

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

CÁSSIA DOS SANTOS BARBOSA

JULIANA FARIAS SARTO

RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRIOSE, DIETA E EXERCÍCIO FÍSICO;
UM POSSÍVEL TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO?

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

CÁSSIA DOS SANTOS BARBOSA

JULIANA FARIAS SARTO

RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRIOSE, DIETA E EXERCÍCIO FÍSICO;
UM POSSÍVEL TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO?

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professora Ana Carolina Nogueira Ramos

Duque de Caxias

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

CÁSSIA DOS SANTOS BARBOSA

JULIANA FARIAS SARTO

RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRIOSE, DIETA E EXERCÍCIO FÍSICO;
UM POSSÍVEL TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO?

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2022

Duque de Caxias

2022

AGRADECIMENTO

Agradecemos, encarecidamente, à professora Doutora Ana Carolina Nogueira Ramos, que orientou e guiou a escrita desse trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma doença ginecológica benigna caracterizada pela presença de focos endometriais fora da cavidade uterina; por sua provável etiologia inflamatória e por não possuir cura, deve ser enfrentada como uma doença crônica, visto sua alta taxa de morbidade. **Objetivo:** Demonstrar as evidências científicas atuais referentes à dieta e exercício físico regular como uma possível terapia para os sintomas nos casos de endometriose. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática nas plataformas PubMed, Google Escolar e Scielo em busca de artigos referentes a influência de dietas e exercício físico como possível terapia alternativa à endometriose. **Resultados:** O sucesso do tratamento clínico e cirúrgico na endometriose é limitado. Empoderar essas pacientes que sofrem com a sintomatologia, dando-lhes oportunidades de influenciar positivamente seus sintomas, pode resultar em aumento da qualidade de vida, mesmo havendo ainda poucas evidências que sustentem as terapias alternativas como tratamento da endometriose. **Conclusões:** Alterar a dieta e praticar exercícios físicos regularmente são opções como autogestão dessas pacientes, porém as evidências referentes a essa terapia alternativa ainda são fracas e carecem de mais estudos.

Palavras Chaves: Endometriose; Dieta; Exercício Físico.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a benign gynecological disease characterized by the presence of endometrial foci outside the uterine cavity; due to its probable inflammatory etiology and for not having a cure, it must be faced as a chronic disease, given its high morbidity rate. **Objective:** To demonstrate the current scientific evidence regarding diet and regular exercise as a possible therapy for symptoms in cases of endometriosis. **Methods:** A systematic review was carried out on PubMed, Google School and Scielo platforms in search of articles regarding the influence of diet and physical exercise as a possible alternative therapy for endometriosis. **Results:** The success of clinical and surgical treatment in endometriosis is limited. Empowering these patients who suffer from symptoms, giving them opportunities to positively influence their symptoms, can result in an increase in quality of life, even though there is still little evidence to support alternative therapies as treatment for endometriosis. **Conclusions:** Changing the diet and practicing physical exercises regularly are options such as self-management for these patients, but the evidence regarding this alternative therapy is still weak and needs further studies.

Key words: Endometriosis; Diet; Physical exercise.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	8
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 – Epidemiologia da Endometriose	10
2.2 - Etiologia e Fisiopatologia da Endometriose	10
2.3 - Quadro Clínico da Endometriose	12
2.4 - Tratamento Farmacológico e Cirúrgico da Endometriose.	14
2.5 – Efeitos da Atividade Física na Endometriose	16
2.6 – Efeitos Relacionados a Dieta na Endometriose	18
2.7 – Efeitos do Tabagismo na Endometriose	23
2.8 – Efeitos da Cafeína na Endometriose	24
2.9 – Efeitos do Álcool na Endometriose	25
3 – OBJETIVOS	26
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	28
5 – RESULTADOS	29
6 – DISCUSSÃO	30
7 – CONCLUSÃO	33
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1 – INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica benigna dependente de estrogênio que afeta cerca de 1 em cada 10 mulheres durante a menacme, e é definida pelo crescimento de tecido endometrial fora da cavidade ou do corpo uterino. (Vigano et al, 2004)

