



Antioxidantes na Endometriose

O estresse oxidativo tem sido considerado um fator potencial envolvido na progressão da endometriose. Devido a isto, o consumo de antioxidantes tem sido sugerido como adjuvante na terapia desta patologia¹⁻⁴.



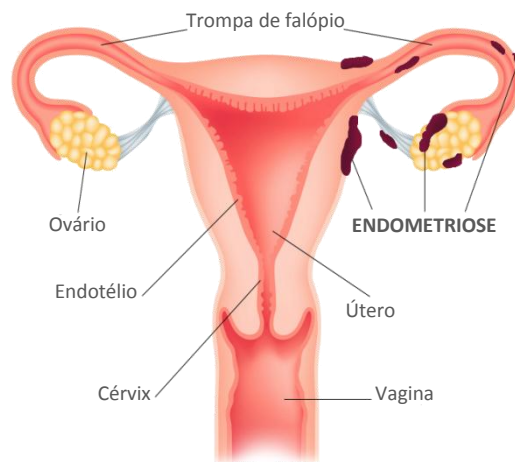
A administração de vitamina E e C demonstra contribuir para o alívio da dor pélvica crônica em mulheres com endometriose⁵.

Confira outros agentes com propriedades antioxidantes que demonstram potencial como opção terapêutica no manejo da endometriose⁷⁻¹⁰.

ENDOMETRIOSE E ESTRESSE OXIDATIVO

Endometriose é definida como a presença de tecido endometrial fora do útero. Este pode estar presente na pelve bem como nos ovários e no peritônio pélvico. É considerada uma doença ginecológica benigna que afeta aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva, porém em alguns casos pode ser agressiva e invasiva. As principais manifestações incluem dor pélvica e infertilidade¹.

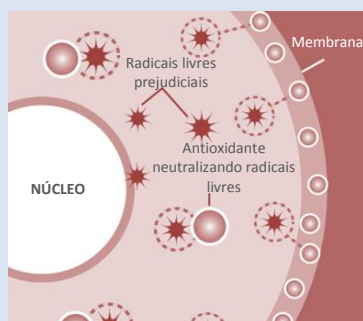
Apesar de um grande número de estudos sobre endometriose, sua etiologia não foi claramente definida, sendo considerada uma doença que é conhecida por ter características multifatoriais. Há um crescente corpo de evidências que sugere uma combinação de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e fatores anatômicos que desempenham papel na patogênese desta patologia. Além destes fatores, o estresse oxidativo vem também sendo considerado como potencial fator envolvido na fisiopatologia e progressão da endometriose. Esse processo relaciona um desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio e a capacidade de eliminação dos antioxidantes^{1,2}.



Na vigência da endometriose pélvica, eritrócitos, macrófagos, tecido endometrial em apoptose e restos celulares transplantados dentro da cavidade abdominal pelo refluxo menstrual, têm sido propostos como potenciais indutores do estresse oxidativo na endometriose. ROS podem alterar as propriedades funcionais e morfológicas das células endoteliais, incluindo a permeabilidade e a expressão de moléculas de adesão, contribuindo assim para a propagação do processo inflamatório¹.

Resumo do processo do estresse oxidativo e da endometriose: haveria a ativação dos macrófagos na cavidade peritoneal, o que poderia promover aumento da produção de espécies reativas do oxigênio e nitrogênio e, conseqüentemente, estresse oxidativo, gerando peroxidação dos lipídeos, de seus produtos de degradação e dos produtos formados pela sua interação com as lipoproteínas de baixa densidade e outras proteínas. Os lipídeos oxidados, ao se decomporem, gerariam produtos como o malondialdeído (MDA) e poderiam ser reconhecidos como corpos estranhos, desencadeando resposta antigênica com conseqüente produção de anticorpos. Esse processo cursaria com danos oxidativos às hemácias, às células endometriais e peritoneais, o que, por sua vez, estimularia o recrutamento e ativação de mais fagócitos mononucleares, perpetuando os danos oxidativos na cavidade pélvica. O estresse oxidativo também danifica células mesoteliais e pode induzir o aparecimento de sítios de adesão para células endometriais, favorecendo o desenvolvimento e a progressão dos focos de endometriose^{3,4}.

