

## O potencial efeito do resveratrol no tratamento da endometriose

The potential effect of resveratrol in the treatment of endometriosis

El efecto potencial del resveratrol en el tratamiento de la endometriosis

Recebido: 01/06/2022 | Revisado: 13/06/2022 | Aceito: 16/06/2022 | Publicado: 28/06/2022

**Silvia Neide da Silva Uchoa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2376-5327>  
Centro Universitário de Brasília, Brasil  
E-mail: [Silvia.Neidedf@gmail.com](mailto:Silvia.Neidedf@gmail.com)

**Larissa Lima Figueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7596-6318>  
Centro Universitário de Brasília, Brasil  
E-mail: [larissa\\_lima.f@hotmail.com](mailto:larissa_lima.f@hotmail.com)

**Daniela de Araújo Medeiros Dias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0272-2608>  
Centro Universitário de Brasília, Brasil  
E-mail: [daniela.dias@ceub.edu.br](mailto:daniela.dias@ceub.edu.br)

### Resumo

A endometriose é uma desordem ginecológica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina relacionado com predisposição genética, dependência de estrogênio, resistência à progesterona e inflamação. A teoria da menstruação retrógrada, formulada por Sampson, é a etiologia cientificamente mais aceitável devido mecanismos semelhantes que ocorreram em mulheres saudáveis. Entretanto, diversas outras teorias foram levantadas com diferentes focos fisiopatológicos. A patogênese da doença contribui para um desequilíbrio imunológico, culminando no aumento da expressão de mediadores inflamatórios, angiogênicos e alterações em diversas vias metabólicas. O resveratrol é um polifenol que tem sido amplamente estudado pelos seus benefícios no controle de mediadores inflamatórios. Nesta revisão, nós resumimos os achados mais recentes que interligam os efeitos do resveratrol e possíveis melhorias na sintomatologia da doença alvo. Estudos experimentais e *in vitro* mostraram resultados benéficos quando avaliados em modelos endometrióticos. No entanto, os mesmos resultados não foram obtidos em humanos, especialmente quando avaliaram os limiares de dor antes e depois da suplementação do resveratrol. Em conclusão, os resultados para a prática clínica ainda são inconclusivos.

**Palavras-chave:** Endometriose; Resveratrol; Polifenóis; Endométrio; Compostos fenólicos; Doenças ginecológicas.

### Abstract

Endometriosis is a gynecological disorder characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity related to genetic predisposition, estrogen dependence, progesterone resistance, and inflammation. The retrograde menstruation theory, formulated by Sampson, is the most scientifically acceptable etiology due to similar mechanisms occurring in healthy women. However, several other theories have been raised with different pathophysiological focuses. The pathogenesis of the disease contributes to an immune imbalance, culminating in increased expression of inflammatory and angiogenic mediators and changes in several metabolic pathways. Resveratrol is a polyphenol that has been widely studied for its benefits in controlling inflammatory mediators. In this review, we summarized the most recent findings linking the effects of resveratrol and possible improvements in disease symptomatology. Experimental and *in vitro* studies have shown beneficial results when evaluated in endometriotic models. However, the same results were not obtained in humans, especially when assessing pain thresholds before and after resveratrol supplementation. In conclusion, the results for clinical practice are still inconclusive.

**Keywords:** Endometriosis; Resveratrol; Polyphenols; Endometrium; Phenolic compounds; Gynecological diseases.

### Resumen

La endometriosis es un trastorno ginecológico caracterizado por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina relacionado con la predisposición genética, la dependencia de los estrógenos, la resistencia a la progesterona y la inflamación. La teoría de la menstruación retrógrada, formulada por Sampson, es la etiología científicamente más aceptable debido a los mecanismos similares que se producen en las mujeres sanas. Sin embargo, se han planteado otras teorías con diferentes focos fisiopatológicos. La patogénesis de la enfermedad contribuye a un desequilibrio inmunológico, que culmina en un aumento de la expresión de mediadores inflamatorios y angiogénicos y en cambios en varias vías metabólicas. El resveratrol es un polifenol que ha sido ampliamente estudiado por sus beneficios en el control de los mediadores inflamatorios. En esta revisión, resumimos los hallazgos más recientes que relacionan los efectos del resveratrol y las posibles mejoras en la sintomatología de la enfermedad objetivo. Los estudios

experimentales e in vitro han demostrado resultados beneficiosos cuando se evalúan en modelos endometriósicos. Sin embargo, no se obtuvieron los mismos resultados en humanos, especialmente al evaluar los umbrales de dolor antes y después de la suplementación con resveratrol. En conclusión, los resultados para la práctica clínica aún no son concluyentes.

**Palabras clave:** Endometriosis; Resveratrol; Polifenoles; Endometrio; Compuestos fenólicos; Enfermedades ginecológicas.

## 1. Introdução

A endometriose é uma das principais causas de dor pélvica em mulheres durante a idade reprodutiva. Em média 1 em cada 10 mulheres e aproximadamente 200 milhões de mulheres em todo o mundo podem sofrer de endometriose, uma doença caracterizada por um processo inflamatório crônico dependente de estrogênio advindo da presença do tecido endometrial fora da cavidade uterina e etiologicamente multifatorial, podendo estar relacionada com outros distúrbios inflamatórios (Bulun et al., 2019).

A fisiopatologia da endometriose ainda não está bem esclarecida, no entanto, algumas teorias buscam explicar o motivo da presença do tecido endometrial fora da cavidade uterina. A teoria mais aceita é da menstruação retrógrada estabelecida por Sampson e colegas, que refere-se ao refluxo dos resíduos menstruais com células endometriais por meio das trompas de falópio para a cavidade peritoneal (Bulun et al., 2019). A implementação de células troncos endometriais é uma extensão de tal teoria, uma vez que, supõe-se que células semelhantes às células tronco são eliminadas no peritônio pela menstruação retrógrada (Vercellini et al., 2014).

Associado aos distúrbios no mecanismo hormonal e inflamatório, as lesões endometriais promovem a proliferação e vascularização das fibras nervosas pelos mediadores inflamatórios. Sendo assim, há uma sensibilização direta e ativação dos nociceptores que atuam no sistema nervoso central favorecendo o processamento da dor crônica (Aredo et al., 2017).

A funcionalidade e integridade do sistema imunológico compreende uma complexa rede de vias interligadas aos fatores internos e externos do corpo humano, bem como o potencial efeito modulador dos nutrientes (Gombart, et al., 2020). Saeed e colaboradores (2016), afirmaram a importância do consumo adequado e/ou quando necessário a suplementação de diversos micronutrientes (vitamina A, C, E, D, B6, B9, B12, ferro, zinco, selênio e cobre), dado que, apresentam propriedades antioxidantes e regulatórias sob as células imunológicas, vias metabólicas e síntese de ácidos nucleicos e proteínas.

O tratamento para endometriose objetiva o controle da dor para melhorar a qualidade de vida, principalmente mediante a administração de antagonistas orais de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), inibidores da aromatase e dos marcadores inflamatórios. No entanto, a mudança do estilo de vida e a nutrição são fundamentais para resultados duradouros. O padrão dietético ocidental é caracterizado por um alto consumo de alimentos processados e, em contrapartida, uma baixa ingestão de fibras. Em consequência, desenvolve-se um quadro inflamatório de baixo grau e o comprometimento das vias metabólicas (Marginã et al., 2020).

Diante da importância do controle dos agentes imunológicos, tem-se uma robusta literatura avaliando o efeito de alguns componentes dietéticos, sendo o resveratrol um dos mais conhecidos e estudados. Com o potencial imunoprotetor, é esclarecido que o resveratrol pode atuar na inibição da produção de componentes inflamatórios a partir da ativação da sirtuina 1 (SIRT1) e outras vias de antiinflamatórias, inibição da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e da ciclooxigenase (COX), consequentemente, reduzindo o estresse oxidativo e os níveis de radicais livres (Malaguarnera, 2019).

