriose implica ressecção cirúrgica, terapias hormonais e tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, mas sua eficácia é atualmente limitada devido a muitos efeitos colaterais. Portanto, é necessário explorar estratégias de terapias complementares e alternativas, minimizando os efeitos adversos dos tratamentos atuais³.

As plantas são fontes de compostos bioativos que demonstram efeitos promotores de saúde de amplo espectro e interagem com alvos moleculares associados à endometriose, como proliferação celular, apoptose, invasão, inflamação, estresse oxidativo e angiogênese²⁻⁴.

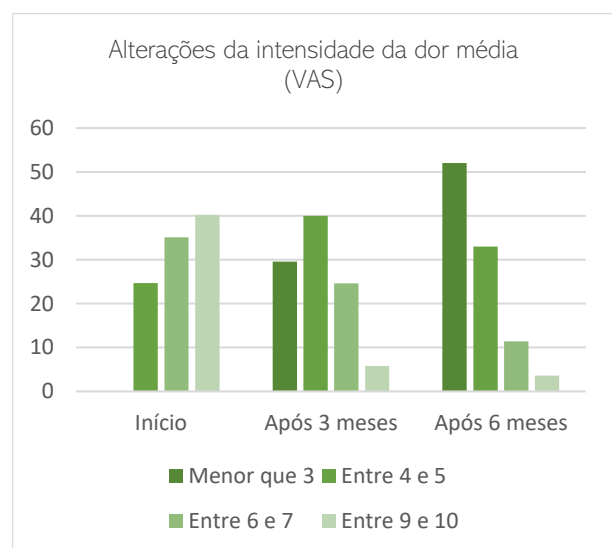
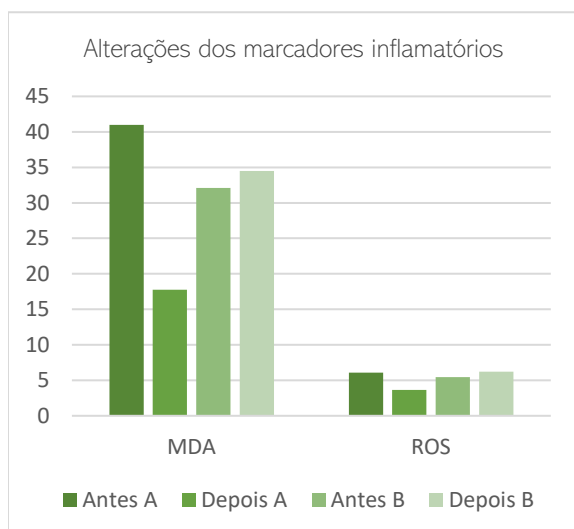
À medida que a busca pela terapia ideal para a endometriose continua, a ajuda de suplementos dietéticos está ganhando atenção. Os suplementos podem ser usados por suas características anti-inflamatórias, antioxidantes, antiproliferativas e imunomoduladoras.

Tipo de estudo Estudo clínico multicêntrico, open-label não comparativo	Questão de pesquisa (PICO) População: 384 mulheres com endometriose associada à dor pélvica Intervenção: combinação de N-acetilcisteína, ácido alfa-lipoico e bromelaína, durante 6 meses Comparador: não houve Resultados: O desfecho primário foi a porcentagem de mulheres com endometriose e EAPP que relataram melhora da dor durante o período de tratamento. As mudanças nos escores VAS desde o início até 3 meses de acompanhamento e desde o início até 6 meses de acompanhamento foram avaliadas como medidas de resultados secundários. Mudanças nas necessidades de analgésicos de resgate também foram avaliadas.
	Referência Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Sep;228:221-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.002.
Objetivos do estudo Avaliar o impacto de uma preparação antioxidante com N-acetilcisteína, ácido alfa-lipoico e bromelaína na dor pélvica associada à endometriose.	

Desfechos clínicos

No início do estudo, 92,7% dos pacientes apresentavam intensidade de dor > 4 na escala visual analógica (VAS) que foi reduzida para 87,2% ($p=0,074$) após 3 meses e reduzida em 82,7% ($p < 0,05$) ao final do estudo⁵.