A primeira vez que a endometriose foi referenciada na história foi por Hipócrates, 500 anos antes de Cristo, apenas por observação clínica. Hipócrates disse que a mulher que relatasse, ao menstruar, dor pélvica, alteração menstrual e infertilidade, melhoraria das queixas se engravidasse. (King, 1998)

O tratamento da endometriose nem sempre é eficaz e regride completamente com os sintomas, o que justifica os estudos com objetivo de propor um tratamento alternativo à medicação e cirurgia. (Febbraio, 2007)

Partindo do pressuposto de uma fisiopatologia de origem inflamatória e sabendo-se que o exercício físico produz citocinas com uma certa ação anti-inflamatória, sugere-se que o exercício regular tem efeitos protetores contra doenças inflamatórias, como no caso da endometriose. (Febbraio, 2007)

Nas mulheres, o exercício físico praticado de forma regular está associado a redução do fluxo menstrual, estimulação ovariana e ação e da ação do estrogênio. (Warren et al, 2001)

Vários estudos apontam uma relação inversa entre a endometriose e o consumo de frutas, vegetais, laticínios e ácidos graxos ômega-3. Também há um aumento do risco de endometriose com maior consumo de ácidos graxos trans-insaturados e carne vermelha. Mesmo assim, dieta e endometriose não possuem uma associação conclusiva,

o que requer mais pesquisas para identificar melhor o papel da dieta na endometriose.
(Osmanlioğlu, Sanlier, 2021)

Visto que as terapias medicamentosas atuais para o tratamento da endometriose estão associadas a vários efeitos colaterais, logo, o efeito de exercício físico e dieta sobre a base inflamatória da doença poderia contribuir em certo grau com o manejo terapêutico.
(Osmanlioğlu, Sanlier, 2021)

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 – Epidemiologia da Endometriose

A endometriose representa uma afecção ginecológica comum, acometendo de 5% a 15% das mulheres no período reprodutivo e até 3% a 5% no período de pós-menopausa. (Vigano et al, 2004; Bellelis et al, 2010). A prevalência dessa patologia pode chegar a 40 a 60% nas mulheres que apresentam dismenorreia. Cerca de 25 a 50% das mulheres inférteis têm endometriose. (Farquhar, 2000; D'Hooghe, 2003)

Um estudo epidemiológico realizado no Brasil entre os anos de 2009 a 2013 identificou 51 milhões de internações no nosso país, sendo que 71.818 (0,14%) dessas internações foram em decorrência das endometrioses, com uma parcela muito mais significativa do setor privado, correspondendo a 64,8%. (Podgaec et al, 2014)

Um dado preocupante que é a doença leva cerca de 7 a 10 anos para ser diagnosticada, em qualquer lugar do mundo. (Carneiro et al, 2013)

2.2 – Etiologia e Fisiopatologia da Endometriose

São diversos os locais de possíveis implantes de tecido endometrial, sendo mais comum de implantes na cavidade pélvica, especialmente o peritônio pélvico e ovariano, no fundo de saco posterior, septo retovaginal, intestino e bexiga. Implantes em sítios distantes são raros, porém já foram descritos lesões em pericárdio, pleura, fígado, rim, bexiga, cérebro, membros inferiores e cavidade nasal. (Liao, 2020)

A etiologia dessa doença ainda não é conhecida, porém existem teorias que tentam explicar sua origem; a primeira teoria é a da menstruação retrógrada, que ainda é

considerada uma das mais importante das teorias, porém não consegue explicar casos de endometriose em sítios distantes, como a pleural, no pericárdio e até mesmo no sistema nervoso central. (Liao, 2020)

A teoria da menstruação retrograda foi descrita por Sampson, em 1927. Segundo ele, ocorreria o refluxo de tecido endometrial através das trompas durante a menstruação, com posterior implantação e crescimento de tecido endometrial no peritônio e no ovário. Estudos recentes confirmam essa teoria, e ainda aponta que a distribuição dos implantes endometrióticos é assimétrica e relacionada tanto com a anatomia abdominopélvica quanto com o fluxo do líquido peritoneal. Vale ressaltar que 70 a 90% das mulheres apresentem menstruação retrógrada, mas apenas uma minoria irá desenvolver a patologia. (Nácul, Spritzer, 2010)