Além disso, uma dieta rica em nutrientes e compostos anti inflamatórios pode melhorar o estado de inflamação e o estresse oxidativo em pacientes com dores crônicas (Rondanelli et al., 2018), em essencial, com fontes de resveratrol devido à melhora do perfil inflamatório (Koushki et al., 2020) da saúde reprodutiva (Novakovic et al., 2022). Entretanto, não há consenso sobre como utilizar o resveratrol no manejo da endometriose.

Dessa forma, este estudo teve por objetivo averiguar a eficácia do resveratrol no tratamento de mulheres com endometriose, principalmente em relação à melhora sintomatológica.

## 2. Metodologia

### 2.1 Desenho do estudo

O presente trabalho realizou uma revisão integrativa da literatura sobre eficácia do resveratrol no tratamento de mulheres com endometriose, principalmente em relação à diminuição dos sinais e sintomas predominantes na base de dados PubMed. Foram selecionados estudos internacionais publicados no período de 2012 a 2022, somente em inglês. Foram utilizados também os operadores booleanos “AND” e “OR” para fazer a soma e o cruzamento dos termos relativos à endometriose e resveratrol.

### 2.2 Análise de dados

Foi consultado somente referências sobre o tema, contextualizando o papel do resveratrol no tratamento da endometriose. A análise dos resultados encontrados ocorreu mediante a leitura do título e do resumo inicialmente e, conseqüentemente, a leitura do artigo por inteiro a fim de verificar a potencial relevância do estudo.

Os critérios de exclusão foram os artigos e periódicos científicos que não se adequam ao período e as línguas pré-definidas, que utilizam um produto comercial como embasamento, trabalhos com metodologia pouco clara, estudos duplicados e que não atendem ao tema proposto para o presente estudo.

Foram incluídos artigos que fizeram relação entre endometriose e resveratrol, levando em consideração a eficácia e melhora dos sinais e sintomas da doença. Para tanto, em resumo, foi adotada a seguinte estratégia de busca na literatura:

1. Foram buscados nas bases de dados artigos que contemplassem o descritor “Endometriosis”
2. Foi adicionado o filtro acesso livre
3. Realizou-se a busca com a combinação ““Endometriosis AND Resveratrol””.
4. Foram acrescidos os descritores “Endometriosis AND Resveratrol”
5. Foi feita a exclusão a partir da leitura de títulos e resumos, removendo-se os estudos que não relacionam ao tema proposto.
6. Os estudos selecionados, por outro lado, seguiram para a etapa de leitura crítica e minuciosa e posterior interpretação dos dados.

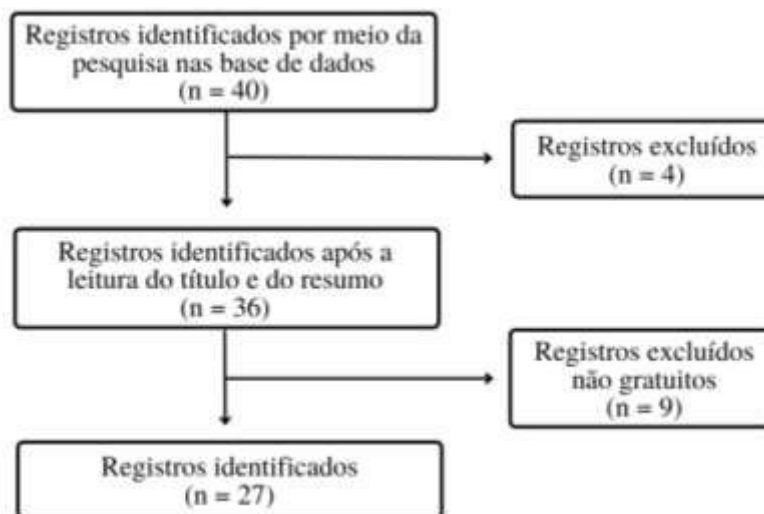
Por fim, foi feita a síntese dos resultados obtidos por todos os trabalhos avaliados.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Resultados

Mediante os critérios de inclusão e exclusão, foram identificados 40 artigos publicados na base de dados. Após a triagem dos títulos e resumos, houve a exclusão de 4 artigos que não se alinhavam ao tema de pesquisa e 9 que não estavam disponíveis gratuitamente. Por fim, de acordo com os critérios de inclusão, 27 artigos foram revisados e analisados para a verificação da questão levantada, como mostra a Figura 1.

**Figura 1** - Organograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

Os principais resultados dos artigos analisados foram apresentados nos Quadros 1 e 2.

**Quadro 1** - Síntese das principais características e resultados das revisões analisadas (n =11).

AUTOR/ANO	OBJETIVO	RESULTADO
Bahat et al., 2022.	Avaliar a eficácia do uso de suplementos para o tratamento da endometriose, compilando os suplementos mais utilizados e estudados.	Os efeitos positivos dos suplementos alimentares foram demonstrados na endometriose.
Bartiromo et al., 2021.	Avaliar os achados da relação dos fitoestrogênios na endometriose	Resveratrol foi capaz de diminuir as células endometriais eutópicas e ectópicas, as vias de sinalização IGF-1/ERK e HGF/MAPK de maneira dose-dependente.
Cai et al., 2021.	Analisar os dados disponíveis sobre os efeitos e mecanismos dos fitoestrogênios na endometriose	Resveratrol é capaz de regular a expressão dos principais genes relacionados à endometriose e modificar os processos patológicos.
Chen et al., 2019.	Avaliar a eficácia e segurança pré-clínica e clínica do tratamento não hormonal para endometriose.	A maioria dos quais mostrou resultados promissores, mas apenas foram testados em modelos animais ou estudos piloto.
Dull et al., 2019.	Avaliar o efeito do resveratrol na endometriose.	Resveratrol apresentou eficiência isoladamente ou associado a outros agentes terapêuticos nos agentes inflamatórios e nas lesões endometrióticas.
Halpern, Schor & Kopelman, 2015.	Analisar as evidências sobre aspectos nutricionais relacionados com a etiopatogenia e a progressão da endometriose.	Os alimentos e os nutrientes influenciam tanto a patogênese quanto a progressão da doença, levando à possibilidade de tratamentos alternativos
Hung et al, 2021.	Resumir estudos com foco em novos produtos farmacêuticos em potencial.	Novos fármacos não hormonais seguros e com poucos efeitos colaterais são urgentemente necessários.
Meresman, Gotte & Laschke, 2021.	Visão abrangente de agentes derivados de plantas e estratégias no tratamento natural da endometriose	Estudos pré-clínicos in vitro demonstraram um efeito inibitório no crescimento e na proliferação celular, associado ao efeito da survivina, IGF-1 e HGF. Em modelos in vivo confirmam o papel anti-invasivo e pró-apoptótico.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	RESULTADO
Kolahdouz-Mohammadi & Arablou, 2017.	Interpretar os estudos <i>in vitro</i> e em animais sobre a relação do resveratrol e da endometriose.	Em modelos animais e <i>in vitro</i> , o resveratrol reduziu a invasividade ESCs e suprimiu suas respostas inflamatórias.
Novakovic et al., 2022.	Avaliar os efeitos do resveratrol na saúde reprodutiva.	O tratamento com o resveratrol durante a fase inicial pode inibir a transformação decídua do endométrio, mas existem limitações quanto à comprovação.
Ochiai & Kuroda, 2019.	Discutir os potenciais efeitos terapêuticos do resveratrol na gravidez e suas vantagens e desvantagens durante o tratamento da infertilidade.	O resveratrol tem efeitos terapêuticos potenciais para melhorar a função ovariana; no entanto, também possui ações anti-decíduogênicas no endométrio uterino.

Fonte: Autores.