Ainda, baixas concentrações de espécies reativas têm importância na modulação de inúmeros processos fisiológicos do trato reprodutivo feminino, como a maturação oocitária, a atresia folicular, a função do corpo lúteo, a interação gamética, a fertilização, o desenvolvimento e a implantação embrionária. Porém, quando há um desequilíbrio entre os agentes pró-oxidantes (radicais livres) e os mecanismos antioxidantes de defesa do organismo, pode ocorrer o estresse oxidativo, que tem sido envolvido na etiopatogênese de diversas doenças reprodutivas e da infertilidade³.



ANTIOXIDANTES E ENDOMETRIOSE

Vários estudos têm demonstrado que o fluido peritoneal de mulheres com endometriose associada à infertilidade tem defesa antioxidante insuficiente, com menor capacidade antioxidante total e reduzidos níveis de superóxido dismutase. Fatores de estilo de vida, tais como ingestão inadequada de antioxidantes contribui para o estresse oxidativo visto em mulheres com endometriose. Estudos relatam uma redução significativa no risco de endometriose em mulheres com maior ingestão de verduras e frutas frescas. Assim, há uma lógica para apoiar a utilização de antioxidantes nestes pacientes. Além disso, o baixo custo e o risco relativamente baixo de toxicidade destes compostos é atraente para ambos os pacientes e médicos¹.

O consumo de antioxidantes tem sido sugerido como adjuvante na terapia da endometriose, devido a hipótese mencionada do papel do estresse oxidativo na fisiopatologia e progressão da endometriose¹⁻⁴.

Estudo avalia a efeito da suplementação antioxidante em mulheres com dor pélvica e endometriose⁵.

Neste estudo, 59 mulheres, idade entre 19-41 anos, com dor pélvica e história de endometriose e/ou infertilidade foram submetidos ao seguinte protocolo de tratamento, durante 8 semanas antes da cirurgia:

Grupo I (n=46):

Vitamina E 1200UI + Vitamina C 1000mg, diariamente.

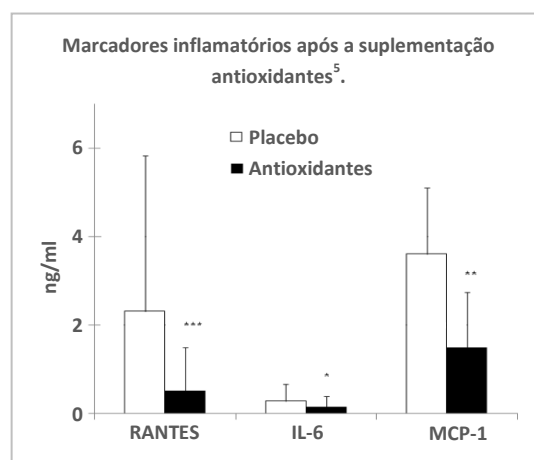
Grupo II (n=13):

Placebo, diariamente.

No final de oito semanas, o fluido peritoneal foi recolhido a partir de pacientes durante a cirurgia laparoscópica e os marcadores inflamatórios foram medidos. As mulheres responderam um questionário de qualidade de vida pré-operatório e avaliação da dor por meio de uma escala visual analógica para avaliação da dor associada à endometriose, incluindo dismenorrea, dor pélvica não menstrual, dispareunia e disquesia. Os escores de dor foram obtidos antes, durante e após o tratamento.

Resultados:

- Os resultados indicaram que, após o tratamento com os antioxidantes, a dor crônica (“dor todos os dias”) melhorou em 43% dos pacientes no grupo de tratamento ($p=0,0055$) comparado ao grupo placebo;
- No grupo que recebeu antioxidantes, a dismenorrea (“dor associada à menstruação”) e a dispareunia (“dor com sexo”) diminuiu em 37% e 24% dos pacientes, respectivamente;
- No grupo placebo, a dor associada à dismenorrea diminuiu em 4 pacientes e não foram detectadas alterações na dor crônica ou dispareunia;
- Houve uma redução significativa nos marcadores inflamatórios no líquido peritoneal, como RANTES (regulada por ativação expressa e secretada por células T normais), interleucina-6 (IL-6) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) após a terapia antioxidante comparado a pacientes que não receberam antioxidantes.