A teoria celômica proposta por Gruenwald em 1942 defende que o epitélio celomático que na vida intra-uterina deu origem ao epitélio germinativo ovariano e ao endométrio, de alguma maneira permaneceria no peritônio pélvico, com potencial de se metaplasiares em endométrio, surgindo assim focos de endometriose. (Gruenwald, 1942)

Outras teorias como a imunológica e a genética são pautadas devido a alteração na apoptose celular em portadoras de endometriose e a presença de polimorfismos nas mulheres com endometriose, aumentando a incidência da doença em filhas de mulheres portadoras. Endometriose em gêmeas também reforça o fator genético da doença. (Anaya et al, 2006)

Há também teorias que justificam a doença por disseminação hemática ou linfática. Estudo sugerem também uma etiopatogenia embasada no estresse oxidativo e inflamação, em que o aumento da oxidação das lipoproteínas poderia causar dano ao DNA das células endometriais (Murphy et al, 1998). Essa teoria é justificaria implantes a distância de tecido endometrial, como nos órgãos torácicos (pleura e pericárdio) e no sistema nervoso central.

2.3 – Quadro Clínico da Endometriose

A queixa mais frequente das pacientes com endometriose é dor, sendo a principal causa ginecológica de dor pélvica crônica nas mulheres. A endometriose é considerada profunda quando penetra mais de 0,5 cm no tecido em questão. Quando se percebem as lesões no exame físico, chama-se endometriose profunda, pois para se sentir alguma alteração no toque, certamente a lesão tem mais de 5 mm. (Lasmar 2017)

Sintomas característicos da endometriose são: dismenorreia, dispareunia, dor pélvica cíclica e infertilidade. (Bonocher et al, 2014)

Cerca de 2/3 das pacientes adolescentes com dismenorreia apresentam endometriose quando submetidas à laparoscopia, isso segundo uma revisão sistemática realizada por Janssen et al em 2013.

Evidências sugerem que esses sintomas da doença resultam de uma reação inflamatória no local de inserção do implante endometriais ectópicos, levando então a estímulos de dor. (Lebovic et al, 2001)

O estresse oxidativo com a produção de espécies reativas de oxigênio parece estar envolvido na fisiopatologia da endometriose, pois essas espécies reativas de oxigênio parecem estar aumentadas no líquido peritoneal de mulheres com diagnóstico de endometriose. (Van Langendonkt et al, 2002)

Estudos indicam que a existência de um ambiente inflamatório pélvico-abdominal seja permanente na paciente com endometriose, podendo apresentar nos focos inflamatórios interleucinas, macrófagos e outros componentes que podem estar relacionados com a dor. A endometriose profunda caracteriza-se por maior expressão de

processos invasivos do que a peritoneal superficial e a do endometrioma ovariano. (Bulun et al, 2012)

O quadro clínico pode ser classificado com os achados:

- 1 - dor cíclica, acíclica, ao contato;
- 2 - infertilidade: primária ou secundária;
- 3 - tumor (presença de massa palpável ao exame físico): sítio-dependente ao implante de endométrio ectópico. (Lasmar, 2017)

Porém a apresentação clínica da paciente pode variar expressivamente. Ela pode ser assintomática, ou apenas queixar-se de infertilidade. Outras queixas comuns também são: dor pélvica crônica, dor ovulatória, sintomas relacionados ao trato urinário (quando há implante de tecido ectópico nas vias urinárias) ou intestinais (quando os implantes ectópicos de endométrio acometem os intestinos ou circunda-os). Quando há acometimento dos intestinos, a paciente pode apresentar sintomas relacionados a síndrome do cólon irritável especialmente nos dias em que se encontra menstruada, e quando há acometimento das vias urinárias pode queixar-se de disúria, polaciúria, hematúria e etc. (Kennedy et al, 2005)

Diagnósticos diferenciais devem ser levantados com doença inflamatória pélvica e cistite intersticial, por poderem apresentar sintomatologia semelhante. O exame ginecológico pode ser normal, porém achados como dor à mobilização uterina ou anexos, retroversão uterina ou aumento do volume ovariano, são sugestiva de endometriose, embora esses não sejam achados específicos. Os sinais sugestivos de endometriose profunda (com penetração maior que 5 mm) são nodulações palpáveis durante o toque. Ao passar o espécuro, pode-se observar lesões violáceas na vagina ou no colo, quando há implantes endometriais nessas topografias. (Nacul et al, 2010)