**Quadro 2** - Síntese das principais características e resultados dos artigos analisados (n =16).

AUTOR/ANO	ESTUDO/AMOSTRA	OBJETIVO	RESULTADO
Amaya et al., 2014.	Ensaio clínico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> n = 20 ratas	O efeito do resveratrol sob as proteínas ESR1, Ki67, AhR e seus genes-alvo a jusante CYP1A1 e CYP1B1.	O resveratrol atuou como agonista e antagonista do estrogênio em baixas e altas concentrações.
Arablou et al., 2021.	Ensaio clínico <i>in vitro</i> n = 8 tecidos ectópicos, 13 eutópicos e 11 controle	Investigar o efeito do resveratrol na expressão gênica e proteica de VEGF, TGF-beta e MMP-9 em mulheres com endometriose.	O resveratrol pode melhorar a progressão da endometriose através da redução da expressão de VEGF, TGF-β e MMP-9.
Bahrami et al., 2021.	Estudo experimental n = 32 ratas	Investigar os efeitos terapêuticos da atorvastatina e do resveratrol sob o GLUT-1 e GLUT-3, MCT1 e MCT4.	Resveratrol mais atorvastatina diminuiu a neovascularização a expressão dos GLUTs e MCTs.
Chen et al., 2021	Estudo experimental e clínico n= 30 ratos	Avaliar a potencial aplicação de fatores lipídicos como alvo do resveratrol em pacientes com endometriose	Redução do tamanho da lesão, dos tubos glandulares e a espessura do epitélio endometrial e diminuição dos níveis lipídicos
Ergenoğlu et al., 2013.	Estudo experimental n = 12 ratas	Avaliar efeito do resveratrol nos níveis de VEGF, TNF-α e MCP-1 nos focos endometrióticos.	Houve uma redução no volume dos implantes endometrióticos, do VEGF e da MCP-1.
Kolahdouz-Mohammadi et al., 2020.	Ensaio clínico <i>in vitro</i> n = 40 com endometriose e 15 controles.	Examinar os efeitos do resveratrol na expressão gênica de Bcl-2, Bax e razão Bcl-2/Bax em células estromais endometriais.	O tratamento com resveratrol aumentou significativamente a razão de expressão do gene Bcl-2/Bax em EuESCs e CESCes.
Kolahdouz-Mohammadi et al., 2021.	Ensaio clínico <i>in vitro</i> n = 40 com endometriose e 15 controles.	Verificar o efeito do tratamento com resveratrol na expressão dos genes MCP-1, IL-6, IL-8 e na produção e expressão das proteínas RANTES.	O tratamento com resveratrol reduziu significativamente a expressão de MCP-1, IL-6, IL-8 e RANTES em EESCes.
Kong et al., 2020.	Estudo clínico <i>in vitro</i> n = 55 tecidos endometriais	Avaliar se o resveratrol tem efeitos terapêuticos na endometriose por meio da interação com o MTA1.	Redução na expressão da MTA1, da ZEB2, da vimentina, menor volume de tecido ectópico, foi diminuída e aumento da expressão da E-caderina.

AUTOR/ANO	ESTUDO/AMOSTRA	OBJETIVO	RESULTADO
Ricci et al., 2013.	Estudo experimental <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . n = 56 camundongos BALB/c.	Avaliar os efeitos da EGCG e do resveratrol no crescimento e em um modelo de camundongo e em culturas primárias de CEEs.	O resveratrol apenas diminuiu seu volume em 25 mg/kg/dia e causou uma diminuição na proliferação de células epiteliais.
Rogers-Broadway et al., 2019.	Ensaio clínico <i>in vitro</i> n = 24 tecidos endometrióticos, 34 controle e 3 amostra de sangue.	Avaliou a interação do resveratrol e a expressão dos principais componentes de mTOR na endometriose.	Nenhum dos tratamentos resultou na translocação de mTOR do citoplasma para o núcleo.
Rudzitis-Auth et al., 2013.	Estudo experimental e clínico <i>in vitro</i> n= 20 ratas	Avaliar o efeito do resveratrol na vascularização e no crescimento de lesões endometrióticas	O tratamento com resveratrol suprimiu o desenvolvimento de lesões endometrióticas, reduziu células estromais positivas para PCNA e inibiu a angiogênese em lesões endometrióticas.
Silva et al., 2017.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo. n = 39 mulheres com endometriose	Verificar se o uso de pílula anticoncepcional monofásica associado com resveratrol na redução das dores em pacientes.	O resveratrol contribuiu na redução dos escores de dor, no entanto, não é superior ao placebo no tratamento da dor na endometriose.
Taguchi et al., 2014.	Ensaio clínico <i>in vitro</i> n = não informado.	Investigar a expressão de SIRT1 endógena em endometriomas na presença do resveratrol.	O resveratrol suprimiu a liberação de IL-8 induzida por TNF- $\alpha$ do ESC de maneira dose dependente.
Villanueva et al., 2013.	Ensaio clínico <i>in vitro</i> n = tecidos endometrióticos de 8 mulheres com endometriose.	Avaliar os mecanismos de ação do resveratrol na via do mevalonato e principalmente na expressão e atividade do HMGCR.	O resveratrol inibe as principais etapas da via do mevalonato, reduzindo a expressão e a atividade do HMGCR.
Wang et al., 2021.	Estudo experimental n = 30 ratas	Investigou os efeitos do resveratrol nas alterações transcricionais antes e após o tratamento.	Redução do tamanho dos adipócitos, da razão macrófagos M1/M2, do INF- $\gamma$ , da IL-6 e do TNF $\alpha$ e aumento da IL-10 e PPAR $\gamma$ por dose dependente do resveratrol.
Yavuz et al., 2014.	Estudo experimental n = 24 ratas	Investigar os efeitos do resveratrol administrado em diferentes doses em ratos com lesões endometriósicas.	Resveratrol diminuiu o volume dos implantes pós-tratamento, o tecido glandular e estromal e aumento da atividade de SOD e GSH-Px Resultados em doses mais altas.

SIGLAS: AhR: Receptor de hidrocarboneto aril; CEEs: Células epiteliais endometriais humanas; CEECs: Células estromais endometriais de controles não endometrióticas; ESC: Células estromais endometrióticas; EESCs: Células estromais endometriais ectópicas; EET: Tecido endometrial ectópico; ERK: Proteínas quinases reguladas por estímulos extracelulares; ESCs: Células estromais endometrióticas; ESRI: Receptor de estrogênio 1; EuESCs: Células estromais endometriais eutópicas; GLUT-1 e 3: Transportadores de glicose 1 e 3; GSH-Px: Glutathiona peroxidase; HDL: Lipoproteína de alta densidade; HGF: Fator de Crescimento do Hepatócito; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina; HMGCR: 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-CoA Redutase; IL-6: Interleucina-6; IL-8: Interleucina-8; IL-10: Interleucina-10; Ki67: Marcador proliferativo; INF- $\gamma$ : Interferon-gama; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; M1/M2: macrófagos tipo 1/macrófagos tipo 2; MAPK: Proteína quinase ativada por mitógeno; MCP-1: Proteína quimioatrativa de monócitos-1; MCT1 e MCT4: Triglicerídeos de cadeia média 1 e 4; MMP-2 e 9: Matrix Metalloproteinase 2 e 9; MTA1: Proteína associada à metástase-1; mTOR: Alvo da rapamicina em mamíferos; PCNA: Antígeno nuclear de célula proliferativa; PPAR $\alpha$ : Receptores ativados por proliferador de peroxissoma alfa; PPAR $\gamma$ : Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama; RANTES: Regulados após ativação. células T normais expressas e secretadas; SIRT1: Sirtuina-1; SOD: Superóxido dismutase; TGF-beta: Fator de transformação do crescimento beta; TNF $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa; mRNA: RNA mensageiro; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: Autores.