A administração de antioxidantes, tais como vitamina E e C em baixas doses, demonstra ser terapia alternativa altamente eficaz para aliviar a dor pélvica crônica em mulheres com endometriose⁵.

Estudo avaliou a suplementação de vitamina C e E nos marcadores do estresse oxidativo e na taxa de gravidez em mulheres com endometriose. O grupo que recebeu antioxidantes apresentou menores níveis de MDA (malondialdeído) e LOOH (hidroperóxidos lipídicos). Em relação às taxas de gravidez pós-intervenção, estas foram de 19% e 12% nos grupos da suplementação e placebo, respectivamente, sem diferença significativa entre eles⁶.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE VITAMINA C⁵

Vitamina C	500mg
Excipiente cápsula qsp	Uma unidade

Ingerir duas cápsulas ao dia.

+

CÁPSULAS DE VITAMINA E⁵

Vitamina E	400
Excipiente cápsulas qsp	Uma unidade

Administrar três unidades ao dia.

A vitamina C e E são muitas vezes prescritas em combinação, uma vez que atuam sinergicamente. A vitamina C exerce a função de antioxidante na fase aquosa, elimina radicais e regenera o radical tocoferil, ao passo que a vitamina E elimina os radicais peróxido na fase hidrofóbica da membrana lipídica e lipoproteínas, protegendo-as da lipoperoxidação⁷.

Outros antioxidantes que apresentam potencial efeito benéfico sobre a endometriose⁷⁻¹⁰.

Ativos	Descrições
Curcumina⁷	A curcumina é um polifenol derivado do açafrão (<i>Curcuma longa</i>), com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas. Este composto demonstrou ter efeito antiendometriótico através do alvo na remodelação de matriz em modelo animal. Acredita-se que o nível da metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) se correlaciona de forma positiva com a severidade da endometriose. Em ensaios randomizados, o tratamento com curcumina foi visto inverter a atividade da MMP-9 em implantes endometrióticos. Além disso, a propriedade anti-inflamatória da curcumina foi demonstrada através do fato que a atenuação da MMP-9 foi acompanhada pela redução na liberação de citocinas. A redução de TNF- α foi demonstrado durante a regressão e cura de lesões de endometriose em modelo animal. O pré-tratamento das lesões endometrióticas com curcumina demonstrou impedir a peroxidação lipídica e a oxidação de proteínas dentro do tecido experimental, atestando o seu potencial terapêutico para proporcionar a defesa antioxidante contra a infertilidade mediada pelo estresse oxidativo na endometriose.
Green tea⁸	Sabe se que o estresse oxidativo estimula fatores que aumentam a expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e promove a angiogênese de lesões de endometriose. O composto contido no green tea, epigalocatequina galato (EGCG), tem sido avaliado como um tratamento poderoso com propriedades antioxidantes e antiangiogênica. Xu <i>et al.</i> 2009 realizaram um estudo em que o endométrio eutópico transplantado por via subcutânea em modelo animal foi utilizado para comparar os efeitos de tratamento EGCG sobre implantes de endometriose com os efeitos vistos com o tratamento de vitamina E ou controle não tratado. Conforme este estudo, foi observada significativa regulação negativa no nível de RNAm de VEGF nas lesões tratadas com EGCG. Além disso, enquanto os implantes endometriais controle exibiam vasos sanguíneos recém-desenvolvidos com epitélio glandular proliferando, o grupo EGCG demonstrou lesões de endometriose significativamente menores e epitélio glandular menor e mais excêntrica distribuído. Assim, como o EGCG demonstrou inibir o desenvolvimento de lesões de endometriose experimental em um modelo animal, a sua eficácia como terapia oral em pacientes do sexo feminino para limitar a progressão e induzir a remissão da endometriose pode ser considerada.
Resveratrol^{9,10}	O resveratrol, um polifenol fitoalexina, possui propriedade antiangiogênica, antioxidante e anti-inflamatórias. Estudo realizado com o objetivo de avaliar o potencial terapêutico do resveratrol na endometriose em modelo animal demonstrou que este reduziu significativamente o volume dos implantes de endometriose, aumentou significativamente a atividade da superóxido dismutase e glutatona peroxidase. Os escores histológicos e os níveis de expressão de antígeno nuclear de proliferação celular também foram significativamente reduzidos. Em outro estudo com resveratrol, o volume do implante endometriótico, grau de histopatológico e imunorreatividade do MMP-2, MMP-9 e VEGF foram significativamente reduzidos e os níveis de IL-6, IL-8 e TNF- α no plasma e no fluido peritoneal também foram significativamente reduzidos. Estes resultados sugerem que o resveratrol é um potencial agente para o tratamento da endometriose.