2.4 – Tratamento Farmacológico e Cirúrgico da Endometriose

Os tratamentos disponíveis com terapias farmacológicas e cirúrgicas não são completamente eficazes ou isentos de efeitos adversos. Sua indicação é pautada para controle dos sintomas, e não a cura da doença em si. (Mirzaee, Ahmadi, 2021)

Os mecanismos de ação da terapia farmacológica procuram principalmente bloquear a secreção de estrogênio pelos ovários. Anticoncepcionais orais (ACO), progestogênios, danazol e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH-a) são usados para o tratamento da endometriose no intuito de aliviar os sintomas de curto prazo. No entanto, esses tratamentos podem ter efeitos colaterais consideráveis, como infertilidade. (Mirzaee, Ahmadi, 2021)

Em relação às terapias farmacológicas da dor associada à endometriose, a maioria das diretrizes sugere o uso de progestagenos, como o dienogeste ou acetato de medroxiprogesterona e uso de ACOs como terapia de primeira linha. Agonistas de GNRH e dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel podem ser considerados como tratamento de segunda linha. (Kalaitzopoulos et al, 2021)

O danazol possui efeito androgênico, como acne e ganho de peso, além de aumento dos níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) há ainda uma possível associação com o câncer de ovário. Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina geralmente diminuem os níveis de estrogênio mais do que o danazol, e seus efeitos colaterais relacionados à menopausa, como insônia, fogachos, baixa libido e ressecamento vaginal. Baixos níveis de estrogênio podem levar a osteoporose grave. Pacientes que usam tratamento com progesterona sofrem mais de edema, acne e manchas, podendo também reduzir os níveis séricos de HDL, o que eleva o risco cardiovascular. (Mirzaee, Ahmadi, 2021)

A opção cirúrgica no tratamento da endometriose engloba desde procedimentos de baixa complexidade, como cauterização de focos superficiais e liberação de aderências velamentosas, até intervenções complexas nos ovários, fundo de saco de Douglas, intestino, bexiga e ureteres, sendo que em alguns casos há a necessidade de uma equipe multidisciplinar na sala de cirurgia, com cirurgião geral, do aparelho digestivo, coloproctologista ou urologista. (Nacul et al, 2010)

O tratamento cirúrgico de endometriose partia de princípios oncológicos onde as lesões deviam ser removidas radicalmente. Essas medidas ainda são usadas, porém com menos abrangência, e apenas em casos onde há estenose intestinal ou uretral, ou massas ovarianas com aspecto duvidoso. Porém, hoje em dia é sabido que a extensão das lesões não tem correlação com a sintomatologia, infertilidade e dor crônica a longo prazo. (Vercellini et al, 2007)

O tratamento cirúrgico é indicado para pacientes que não respondam ao tratamento medicamentoso, bem como para aquelas que desejam engravidar espontaneamente. Estudos descrevem uma melhora nos sintomas após o tratamento conservador em torno de 60 a 80% das pacientes, com recorrência dos sintomas e índice de reoperação variando, entre os estudos, de 12 a 58%. (Vercellini et al, 2009)

O papel da cirurgia no tratamento da dor relacionada à endometriose também é importante. Nesse caso, é realizada a excisão dos implantes endometriais, bem como a excisão dos endometriomas. Em geral, é aconselhável manusear o tecido ovariano de forma cautelosa para evitar a redução da reserva ovariana. Quando se trata de infertilidade, as opções terapêuticas disponíveis e as estratégias diferem em comparação ao tratamento da dor. Os procedimentos cirúrgicos com a excisão de implantes endometrióticos e de ooforoplastia (em caso de endometriomas) têm maior grau de evidência e consistem na abordagem padrão. Nos casos de infertilidade a terapia hormonal geralmente não está indicada, exceto o uso de GnRH-a que pode ser usado como terapia de downregulation antes da fertilização in vitro ou da cirurgia (Kalaitzopoulos et al, 2021).