### 3.2 Fisiopatologia da endometriose

A endometriose é uma doença ginecológica que afeta mais de 10% das mulheres, sendo classicamente definida pela presença de células endometriais localizadas em tecidos ectópicos (Koninckx et al., 2021), ocasionando o surgimento de lesões peritonais, implantes superficiais ou cistos no ovário e/ou a doença infiltrativa profunda (Parasar, et al., 2017).

A etiologia da doença ainda não é bem estabelecida e formulada, entretanto, têm sido sugeridos diversos modelos histológicos para explicar o surgimento da patologia. O modelo de Sampson é a teoria mais comum da endometriose devido a existência da menstruação retrógrada ou refluxo menstrual (Mikhaleva et al., 2021). Em outras palavras, tem-se a infiltração das células endometriais por meio das trompas de falópio para a cavidade peritoneal (Bulun et al., 2019).

No entanto, esse processo fisiológico é comum em mulheres saudáveis, o que levanta críticas ao modelo apresentado, dado que, somente um pequeno percentual das mulheres desenvolve a enfermidade (Mikhaleva et al., 2021). É relatado que a teoria da menstruação retrógrada é eficiente ao explicar a endometriose superficial, mas não na forma profunda (Wang, et al., 2020).

Wang e colaboradores (2020) ainda destacam duas outras grandes teorias que podem apresentar uma explanação mais completa sobre algumas lacunas na origem da endometriose. A teoria do recrutamento das células-tronco endometriais e das células-tronco derivadas da medula óssea, todavia, são mecanismos sem evidências significativas.

A presença do tecido endometrial fora da cavidade uterina pode ser classificada de acordo com a localização, em genital interna, genital externa e extragenital. Além disso, o tecido pode ser caracterizado histologicamente em mucosa, peritoneal e glandular. Porém, a classificação mais utilizada é a da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva que determina fases da doença, sendo o estágio I e II leves e III e IV avançados (Smolarz, et al., 2021).

Parasar e contribuintes (2017), apontam a idade precoce da menarca, o ciclo menstrual curto, altura maior, o uso de álcool e a ingestão de cafeína como fatores positivos para o desenvolvimento da endometriose. Diante disso, fisiopatologicamente alterações específicas e bem respaldadas demonstram as características da patologia, sendo elas predisposição genética, dependência de estrogênio, resistência à progesterona e a inflamação (Burney & Giudice, 2012).

Para a proliferação e implementação do tecido endometrial, é necessário a sobrevivência às defesas do corpo, decorrentes de anormalidades genéticas herdadas ou obtidas sob o sistema imunológico (Ahn et al., 2015). A dependência de estradiol na proliferação dos depósitos endometrióticos é garantida pela ação hormonal e por algumas alterações locais como, por exemplo, o aumento da expressão da aromatase, da StAR (proteína reguladora aguda esteroidogênica) e do receptor de estrogênio  $\beta$  e a diminuição da expressão da enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (17 $\beta$ -HSD) (Zondervan, et al., 2020).

Diante do exposto, o 17 $\beta$ -estradiol (E2) apresenta o papel principal na formação das lesões endometrióticas e, ainda, na ativação do processo inflamatório e dos estímulos de dor (Chantalat et al., 2020). Imunologicamente, tem-se a inibição da apoptose induzida pelo fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a ação prejudicada das células natural-killer e o aumento dos níveis de interleucina-1 $\beta$ , citocinas, quimiocinas e prostaglandinas (Zondervan, et al., 2020).

A superexpressão do fator nuclear kB (NFkB) é outro protagonista que corrobora para a proliferação de COX-2 e PGE2 por intermédio dos elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, lipopolissacarídeos e pelo estresse oxidativo, que facilita o crescimento e a adesão das células endometriais na cavidade peritoneal (Kaponis et al., 2012).

A angiogênese é um fator bastante predominante na fisiopatologia da doença ao participar da reprodução, desenvolvimento e reparação das feridas. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é superexpresso no tecido endometriótico decorrente, até mesmo, da intensa atividade estrogênica (Ahn et al., 2015). Diversos estudos apontam um aumento das metaloproteinases (MMPs) em pacientes com endometriose ao induzir a degradação da matriz extracelular (Lagana et al., 2019).

A progesterona atua na inibição do estrogênio, no entanto, na endometriose ocorre a resistência à progesterona,

associada a modificações nas isoformas PR-A e PR-B (Ahn et al., 2015). Visto que, é observado uma perda ou alterações no mecanismo da progesterona e em suas isoformas nas lesões endometrióticas (Marquardt et al., 2019).

Posto isso, todos os processos inflamatórios e falhas metabólicas contribuem para o desenvolvimento da crônica ao ser observada a hiperexcitabilidade do sistema nervoso central (Coxon, et al., 2018). Compreendido o impacto que a endometriose pode trazer para o convívio social em mulheres com o diagnóstico, ressalta-se a importância de medidas de controle de modo a garantir qualidade de vida ao público afetado.

### **3.3 Impacto da endometriose e aspectos nutricionais**

As alterações fisiológicas decorrentes da doença ocasiona a prevalência constante da dor pélvica crônica, fadiga, dismenorreia congestiva, sangramento menstrual intenso e dispareunia profunda os mais relatados (Culley et al., 2013). Diante disso, o principal tratamento da endometriose consiste em diminuir a inflamação exacerbada para, conseqüentemente, aliviar os sinais e sintomas pelo uso de medicamentos e técnicas cirúrgicas (Parasar, et al., 2017).

O impacto ao longo da vida abrange diversas outras áreas da mulher diagnosticada ou não com endometriose. Diversas revisões sobre a temática abordam o comprometimento social, psicológico e físico do público de estudo e, assim, diminuindo a qualidade de vida das mesmas (Missmer et al., 2021). Um estudo de coorte avaliou a incidência de depressão em 246 mulheres entre 18 a 45 anos e concluiu que 15,1% das mulheres apresentavam depressão, na qual associaram a presença da dor pélvica crônica (Warzecha et al., 2020).

No entanto, a influência social tem forte contribuição no estado emocional. Estes e colaboradores (2020), observaram que no ambiente de trabalho a endometriose contribui para um menor desenvolvimento das pacientes no mercado de trabalho. Dado que, apresentam menor salário anual, baixo crescimento salarial e maior risco de perder o emprego em decorrência da relação intensa da jornada, da força de trabalho e do índice intenso de dor e alterações psicológicas (Estes et al., 2020).

Cabe destacar ainda que a infertilidade é uma das conseqüências comuns da doença. Um estudo observou que 90% da amostra tiveram dificuldades em engravidar, o que resulta em depressão, preocupação e impotência entre as mulheres (Culley et al., 2013). Entretanto, é válido ressaltar que pacientes com endometriose não são inférteis, mas apresentam complicações no processo devido, principalmente, a inflamação crônica, distorção tuboperitoneal, alterações hormonais e diminuição da reserva ovariana (Haydardedeoglu & Zeyneloglu, 2015).

Compreendendo as adversidades da endometriose e as conseqüências metabólicas, entende-se que o manejo clínico vai além do tratamento medicamentoso. A prática de exercício físico contribui para a redução dos escores de dor diários e, ainda, melhora o bem-estar e a autoimagem (Tennfjord, et al., 2021).

A dieta é um grande fator de risco para o desenvolvimento da doença, uma vez que, apresenta forte atuação nos mecanismos envolvidos na patogênese (Karlsson, et al., 2020). A relação da alimentação com melhora dos parâmetros da endometriose advém da presença dos ácidos graxos ômega-6, que induz a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, do ômega-3 e dos compostos funcionais no controle/redução da inflamação (Jurkiewicz-Przondziona et al., 2017).

O padrão dietético ocidental é caracterizado pelo consumo de carnes processadas, alimentos açucarados, grãos refinados e baixa ingestão de frutas e vegetais, na qual corrobora para o aumento dos marcadores inflamatórios e diminuição dos agentes antioxidantes, ao passo que, promove a incessante dor crônica e alterações do estado nutricional (Dragan et al., 2020).