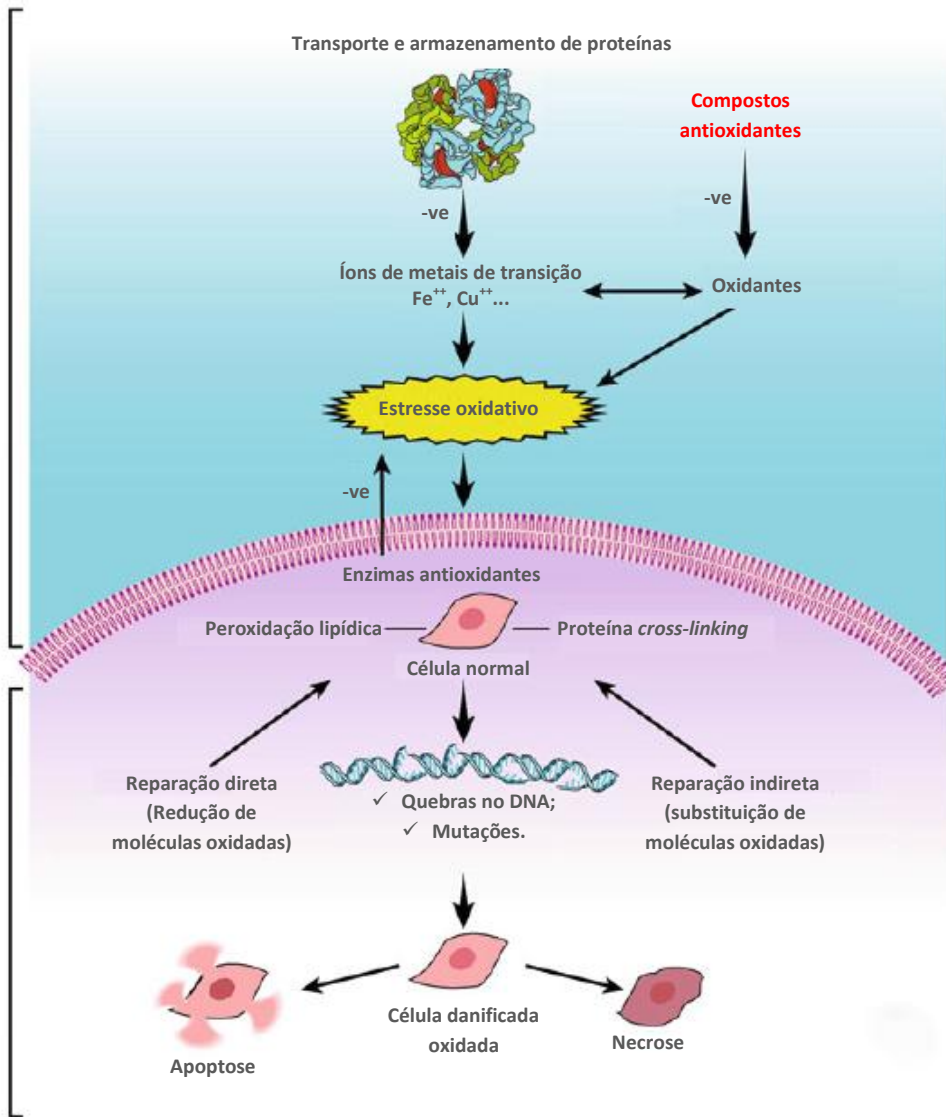
Diversos agentes com propriedades antioxidantes demonstram possuir potencial como opção terapêutica no manejo da endometriose⁷⁻¹⁰.