2.5 – Efeito da Atividade Física na Endometriose

Exercício físico realizado de maneira regular é amplamente estudado e compõe o tratamento em doenças envolvendo processos inflamatórios, como diabetes tipo 2 e câncer de cólon e mama, devido a seu efeito protetor anti-inflamatório. É sabido que a atividade física aumenta os níveis sistêmicos de várias citocinas com propriedades anti-inflamatórias. (Thune, Furberg, 2001)

Atualmente sabe-se que o músculo estriado funciona como um órgão endócrino, e por meio da sua contração, estimula a produção e liberação de miocitocinas, podendo influenciar e alterar o metabolismo e a produção de citocinas em outros tecidos e órgãos. (Tennfjord et al 2021)

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Tennfjord et al (2021), concluiu que a atividade física como tratamento para os sintomas da endometriose não pode ser determinada como fator de melhora do quadro, devido a limitações significativas dos estudos disponíveis no momento. Essa revisão incluiu 3 estudos que avaliaram 109 pacientes; cada estudo incluído encontrou algum grau de melhora na intensidade da dor, níveis de estresse, bem-estar ou autoimagem, no entanto, devido a fatores de confusão, o efeito do exercício físico isoladamente não pôde ser determinado. Além disso, a heterogeneidade das medidas de resultados e relatórios incompletos de resultados impossibilitaram a realização de uma meta-análise quantitativa. (Tennfjord et al 2021)

Bonoche et al (2014) afirma que a análise dos dados disponíveis na literatura mostra que não há estudos controlados e randomizados que identifique se o exercício físico previne a ocorrência ou progressão da endometriose e em que medida este pode ser benéfico para a doença. Os poucos trabalhos existentes são do tipo observacional, com pouca ou nenhuma significância estatística, mas que apontam uma relação inversa entre

a prática de exercício físico e o risco de endometriose. É importante destacar que esses mesmo estudos avaliados por esse autor também chamam a atenção para a possibilidade de que conclusões sobre o efeito não protetor do exercício em mulheres com endometriose possam ser decorrentes do desconforto vivenciado, o que impede a prática de exercício físico.

O estudo de Hemmert et al (2019), avaliou 473 mulheres, com idades entre 18 e 44 anos que foram submetidas a laparoscopia ou laparotomia, independentemente da indicação clínica, onde fatores de estilo de vida foram avaliados antes da cirurgia. Não houve associações entre mulheres com endometriose e que faziam atividades físicas semanais, atividade moderada e vigorosa. Pode ser notado uma tendência modesta entre o tempo total diário sentado e o aumento do risco de endometriose.

Um estudo realizado por Poli-Neto et al (2020) avaliou o limiar de dor em 21 pacientes saudáveis e 21 pacientes com endometriose que realizaram exercício de força em cadeira extensora por 4 semanas consecutivas. O regime de exercícios de força usado neste estudo aumentou os limiares de dor em mulheres saudáveis, mas não em mulheres com sintomas dolorosos relacionados à endometriose. A conclusão foi que a manutenção ou mesmo a piora da percepção da dor após o exercício em mulheres com dor persistente, como aquelas com endometriose, pode limitar sua adesão a um treinamento físico de rotina, o que, por sua vez, poderia impedi-las de experimentar os efeitos benéficos do exercício a longo prazo.

Warren et al (2001) propôs que exercício extenuante sem a devida reposição calórica alteraria a pulsatilidade fisiológica do GnRH, o que poderia levar a uma menarca atrasada ou interrupção da ciclicidade menstrual. Essa diminuição do GnRH é deflagrada por esportes que enfatizam a magreza e a restrição nutricional, o que levaria essas atletas a desenvolverem um hipoestrogenismo, o que além de afetar o ciclo menstrual, também levaria a uma redução da densidade óssea podendo desencadear inclusive osteoporose. Nesses casos, aumentar a ingestão calórica para compensar a alta demanda de energia pode ser suficiente para reverter a disfunção menstrual e estimular o acúmulo ósseo.

Há indícios de que o exercício físico regule efeitos adversos causados pelo tratamento farmacológico empregado na endometriose, como os relacionados ao uso de Danazol e GnRH sintético.

2.6 – Efeitos Relacionados a Dieta na Endometriose

Revisões sistemáticas e metanálises como a realizada por Hoorsan et al (2017), evidenciam um risco aumentando de endometriose em mulheres que fazem uso de cálcio, leite, ovos, bacon e carne vermelha.