No início do estudo, o escore VAS médio para dor foi de 6,68 e 86,4% precisavam de AINEs. Para controlar a dor dos pacientes que tomavam AINEs, 55,8% os tomavam a cada 8 horas por 4 a 5 dias por ciclo e 13,6% precisavam tomar um AINE diariamente⁵.



As mulheres com endometriose que desejam engravidar e são tratadas com uma preparação contendo N-acetilcisteína, ácido alfa-lipoico e bromelaína apresentam melhora significativa na dor associada à endometriose e requerem menor ingestão de analgésicos de resgate⁵.

NAC	600mg
Ácido alfa-lipoico	200mg
Bromelaína	25mg
Zinco elementar	10mg
Excipiente qsp	1un

Administrar duas doses ao dia.

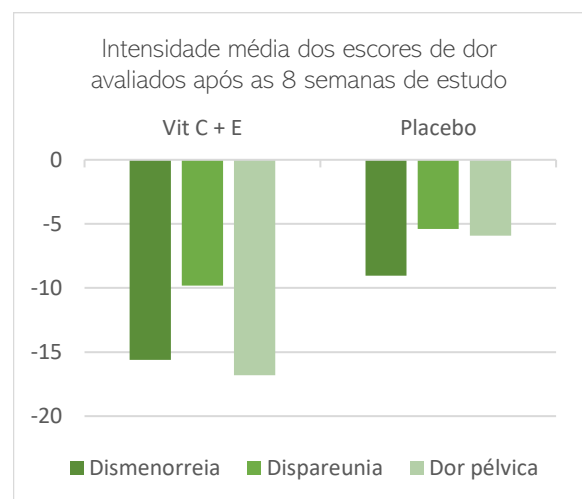
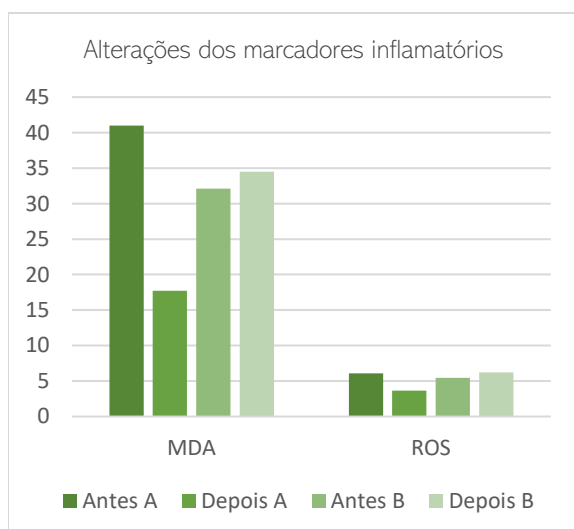
Tipo de estudo Estudo randomizado, triplo-cego, controlado por placebo	Questão de pesquisa (PICO) População: 60 mulheres em idade reprodutiva com dor pélvica associada à endometriose Intervenção: Grupo A – Vitamina C 1000mg + Vitamina E 800UI (dose diária) Comparador: Placebo Resultados: Avaliação dos escores de dor (VAS) comparados entre o início do estudo e a cada duas semanas. A severidade da dor pélvica, dismenorrea (desfechos primários) e dispareunia (desfecho secundário) foram avaliados no início e nas semanas 2,4,6 e 8 após a intervenção. Além disso os pesquisadores avaliaram os marcadores oxidativos (MDA, ROS e TAC)
	Referência Pain Res Manag. 2021 May 26;2021:5529741. doi:10.1155/2021/5529741.

Desfechos

A pontuação VAS pós-tratamento de dismenorrea reduziu de 50,53 para 17,56 ($p < 0,001$)².

Para a dispareunia, a pontuação VAS reduziu de 26,66 para 15,43 ($p < 0,001$)².

As mulheres suplementadas apresentaram redução significativa dos marcadores inflamatórios ROS e MDA, entretanto não foi observado aumento da capacidade antioxidante².