Diante disso, compreende-se que o consumo excessivo de carboidratos refinados de alta carga glicêmica e a fonte proteica são um dos principais fatores que induzem o processo inflamatório, favorecendo a conversão do ácido linoléico em ácido araquidônico e aumentando a produção de radicais livres e de citocinas pró-inflamatórias (Ricker & Haas, 2017).

Parazzini et al. (2013), em uma revisão de literatura avaliou a relação de alguns fatores dietéticos no risco e na progressão da doença. Foi observado que, em mulheres com endometriose, um consumo de vegetais e ômega-3 reduzido e um



aumento de carne vermelha, café e gorduras trans. No entanto, os dados sobre o consumo de vegetais, frutas, carne vermelha, vitaminas em geral, laticínios, café e gorduras insaturadas ainda são inconclusivas.

A eficácia da intervenção dietética no tratamento da doença foi investigada por Nirgianakis et al. (2021) e concluíram que em pacientes com níveis de dor elevados, a suplementação de vitamina D, E e C reduziu significativamente os limiares de dor e dos fatores inflamatórios (MCP-1, RANTES e IL-6). No entanto, não foi observado com clareza efeitos benéficos da suplementação isolada da vitamina D, mas seu papel na modulação do sistema imunológico é observado em outros estudos (Huijs & Nap, 2020; Saeed et al., 2016).

Além disso, a combinação de nutrientes (vitaminas B6, A, C e E, cálcio, magnésio, selênio, zinco, ferro, lactobacilos e ácidos graxos ômega-3 e -6) contribui para a redução da dor e na melhora da qualidade de vida nessas mulheres (Huijs & Nap, 2020). Subentende, portanto, que o perfil dietético e o padrão alimentar adequado é fundamental e de maior destaque no manejo da doença. Na literatura, é dito que a dieta mediterrânea e as dietas baixas em glúten, no teor de Ni e em FODMAP apresentaram melhora nos sintomas gastrointestinais relacionados à endometriose e, ainda, são predominantes em fontes antiinflamatórias e antioxidantes (Nirgianakis et al, 2021).

Diversos tratamentos alternativos derivados de plantas estão sendo estudados cientificamente como, por exemplo, extratos de ervas, compostos bioativos e fitoterápicos (Meresman, et al., 2021). Os polifenóis é um grupo de compostos bioativos com propriedades antioxidantes e antiinflamatórias, vastamente elucidados, e outras atividades em estudo sob a saúde reprodutivas e influências na etiopatogenia da endometriose (Golabek, et al., 2021).

### 3.4 O papel do resveratrol no tratamento de endometriose

O resveratrol é um polifenol com estrutura estilbeno na presença de dois anéis fenólicos unidos por uma dupla e diferenciados pelas formas *cis* e *trans*, na qual, são produzidos como um mecanismo de defesa aos metabólitos e condições adversos (Galiniak, et al., 2019). Podendo ser encontrado em frutas, amendoim e no vinho tinto, o composto natural apresenta capacidade de se ligar aos receptores de estrogênio  $\alpha$  e  $\beta$ , inibir a atividade do complexo III, induzir a expressão de genes e proteínas antioxidantes, atenuar o índice da lipoproteína de baixa densidade oxidada, de radicais livres e de peróxido de hidrogênio (Gambini et al., 2015).

Ao associar a fisiopatologia da endometriose e os benefícios do resveratrol à saúde espera-se a eficácia no tratamento da doença, principalmente no controle do processo proliferativo, inflamatório e reprodutivo (Novakovic et al., 2022; Halpern, et al., 2015). Diversas alterações metabólicas ocorrem para intensificar a atividade proliferativa da doença, sendo observados alguns ensaios experimentais e clínicos.

Além da superexpressão dos receptores de estrogênio  $\alpha$  no tecido eutópico e ectópico, é observado um aumento do índice da proliferação celular pelos marcadores Ki-67 e PCNA (antígeno nuclear de célula proliferante), da inflamação mediante a ação do receptor de hidrocarboneto aril (AhR) aos estímulos ambientais e endógenos e das enzimas metabolizadoras CYP1A1 e CYP1B1 na proliferação endometrial (Amaya et al., 2014; Piccinato et al., 2016; Ricci et al., 2014. Rudzitis-Auth et al, 2013; Sevilla et al., 2019).

O tratamento com resveratrol foi investigado nesses componentes em ensaios *in vivo* e *in vitro*, na qual, concluíram que a suplementação do composto apresenta atividade estrogênica e redução da expressão do Ki-67, PCNA e ESR1 associados ao estradiol na presença de 60 mg/d de resveratrol (Amaya et al., 2014; Ricci et al., 2013). É interessante ressaltar que, os pesquisadores observaram uma redução insignificante do AhR e do mRNA CYP1A1 e CYP1B1 de em todas as formas de tratamento (Amaya et al., 2014).

A desregulação da apoptose é uma característica bem marcante da patologia ao contribuir para a proliferação, na qual, é regulado pelos linfoma de células B/gene da leucemia-2 (Bcl-2), linfoma de células B-extra grande (Bcl-xL), Bax e caspase-3

(Kolahdouz-Mohammadi et al., 2020). Ao avaliar a expressão desses genes em EuESCs, EESCs e estroma endometrial células de controles não endometrióticos (CESCs), os autores observaram uma superexpressão de Bcl-2 e Bcl-xL e a caspase-3 em níveis mais baixos em EESCs, dificultando a apoptose.

Quando comparado os níveis na exposição do resveratrol, houve um aumento da razão do gene Bcl-2/Bax em EuESCs e CESCs em células estromais com uma dose de 100  $\mu$ M, estimulando mecanismos antiapoptóticos (Kolahdouz-Mohammadi et al., 2020). No entanto, achados diferentes foram obtidos em outros estudos realizados em camundongos BALB/c fêmeas, ao passo que, 100  $\mu$ M e 40mg/kg de resveratrol aumentou a apoptose (Ricci et al., 2013; Rudzitis-Auth et al., 2013).

Recentes achados na ciência apontam o gene 1 associado à metástase (MTA1) como um potencial mediador no desenvolvimento da endometriose, ou seja, contribui para o processo de progressão e metástase do câncer. Em uma amostra de 100 pacientes que realizaram a cirurgia laparoscópica, o nível de MTA1 foi mais alto no endométrio ectópico e moderado no eutópico e, em contrapartida, no tecido normal era pouco notável (Zhang et al., 2018). Kong et al. (2020) relatou a redução de MTA1 e vimentina (proteína responsável pela integridade da forma celular), enquanto, a expressão de E-caderina (envolvida na adesão celular epitelial) aumentou a partir da suplementação de 25 mg/kg de resveratrol em camundongos.

O regulador transcricional de ligação ao DNA, ZEB2 parece estar interligado ao MTA1, visto que, na supressão do mesmo ao potencial do resveratrol, os níveis de ZEB2 também diminuíram e favoreceu o mesmo achado para a vimentina e para o aumento da E-caderina, proteínas que estão relacionadas com a integridade celular (Kong et al., 2020).

A via mTOR também participa da regulação dos processos centrais da endometriose pela ação dos complexos 1 e 2 e expressão da via PI3K/Akt, Rogers-Broadway et al. (2019) apontaram e investigaram o papel do resveratrol como um inibidor duplo das vias, na qual, observaram que na vigência da doença a mTOR, Rictor e Raptor estão desregulados e o resveratrol contribuiu para a regulação dos componentes DEPTOR e Raptor da MTORC1 e MTORC2.

A vascularização das lesões endometrióticas é caracterizada pela intensificação da angiogênese, que associado aos fatores alterados no processo de proliferação e implementação desencadeia a inflamação local e sistêmica (Rocha, Reis & Taylor, 2013). Tendo os marcadores inflamatórios e angiogênicos como o potencial alvo no tratamento da doença, diversos trabalhos demonstram a eficácia do resveratrol nesse controle.