Porém, uma outra metanálise qualitativa realizada por Qi X. et al (2021) envolvendo 120.706 participantes demonstrou que a ingestão de laticínios reduziria o risco de endometriose e ainda sugeriu que há uma relação dose-dependente, com redução expressiva do risco de endometriose quando a ingestão de leite e seus derivados era maior que 21 porções por semana. Essa própria metanálise usou dados de outras cinco pesquisas menores que envolveram 2.765 casos, e que apontaram uma associação onde a ingestão de laticínios aumentaria o risco de endometriose. São pontos positivos dessa metanálise: baixa a moderada heterogeneidade entre os estudos, sendo também uma metanálise qualitativa (avaliação da dose-resposta) de resultados confiáveis.

Logo, podemos perceber que os estudos em certos pontos são conflitantes entre si, e esse fato destaca a importância de levar em consideração o nível de evidência e sua metodologia, para que a partir disso possa-se tomar condutas clínicas e então orientar melhor os pacientes a respeito do tema. (Qi X. et al 2021)

Nessa metanálise de Qi X. et al (2021) também foi demonstrado que o risco de endometriose reduziria significativamente quando a ingestão de produtos lácteos com alto teor de gordura fosse maior que 18 porções por semana. Porém, na análise qualitativa,

essa associação não foi encontrada para a ingestão de derivados do leite com baixo teor de gordura, e a dose-resposta não pôde ser analisada pois a quantidade de estudos disponíveis era limitada.

Tratando-se de laticínios específicos, como o queijo, foi observado que seu consumo reduz o risco de endometriose e houve ainda uma relação dose-dependente também. Outros produtos como leite integral, leite desnatado, sorvetes e iogurtes, não demonstraram evidências significativas de associação com o desenvolvimento de endometriose. Outro achado relevante dessa metanálise é que a alta ingestão de manteiga tenderia a aumentar o risco de endometriose, porém havia aqui também uma quantidade de estudos limitados.

Mahnaz Ashrafi et al avaliou a implementação de dieta e o risco de endometriose em mulheres iranianas (2020). Apesar das limitações, essa pesquisa demonstrou que há alguma associação entre ingestão de vegetais verdes, carne vermelha, laticínios, queijo, frutas frescas e leguminosas com menor risco de endometriose. Esses resultados destacam a necessidade de avaliações prospectivas adequadas para estudar esses fatores em mulheres férteis com endometriose. (Ashrafi et al, 2020)

Um estudo coorte realizado por Harris et al (2018) relacionou o consumo de frutas e vegetais com o risco de endometriose; esse estudo contou com a participação de 2.609 mulheres que apresentavam endometriose confirmada por laparoscopia. Os resultados desse estudo representam dieta coletada prospectivamente ao longo de 2 décadas, o que aumenta a força de evidência dos seus achados.

Nesse estudo de Harris et al (2018), foi observado uma associação inversa não linear entre maior consumo de frutas e risco de endometriose confirmada por laparoscopia. Essa associação inversa foi particularmente evidente para frutas cítricas. As mulheres que consumiram 3, 4, 5 e 6 ou mais porções por dia de frutas e vegetais tiveram 9%, 10%, 18% e 12% de risco reduzido de endometriose em comparação com mulheres que consomem 2 ou menos que duas porções por dia, respectivamente. No caso específico

de frutas cítricas foram associadas a um menor risco de endometriose. Mulheres que consumiram uma ou mais porções porção de frutas cítricas por dia tiveram um risco de endometriose 22% menor em comparação com aquelas que consumiram menos que uma porção por semana. Além disso, a associação observada com frutas foi mais forte entre os fumantes, sendo as mulheres que nunca fumaram possuíam um efeito protetor mais potente em comparação com as fumantes.

Quanto aos vegetais, o estudo de Harris et al (2018), não observou nenhuma associação entre a ingestão total de vegetais e o risco de endometriose. Em contrapartida, a ingestão de vegetais crucíferos (principalmente couve-flor, repolho, couve de Bruxelas), milho, ervilha e feijão, foi associada a um risco aumentado de endometriose.