Proposta Terapêutica Baseada em Evidência Científica



ANTIOXIDANTE BOOSTER	
Curcumina	600mg ^{11,12}
EGCG	120mg ¹³
Resveratrol	166,7mg ¹⁴
Cápsulas qsp	Uma unidade

Administrar três unidades ao dia.



O líquido peritoneal contendo geradores de ROS (radicais livres) como ferro, macrófagos e contaminantes ambientais pode perturbar o equilíbrio entre os ROS e os antioxidantes, resultando em aumento da proliferação de tecidos e aderências, as ações citotóxicas diretas e maiores taxas de apoptose².

Doses Usuais

Vitamina C 1000mg/dia⁵;

Efeitos adversos: cefaleia, desordens estomacais e escorbuto;
Interações medicamentosas: aumenta os níveis plasmáticos de etinilestradiol, aumenta a excreção de barbitúricos, primidona e salicilatos.

Vitamina E 1200UI⁵.

Efeitos adversos: diarreia, dor de cabeça, náusea e dor de estômago.
Interações medicamentosas: colestiramina ou óleo mineral pode interferir na absorção de vitamina E, grandes doses de pode catalisar a oxidação de vitamina E e possivelmente aumentar a necessidade diária desta vitamina e a vitamina E pode facilitar a absorção, armazenamento hepático e utilização e reduzir a toxicidade da vitamina A (doses excessivas de vitamina E pode esgotar as reservas de vitamina A).

Literatura Consultada

Pesquisado em Fevereiro de 2015.

- Carvalho LFP. Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo em pacientes com endometriose pélvica. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2012.
- Agarwal A, Aziz N, Rizk B. Studies on women's Health: Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. Springer, 2013, XVI, 364 p.
- Andrade AZ, Rodrigues JK, Dib LA, Romão GS, Ferriani RA, Jordão Júnior AA, Navarro PAAS. Marcadores séricos de estresse oxidativo em mulheres inférteis com endometriose. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010; 32(6):279-85.
- Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, Alvarez JG. Role of oxidative stress in endometriosis. Reprod Biomed Online. 2006 Jul;13(1):126-34.
- Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. Transl Res. 2013 Mar;161(3):189-95.
- Mier-Cabrera J, Genera-García M, De la Jara-Díaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernández-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Mar;100(3):252-6. Epub 2007 Nov 19.
- Swarnaker S, Paul S (2009) Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity. Indian J Biochem Biophys 46(1):59-65.
- Xu H, Liu WT, Chu CY, Ng PS, Wang CC, Rogers MS (2009). Antiangiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. Hum Reprod 24(3):608-618.
- Yavuz S, Aydin NE, Celik O, Yilmaz E, Ozerol E, Tanbek K. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. J Cancer Res Ther. 2014 Apr-Jun;10(2):324-9.
- Bayoglu Tekin Y, Guven S, Kirbas A, Kalkan Y, Tumkaya L, Guvendag Guven ES. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Jan;184:1-6.
- Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. Eur J Cancer. 2005 Sep;41(13):1955-68.
- Endometriosis Resolved. Anti-inflammatory supplements to reduce the inflammation of endometriosis. Disponível em: http://www.endo-resolved.com/anti_inflammatory_diet.html.
- Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Allah AS, Al-Hendy A. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. Int J Womens Health. 2013 Aug 7;5:477-86.
- Lahey Hospital & Medical Center. Resveratrol. Disponível em: https://lahey.org/Departments_and_Locations/Departments/Cancer_Center/Ebsco_Content/Kidney_Cancer.aspx?chunkid=21768.