Arablou et al. (2021), avaliou os determinantes cruciais na angiogênese na endometriose. Sendo eles, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e a matriz metaloproteinase-9 (MMP-9). Foi observado uma diminuição da expressão gênica do VEGF e da MMP-9 em ESCs e do TGF- $\beta$  em EuESCs e EESCs e uma redução da expressão proteica de VEGF e TGF- $\beta$  em EuESCs e EESCs e MMP-9 em todas as ESCs ao tratar mulheres diagnosticadas com 100  $\mu$ M de resveratrol.

Outro estudo realizado em ratas com endometriose induzida cirurgicamente, também obteve uma diminuição significativa de VEGF e, ainda, uma diminuição dos níveis de MCP-1 e sem diferenças estatística nos níveis de TNF-alfa após o tratamento com resveratrol (Ergenoğlu et al., 2013). A supressão da proteína e do gene MCP-1 foi mais expressivo em EESCs e EuESCs, os mesmos dados ocorreram ao avaliar IL-6, IL-8 e RANTES, nesse caso especificamente em EESCs (Kolahdouz-Mohammadi et al., 2021). Dados similares foram abordados por Bahat et al. (2022) em uma revisão narrativa.

A razão dos macrófagos M1/M2 no tecido endometriótico de mulheres com a doença é bastante elevada, no entanto, altas doses de resveratrol (45 mg/kg/d) foi capaz de aumentar a IL-10 com propriedades anti-inflamatórias e reduzir a atuação de macrófagos pró-inflamatórios e, conseqüentemente, do INF- $\gamma$ , da IL-6 e do TNF $\alpha$  em modelos experimentais (Wang et al., 2021).

Em associação aos efeitos sob os mediadores inflamatórios observados, a capacidade antioxidante também foi modulada positivamente em ratas fêmeas ao tratar com o resveratrol. Os níveis das enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase (GSH-Px) que encontravam-se diminuídos na presença da doença, após a administração de baixas (10 mg/kg) e altas

(100 mg/kg) doses foi observado um aumento dose-dependente (Yavuz et al., 2014).

As propriedades benéficas do resveratrol do sistema imunológico sob o endométrio advém de uma possível estimulação da molécula SIRT1, na qual, induz as respostas metabólicas antioxidantes e o melhor funcionamento mitocondrial a partir da inibição da inflamação mediada pelo TNF- $\alpha$  (Novakovic et al., 2022; Taguchi et al., 2014). Um ensaio clínico *in vitro* observou uma supressão da IL-8 na presença ou ausência do TNF- $\alpha$  a partir da ativação endógena da SIRT1 após a aplicação do resveratrol em células endometriais (Taguchi et al., 2014).

Em uma revisão narrativa, estudos mais recentes observaram que o resveratrol não foi capaz de induzir a apoptose das células isoladamente e propuseram uma desregulação na expressão das moléculas-chave durante esse processo como, por exemplo, a survivina (Bartirromo et al., 2021). Entretanto, o resveratrol reduziu a expressão do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e do fator de crescimento de hepatócitos (HGF), mediadores alterados em mulheres com endometriose (Meresman, et al., 2021).

A agressividade do estresse oxidativo na endometriose desempenha um papel insatisfatório no metabolismo lipídico ao induzir o aumento dos indicadores lipídicos e peroxidação desses compostos, na qual, culminam na geração de radicais livres e ativação das vias inflamatórias (Scutiero et al., 2017). Os efeitos terapêuticos do resveratrol demonstraram eficiência ao reduzir os níveis de colesterol, HDL, LDL e o tamanho dos adipócitos ao administrar uma dose mínima de 15 mg/kg/d e do malondialdeído (MDA) com doses de 10 mg/kg/d do composto natural em modelos experimentais (Chen et al., 2021; Wang et al., 2021; Yavuz et al., 2014).

Villanueva et al. (2013), concluiu que o resveratrol associado a sinvastatina teve um efeito satisfatório na inibição da biossíntese do colesterol, da expressão do mRNA e da proteína 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCR), enzima que atua na produção de colesterol, quando comparado com administração de ambos de forma isolada em células do estroma endometrial humano mediante às modulações na via do mevalonato.

Recentemente, um estudo experimental abordou uma outra alteração metabólica no desenvolvimento da patologia. A proliferação e vascularização das células do endométrio são dependentes da via glicolítica (glicólise) e na situação de hipóxia da doença, os transportadores GLUT-1 e GLUT-3 e dos monocarboxilatos (MCTs) 4 e 1 estão altamente expressos como forma de compensar a necessidade energética e aumentar a progressividade da mesma. No entanto, a suplementação com resveratrol em ratas foi capaz de suprir o GLUT-1, GLUT-3, MCT-4 e MCT-1, principalmente quando associado com a atorvastatina (Bahrami et al., 2021).

As repercussões do resveratrol na maioria dos estudos experimentais e clínicos executados levou a redução do volume, tamanho e número das lesões endometrióticas (Kolahdouz-Mohammadi & Arablou, 2017). Diante dos benefícios terapêuticos, Silva et al. (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado com mulheres de 20 a 50 anos com endometriose para verificar o efeito do uso da pílula anticoncepcional monofásica com 40 mg por dia de resveratrol nos escores de dor e do uso de analgésicos, nos níveis plasmáticos do antígeno carcinoembrionário (CA-125) e de prolactina.

Os resultados demonstraram que não houve uma diferença significativa na redução da dor, dos níveis de CA-125, prolactina e do uso de analgésicos entre o grupo placebo e o grupo resveratrol. Três revisões relataram resultados diferentes em um outro experimento similar realizado. O uso do contraceptivo associado à adição do resveratrol durante dois meses diminuiu os escores de dor e suprimiu a dismenorreia e a dor pélvica (Cai et al., 2021; Chen et al., 2019; Meresman, et al., 2021).

O papel do resveratrol também repercutiu em melhorias da fertilização mas ainda são resultados inconclusivos (Ochiai & Kuroda, 2019). Os achados semelhantes ao presente estudo foram abordados por Dull et al. (2019), Hung et al. (2021) e Kolahdouz-Mohammadi e Arablou (2017). No entanto, é válido ressaltar que apesar da eficácia dos resultados obtidos, os estudos disponíveis são muito escassos, principalmente ao avaliar os seres humanos. Outro fator limitante na prática clínica, é a biodisponibilidade do resveratrol nos alimentos e a dosagem com efeitos relevantes, que torna inviável a adequação no consumo

alimentar.

Diante disso, depreende-se que os efeitos anti-inflamatórios, anti-proliferativos e antiangiogênicos da suplementação isolada do resveratrol ainda são controversos para o tratamento coadjuvante da endometriose, quando aplicados em seres humanos. Todavia, o resveratrol parece ter um papel importante na modulação do perfil lipídico, evidência já comprovada em outros estudos, na qual contribui de forma indireta no controle da inflamação e da razão dos macrófagos M1/M2.

#### 4. Considerações Finais

As evidências científicas demonstraram uma forte associação da suplementação do resveratrol na interrupção dos principais fatores contribuintes para o desenvolvimento da endometriose em modelos experimentais e *in vitro*. Os estudos *in vivo* apontam que o resveratrol não apresenta efeitos significativos na redução da dor quando comparados com outros tratamentos.

Assim sendo, as limitações ao enfatizar os benefícios do resveratrol como um tratamento coadjuvante na patogênese são bastantes controversas. Principalmente, quanto a dose adequada para se observar melhorias e, conseqüentemente, garantir um melhor *status* de vida às mulheres com diagnóstico.

Apesar dos dados ainda serem bastantes conflitantes, mecanismos importantes na progressão são observados em recentes pesquisas como, por exemplo, alterações genéticas em proteínas proliferativas e angiogênicas e nos transportadores GLUT 1 e 3. No entanto, observações maiores não foram atingidas devido à baixa quantidade de artigos sobre a temática, principalmente em humanos.