Não foram observadas associações significativas com nenhum dos nutrientes examinados após ajuste para ingestão de alimentos fontes desses nutrientes. O ajuste para ingestão de gordura trans e ácidos graxos ômega-3, que já foram associados à endometriose nesta coorte, não influenciou os resultados. (Harris et al, 2018)

Tratando-se de gorduras trans, há indícios de que seu consumo aumente o risco de diagnóstico de endometriose em pacientes que ingerem grandes quantidades. Ácidos graxos trans estão associados a marcadores circulantes mais altos de inflamação sistêmica. A maior ingestão foi associada ao aumento da atividade do sistema do fator de necrose tumoral, com maiores concentrações de receptores do fator de necrose tumoral, maiores concentrações de IL-6 plasmática e proteína C-reativa. A ativação de respostas inflamatórias pode representar importantes etapas mediadoras no favorecimento de eventos mediados por endometriose, mas essa relação ainda precisa ser confirmada. (Parazzini et al, 2013)

Alguns alimentos já foram citados na literatura como possíveis gatilhos para piora sintomatológica na endometriose, porém, os estudos que chegaram a essas conclusões foram feitos com poucos pacientes e com a presença de alguns vieses que tornam as evidências baixas. (Hujis e Nap 2020)

A revisão de Huijs e Nap (2020) que incluiu esses estudos apontou a importância em falar sobre eles, mesmo tendo evidências fracas, pois as pacientes frequentemente perguntam em consulta se há impacto ou não na sua ingestão. Foram citados como nutrientes que ao serem evitados poderiam levar a efeitos positivos: soja, glúten e FODMAP (alimentos fermentáveis que são mal absorvidos pelos intestinos, e que podem causar algum grau de desconforto intestinal).

A soja é rica em fitoestrógenos e pode estimular a atividade estrogênica; supõe-se que diminuir a ingestão de soja diminua também a quantidade de estrógenos circulantes e conseqüentemente haveria uma melhora dos sintomas a partir de sua suspensão na dieta. O estudo que levantou tal preposição foi feito apenas com duas mulheres, logo não há evidências suficientes para aconselhar pacientes com endometriose a evitar a ingestão de soja e seus derivados. (Huijs, Nap, 2020)

O trigo possui gliadina e aglutinina, e essas substâncias, teoricamente, podem aumentar a permeabilidade intestinal levando assim a uma ativação do sistema imunológico, o que supostamente contribuiria para uma resposta inflamatória crônica e pioraria os sintomas da endometriose, porém nenhum estudo pode demonstrar na prática essa informação. (Keita, Soderholm, 2010)

O estudo que avaliou a relação entre FODMAP e endometriose e concluiu que essa seria benéfica se evitada, levou em consideração apenas pacientes com endometriose e síndrome do intestino irritado, o que enfraquece o grau de evidência, visto que não há como explicar os efeitos da baixa ingestão de FODMAP como específicos para suprimir a endometriose isoladamente. (Moore et al., 2017)

Teoricamente, a vitamina D faz a homeostase óssea e possui importante função imunológica ao promover efeitos anti-inflamatórios. Estudos que avaliaram pacientes

com endometriose que fizeram uso de vitamina D isolada não apresentou nenhum grau de regressão dos sintomas. (Almassinokiani et al., 2016)

Um estudo caso-controle retrospectivo realizado por Schink et al (2019) com 156 mulheres com endometriose e 52 controles pareados concluiu que pacientes com endometriose sofreram significativamente mais de comorbidades relacionadas à dieta, como intolerâncias alimentares (25,6% versus 7,7%) e alergias (57% versus 31%) em comparação aos controles. Sintomas gastrointestinais como constipação, flatulência, pirose, diarreia ou defecação frequente, foram maiores no grupo com endometriose (77% versus 29%). A ingestão de nutrientes de pacientes com endometriose diferiu significativamente em comparação com controles com uma ingestão significativamente menor de ácidos orgânicos, maltose, glicogênio, ácido tetradecenóico, metionina, lisina, treonina e histidina. A ingestão total de proteínas animais foi significativamente menor no grupo com endometriose em relação aos controles. Esse estudo de Schink et al sugere em sua conclusão que uma intervenção dietética por um nutricionista profissional pode ajudar a reduzir a carga de doenças nas mulheres afetadas com endometriose.