Foi observada redução da dor pela escala VAS após 8 semanas de tratamento com vitamina C e vitamina E, quando comparado ao placebo. Isso sugere que a redução da inflamação pode ter suprimido a formação das moléculas geradoras da dor².

Vitamina C	1000mg
Vitamina E	800UI
Excipiente qsp	1un

Dose diária.

O papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da endometriose já é bem demonstrado em estudos. Acredita-se que as vitaminas C e E possam ter efeitos interativos para reduzir o dano celular induzido pelas ROS, neutralizando o dano oxidativo e varrendo os radicais livres, sugerindo sua utilização com segurança em pacientes com endometriose².

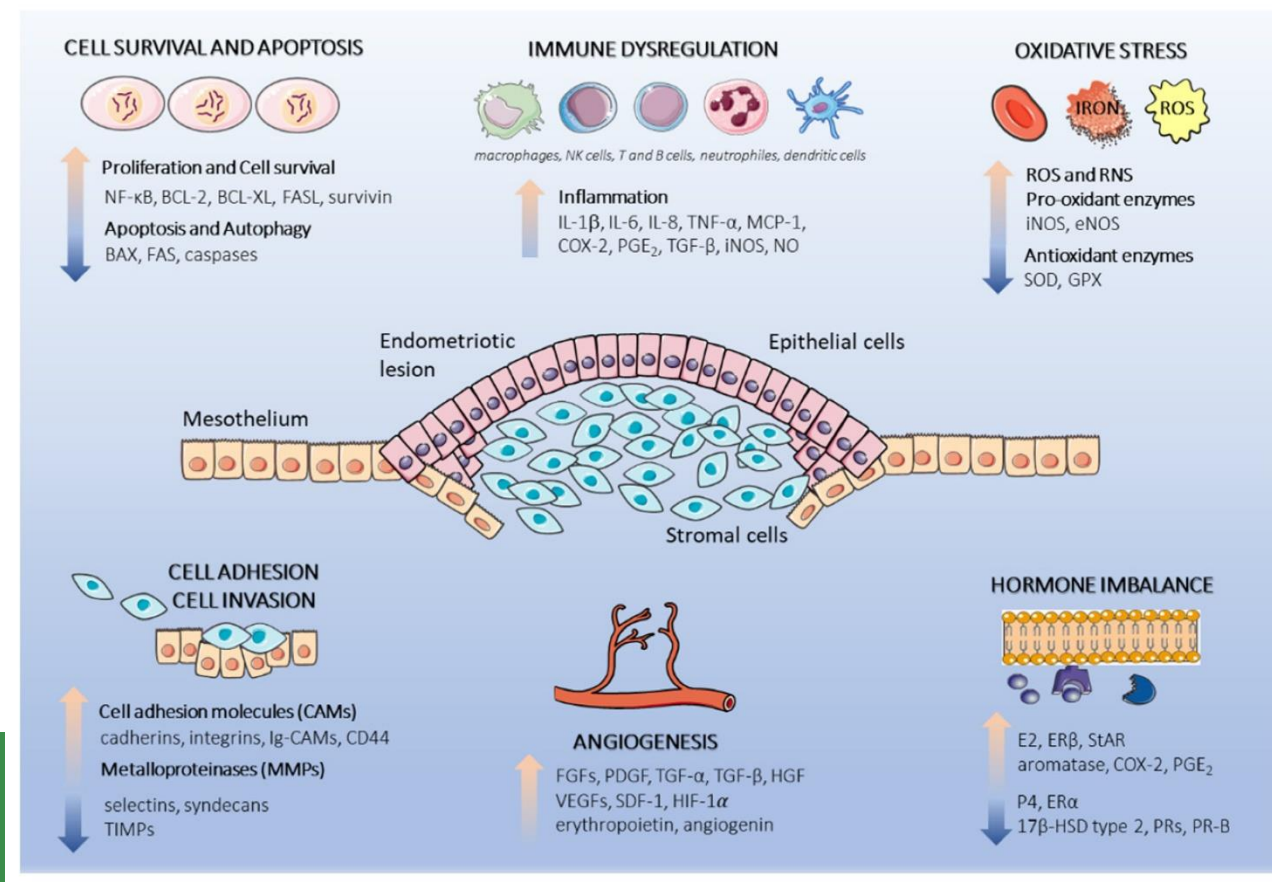


Considerações

Em estudo de revisão da literatura, avaliaram e sintetizaram os efeitos da vitamina D, zinco, magnésio, ômega 3, própolis, quercetina, curcumina, N-acetilcisteína, probióticos, resveratrol, ácido alfa lipóico, vitamina C, vitamina E, selênio e epigallocatequina-3- galato. Com base nos resultados de estudos *in vitro*, em animais e em humanos, pode ser seguro dizer que os suplementos dietéticos podem ser usados como tratamento complementar para a endometriose⁶.

Suplemento	In vitro	Animais	Humanos
Vitamina D	+	+	+
Zinco	-	-	+
Magnésio	+	+	-
Ômega 3	+	+	+
Própolis	+	-	-
Curcumina	+	+	+
Quercetina	+	+	-
N-acetilcisteína	+	+	+
Probióticos	-	-	+
Resveratrol	+	+	+
Ácido alfa-lipoico	-	+	+
Vitamina C	+	+	+
Vitamina E	+	+	+
Selênio	+	+	+
Epigallocatequina 3-galato	+	+	-

Caso desejar receber o artigo na íntegra, entre em contato com nossa equipe.



Representação esquemática dos processos fisiológicos desregulados na lesão endometriótica. As lesões endometrióticas consistem em células endometriais epiteliais e estromais originárias da menstruação retrógrada³.

As células endometriais subsequentemente se ligam ao mesotélio peritoneal subjacente, proliferam e iniciam a formação do microambiente pró-endometriótico³.

A proliferação celular e a resistência à apoptose, adesão celular, inflamação, estresse oxidativo e sinalização hormonal são aumentadas pelas interações de múltiplas células e secreção de citocinas, quimiocinas e hormônios, que facilitam a progressão da lesão endometriótica³.