Como consequência, estudos futuros são necessários para averiguar a real contribuição do polifenol no tratamento da doença e, ainda, determinar doses adequadas para a suplementação humana. Investigar a contribuição do mesmo na infertilidade associada a endometriose é interessante para aumentar as expectativas quanto à gestação dessas mulheres e diminuir os escores de alterações psicológicas.

Dessa forma, sugere-se a realização de pesquisas mais abrangentes e esclarecedoras sobre os mecanismos patogênicos da doença sob os fatores genéticos, dado que, as evidências atuais apontam o resveratrol como um modulador de diversos genes. E, em associação, compreender a ação do resveratrol na via glicolítica em mulheres com endometriose. Ressalta-se, ainda, a necessidade de averiguar o impacto do resveratrol e a melhora sintomatológica no público-alvo humano.

#### Referências

- Ahn, S. H., Monsanto, S. P., Miller, C., Singh, S. S., Thomas, R., & Tayade, C. (2015). Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *BioMed research international*, 2015.
- Amaya, S. C., Savaris, R. F., Filipovic, C. J., Wise, J. D., Hestermann, E., Young, S. L., & Lessey, B. A. (2014). Resveratrol and endometrium: a closer look at an active ingredient of red wine using in vivo and in vitro models. *Reproductive sciences*, 21(11), 1362-1369.
- Arablou, T., Aryaeian, N., Khodaverdi, S., Kolehrouz-Mohammadi, R., Moradi, Z., Rashidi, N., & Delbandi, A. A. (2021). The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- $\beta$ , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis. *Scientific reports*, 11(1), 1-12.
- Aredo, J. V., Heyrana, K. J., Karp, B. I., Shah, J. P., & Stratton, P. (2017). Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Seminars in reproductive medicine*, 35(1), 88-97.
- Bahat, P. Y., Ayhan, I., Ozdemir, E. U., Inceboz, Ü., & Oral, E. (2022). Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 93(1).
- Bahrami, A., Ayen, E., Razi, M., & Behfar, M. (2021). Effects of atorvastatin and resveratrol against the experimental endometriosis; evidence for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis. *Life Sciences*, 272, 119230.
- Bartirolo, L., Schimberni, M., Villanacci, R., Ottolina, J., Dolci, C., Salmeri, N., Viganò, P. & Candiani, M. (2021). Endometriosis and Phytoestrogens: Friends or Foes? A Systematic Review. *Nutrients*, 13(8), 2532.
- Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine reviews*, 40(4), 1048-1079.
- Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility*, 98(3), 511-519.

- Cai, X., Liu, M., Zhang, B., Zhao, S. J., & Jiang, S. W. (2021). Phytoestrogens for the Management of Endometriosis: Findings and Issues. *Pharmaceuticals*, 14(6), 569.
- Chantalat, E., Valera, M. C., Vaysse, C., Noirrit, E., Rusidze, M., Weyl, A., Vergriete, K., Buscaïl, E., Lluet, P., Fontaine, C., Arnal, J.F. & Lenfant, F. (2020). Estrogen receptors and endometriosis. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2815.
- Chen, F. Y., Wang, X., Tang, R. Y., Guo, Z. X., Deng, Y. Z. J., & Yu, Q. (2019). New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy. *Chinese medical journal*, 132(24), 2984-2993.
- Chen, Z., Wang, C., Lin, C., Zhang, L., Zheng, H., Zhou, Y., Li, X., Li, C., Zhang, X. & Yang, X. (2021). Lipidomic Alterations and PPAR $\alpha$  Activation Induced by Resveratrol Lead to Reduction in Lesion Size in Endometriosis Models. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021.
- Culley, L., Law, C., Hudson, N., Denny, E., Mitchell, H., Baumgarten, M., & Raine-Fenning, N. (2013). The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Human reproduction update*, 19(6), 625-639.
- Coxon, L., Horne, A. W., & Vincent, K. (2018). Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 51, 53-67.
- Dragan, S., Șerban, M. C., Damian, G., Buleu, F., Valcovici, M., & Christodorescu, R. (2020). Dietary patterns and interventions to alleviate chronic pain. *Nutrients*, 12(9), 2510.
- Dull, A. M., Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Sechel, G., Burtea, V., & Anastasiu, C. V. (2019). Therapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via anti-inflammatory and anti-angiogenic pathways. *Molecules*, 24(4), 667.
- Ergenoğlu, A. M., Yenieli, A. Ö., Erbaş, O., Aktuğ, H., Yildirim, N., Ulukuş, M., & Taskiran, D. (2013). Regression of endometrial implants by resveratrol in an experimentally induced endometriosis model in rats. *Reproductive sciences*, 20(10), 1230-1236.
- Estes, S. J., Soliman, A. M., Yang, H., Wang, J., & Freimark, J. (2020). A longitudinal assessment of the impact of endometriosis on patients' salary growth and risk of leaving the workforce. *Advances in Therapy*, 37(5), 2144-2158.
- Galiniak, S., Aebischer, D., & Bartusik-Aebischer, D. (2019). Health benefits of resveratrol administration. *Acta biochimica polonica*, 66(1), 13-21.
- Gambini, J., Inglés, M., Olaso, G., Lopez-Gruesso, R., Bonet-Costa, V., Gimeno-Mallench, L., Mas-Bargues, C., Abdelaziz, K.M., Gomez-Cabrera, M.C., Vina, J., & Borras, C. (2015). Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
- Gołabek, A., Kowalska, K., & Olejnik, A. (2021). Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis—Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients*, 13(4), 1347.
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1), 236.
- Halpern, G., Schor, E., & Kopelman, A. (2015). Nutritional aspects related to endometriosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 61, 519-523.
- Haydardedeoglu, B., & Zeyneloglu, H. B. (2015). The impact of endometriosis on fertility. *Women's health*, 11(5), 619-623.
- Huijs, E., & Nap, A. (2020). The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*, 41(2), 317-328.
- Hung, S. W., Zhang, R., Tan, Z., Chung, J. P. W., Zhang, T., & Wang, C. C. (2021). Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. *Medicinal research reviews*, 41(4), 2489-2564.
- Jurkiewicz-Przondziona, J., Lemm, M., Kwiatkowska-Pamuła, A., Ziółko, E., & Wójtowicz, M. K. (2017). Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekologia polska*, 88(2), 96-102.
- Kaponis, A., Iwabe, T., Taniguchi, F., Ito, M., Deura, I., Decavalas, G., Terakawa, N. & Harada, T. (2012). The role of NF-kappaB in endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*, 4, 1213-1234.
- Karlsson, J. V., Patel, H., & Premberg, A. (2020). Experiences of health after dietary changes in endometriosis: a qualitative interview study. *BMJ open*, 10(2), e032321.
- Kolahdouz-Mohammadi, R., & Arablou, T. (2017). Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 220-228.
- Kolahdouz-Mohammadi, R., Delbandi, A. A., Khodaverdi, S., Arefi, S., Arablou, T., & Shidfar, F. (2020). 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*, 49(8), 1546.
- Kolahdouz-Mohammadi, R., Shidfar, F., Khodaverdi, S., Arablou, T., Heidari, S., Rashidi, N., & Delbandi, A. A. (2021). Resveratrol treatment reduces expression of MCP-1, IL-6, IL-8 and RANTES in endometriotic stromal cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(2), 1116-1127.
- Koninckx, P. R., Fernandes, R., Ussia, A., Schindler, L., Wattiez, A., Al-Suwaidi, S., Amro, B., Al-Maamari, B., Hakim, Z., & Tahlak, M. (2021). Pathogenesis based Diagnosis and Treatment of endometriosis. *Frontiers in endocrinology*, 1522.

- Kong, X., Xu, X., Zhou, L., Zhu, M., Yao, S., Ding, Y., Liu, T., Wang, Y., Li, R., Tang, X., Ling, L., Wu, J., Zhu, X., Gu, Y. & Zhou, H. (2020). MTA1, a target of resveratrol, promotes epithelial-mesenchymal transition of endometriosis via ZEB2. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 19, 295-306.
- Koushki, M., Lakzaei, M., Khodabandehloo, H., Hosseini, H., Meshkani, R., & Panahi, G. (2020). Therapeutic effect of resveratrol supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgraduate Medical Journal*, 96(1134), 197-205.
- Laganà, A. S., Garzon, S., Götte, M., Viganò, P., Franchi, M., Ghezzi, F., & Martin, D. C. (2019). The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5615.
- Malaguarnera, L. (2019). Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*, 11(5), 946.
- Margină, D., Ungurianu, A., Purdel, C., Tsoukalas, D., Sarandi, E., Thanasoula, M., Tekos, F., Mesnage, R., Kouretas, D., & Tsatsakis, A. (2020). Chronic inflammation in the context of everyday life: dietary changes as mitigating factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 4135.
- Marquardt, R. M., Kim, T. H., Shin, J. H., & Jeong, J. W. (2019). Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis?. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3822.
- Meresman, G. F., Götte, M., & Laschke, M. W. (2021). Plants as source of new therapies for endometriosis: a review of preclinical and clinical studies. *Human Reproduction Update*, 27(2), 367-392.
- Mikhaleva, L. M., Radzinsky, V. E., Orazov, M. R., Khovanskaya, T. N., Sorokina, A. V., Mikhalev, S. A., Volkova, S. V., Shustova, A. V., Mikhalev, S. A., Volkova, S. V., Shustova, V. B. & Sinelnikov, M. Y. (2021). Current knowledge on endometriosis etiology: a systematic review of literature. *International Journal of Women's Health*, 13, 525.
- Missmer, S. A., Tu, F. F., Agarwal, S. K., Chapron, C., Soliman, A. M., Chiuve, S., Eichner, S., Flores-Caldera, I., Horne, A., Kimball, A. B., Laufer, M. R., Leyland, N., Singh, S. S., Taylor, H. S. & As-Sanie, S. (2021). Impact of endometriosis on life-course potential: a narrative review. *International Journal of General Medicine*, 14, 9.
- Nirgianakis, K., Egger, K., Kalaitzopoulos, D. R., Lanz, S., Bally, L., & Mueller, M. D. (2021). Effectiveness of dietary interventions in the treatment of endometriosis: a systematic review. *Reproductive sciences*, 1-17.
- Novakovic, R., Rajkovic, J., Gostimirovic, M., Gojkovic-Bukarica, L., & Radunovic, N. (2022). Resveratrol and Reproductive Health. *Life*, 12(2), 294.
- Ochiai, A., & Kuroda, K. (2020). Preconception resveratrol intake against infertility: Friend or foe?. *Reproductive medicine and biology*, 19(2), 107-113.
- Parasar, P., Ozcan, P., & Terry, K. L. (2017). Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Current obstetrics and gynecology reports*, 6(1), 34-41.
- Parazzini, F., Viganò, P., Candiani, M., & Fedele, L. (2013). Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reproductive Biomedicine Online*, 26(4), 323-336.
- Piccinato, C. A., Neme, R. M., Torres, N., Sanches, L. R., Cruz Derogis, P. B., Brudniewski, H. F., Silva, J. C. R., & Ferriani, R. A. (2016). Increased expression of CYP11A1 and CYP11B1 in ovarian/peritoneal endometriotic lesions. *Reproduction*, 151(6), 683-692.
- Ricci, A. G., Olivares, C. N., Bilotas, M. A., Baston, J. I., Singla, J. J., Meresman, G. F., & Barañao, R. I. (2013). Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Human reproduction*, 28(1), 178-188.
- Ricker, M. A., & Haas, W. C. (2017). Anti-inflammatory diet in clinical practice: a review. *Nutrition in Clinical Practice*, 32(3), 318-325.
- Rocha, A. L. L., Reis, F. M., & Taylor, R. N. (2013). Angiogenesis and endometriosis. *Obstetrics and gynecology international*, 2013.
- Rogers-Broadway, K. R., Kumar, J., Sisu, C., Wander, G., Mazey, E., Jeyaneethi, J., Pados, G., Tsolakidis, D., Eleftherios K., Grunt, T., Hall, M., Chatterjee, J. & Karteris, E. (2019). Differential expression of mTOR components in endometriosis and ovarian cancer: Effects of rapalogues and dual kinase inhibitors on mTORC1 and mTORC2 stoichiometry. *International journal of molecular medicine*, 43(1), 47-56.
- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Miccono, A., Naso, M., Nichetti, M., Riva, A., Guerriero, F., De Gregori, M., Peroni, G. & Perna, S. (2018). Food pyramid for subjects with chronic pain: foods and dietary constituents as anti-inflammatory and antioxidant agents. *Nutrition research reviews*, 31(1), 131-151.
- Rudzitis-Auth, J., Menger, M. D., & Laschke, M. W. (2013). Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. *Human reproduction*, 28(5), 1339-1347.
- Saeed, F., Nadeem, M., Ahmed, R. S., Tahir Nadeem, M., Arshad, M. S., & Ullah, A. (2016). Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—a review. *Food and agricultural immunology*, 27(2), 205-229.
- Scutiero, G., Iannone, P., Bernardi, G., Bonaccorsi, G., Spadaro, S., Volta, C. A., Greco, P. & Nappi, L. (2017). Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Sevilla, I. Ñ., Linde, F. M., Sánchez, M. D. P. M., Areñse, J. J., Torroba, A., Díaz, A. N., & Ferrer, M. L. S. (2019). Prognostic importance of atypical endometriosis with architectural hyperplasia versus cytologic atypia in endometriosis-associated ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*, 30(4).
- Silva, D. M., Gross, L. A., Neto, E. D. P. G., Lessey, B. A., & Savaris, R. F. (2017). The use of resveratrol as an adjuvant treatment of pain in endometriosis: a randomized clinical trial. *Journal of the Endocrine Society*, 1(4), 359-369.
- Smolarz, B., Szyłło, K., & Romanowicz, H. (2021). Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10554.

- Taguchi, A., Wada-Hiraike, O., Kawana, K., Koga, K., Yamashita, A., Shirane, A., Urata, Y., Kozuma, S., Osuga, Y. & Fujii, T. (2014). 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*, 40(3), 770-778.
- Tennfjord, M. K., Gabrielsen, R., & Tellum, T. (2021). Effect of physical activity and exercise on endometriosis-associated symptoms: a systematic review. *BMC women's health*, 21(1), 1-10.
- Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261-275.
- Villanueva, J. A., Sokalska, A., Cress, A. B., Ortega, I., Bruner-Tran, K. L., Osteen, K. G., & Duleba, A. J. (2013). Resveratrol potentiates effect of simvastatin on inhibition of mevalonate pathway in human endometrial stromal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), E455-E462.
- Wang, C., Chen, Z., Zhao, X., Lin, C., Hong, S., Lou, Y., Shi, X., Zhao, M., Yang, X., Guan, M. & Xi, Y. (2021). Transcriptome-Based Analysis Reveals Therapeutic Effects of Resveratrol on Endometriosis in aRat Model. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 4141.
- Wang, Y., Nicholes, K., & Shih, I. M. (2020). The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15, 71-95.
- Warzecha, D., Szymusik, I., Wielgos, M., & Pietrzak, B. (2020). The impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression—A cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10), 3641.
- Yavuz, S., Aydin, N. E., Celik, O., Yilmaz, E. R. C. A. N., Ozerol, E. & Tanbek, K. E. V. S. E. R. (2014). Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(2), 324.
- Zhang, J., Wang, H., Meng, Q., Chen, J., Wang, J., & Huang, S. (2018). Expression of MTA1 in endometriosis and its relationship to the recurrence. *Medicine*, 97(35).
- Zondervan, K. T., Becker, C. M., & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *N Engl J Med*, 382, 1244-56.