Abreviaturas utilizadas nos gráficos: 17β-HSD tipo 2, 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; BAX, proteína X associada a BCL-2; BCL-XL, linfoma de células B extra grande; BCL-2, linfoma de células B 2; COX-2, ciclooxigenase-2; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial; ERα, receptor de estrogênio alfa; ERβ, receptor de estrogênio beta; E2, estradiol; FAS, membro 6 da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral; membro da superfamília do ligante do fator de necrose tumoral FASL; FGFs, fatores de crescimento de fibroblastos; GPX, glutatona peroxidase; HGF, fator de crescimento de hepatócitos; HIF-1α, fator 1-alfa induzível por hipóxia; IL-1β, interleucina 1β; IL-6, interleucina 6; IL-8, interleucina 8; iNOS, sintase de óxido nítrico induzível; MCP-1, proteína quimioatraente de monócitos 1; NF-κB, fator nuclear kappa B; NO, óxido nítrico; PGE 2, prostaglandina E 2; PR-B, isoforma B do receptor de progesterona; P4, progesterona; ROS, espécies reativas de oxigênio; RNS, espécies reativas de nitrogênio; SDF-1, fator 1 derivado de células estromais; StAR, proteína reguladora aguda esteroideogênica; SOD, superóxido dismutase; TGF-α, fator transformador de crescimento alfa; TGF-β, fator transformador de crescimento beta; TIMP-1, inibidor tecidual da metaloproteinase-1; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular. doenças cardiovasculares.



Literatura consultada

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-275. doi:10.1038/NRENDO.2013.255
2. Amini L, Chekini R, Nateghi MR, et al. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/5529741
3. Gołąbek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021;13(4). doi:10.3390/NU13041347
4. Dull AM, Moga MA, Dimienescu OG, Sechel G, Burtea V, Anastasiu CV. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules.* 2019;24(4). doi:10.3390/MOLECULES24040667
5. Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:221-224. doi:10.1016/J.EJOGRB.2018.07.002
6. Bahat PY, Ayhan I, Ozdemir EU, Inceboz Ü, Oral E. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed.* 2022;93(1). doi:10.23750/ABM.V93I1.11237