A revisão sistemática de Nirgianakis et al avaliou a efetividade da dieta no tratamento da endometriose. Dado que quase todos os estudos nesta revisão encontraram uma redução significativa da dor nessas pacientes, intervenções dietéticas parecem promissoras para tratar sintomas relacionados à endometriose. (Nirgianakis et al, 2022)

2.7 – Efeitos do Tabagismo na Endometriose

O tabagismo pode alterar a aromatase, bem como aumentar a resposta inflamatória do corpo. (Goncalves et al, 2011)

Várias linhas de evidências sugerem que a endometriose está associada a uma série de fatores de risco, incluindo certos estilos de vida e comportamentos como uso de álcool, IMC baixo e tabagismo. No entanto, a associação com alguns desses fatores de risco permanece controversa. No estudo de HJ Kim et al. foi visto que o tabagismo estava significativamente associado à endometriose. Nesse estudo foi visto que o tabagismo é um fator mais significativo para mulheres geneticamente predispostas e que o risco de doença nessa população é exacerbado pela presença desses fatores ambientais. Isso enfatiza a importância de aconselhar as mulheres com tendência familiar a evitar exposições ambientais de alto risco, como o tabagismo, pois isso pode ter um efeito redutor de risco extra sobre a endometriose. (Kim et al, 2021)

Como a endometriose é uma condição dependente de estrogênio, a associação inversa entre tabagismo e endometriose encontrada em alguns estudos tem sido geralmente atribuída ao efeito antiestrogênico do tabaco. (Goncalves et al, 2011)

Uma revisão sistemática concluiu que não houve associação entre tabagismo e endometriose; no entanto, a maioria dos estudos incluídos na análise baseou-se em autorrelato e relatam estimativas brutas de associação. Nenhuma associação foi encontrada considerando subgrupos de fumantes: ex-fumantes, fumantes atuais, carga de tabagismo moderada e carga de tabagismo pesada, nem nas análises de sensibilidade e subgrupo. (Bravi et al, 2014)

2.8 – Efeitos da Cafeína na Endometriose

Supõe-se que a ingestão de cafeína seja influente na fisiopatologia das doenças ginecológicas devido à sua capacidade de influenciar o estradiol. O consumo moderado de cafeína foi associado à redução das concentrações de estradiol entre as mulheres brancas, enquanto a ingestão de refrigerantes com cafeína e chá verde foi associada ao

aumento das concentrações de estradiol em todas as raças (Schliep et al, 2012). Porém essa evidência é fraca, e na prática não pôde ser correlacionada com a endometriose.

Uma meta-análise recente, incluindo oito estudos, não encontrou evidências de que a ingestão de café ou cafeína aumentasse o risco de endometriose para qualquer consumo versus não consumo. No entanto, seis dos oito estudos avaliaram apenas a ingestão retrospectiva de cafeína, tornando o viés de memória uma preocupação potencial para a conclusão desses trabalhos. (Chiaffarino et al, 2014)

A meta-análise de 2021 de Kechagias et al. sugere que o consumo de cafeína não parece estar associado ao risco aumentado de endometriose. No entanto, a ingestão de grande quantidade de ingestão de cafeína (>300 mg/dia) possivelmente Nossa meta-análise sugere que o consumo de cafeína não parece estar associado ao aumento do risco de endometriose. No entanto, altas quantidades de ingestão de cafeína (>300 mg/dia) pode estar possivelmente associado à doença. Os resultados devem ser interpretados com cautela devido ao alto risco de viés e heterogeneidade entre os estudos utilizados. Estudos clínicos de grande porte bem desenhados e randomizados são necessários para elucidar essa relação potencial e determinar o papel exato de cafeína na fisiopatologia da endometriose. (Kechagias et al, 2021)

2.9 – Efeitos do Álcool na Endometriose

O álcool pode aumentar a resposta inflamatória do corpo, logo pode ser aventado alguma relação com a endometriose, visto que essa possui uma base inflamatória. (Cassano et al, 2011)

Porém, apesar das respostas imunológicas endócrinas bem documentadas ao álcool, os estudos epidemiológicos que avaliam o papel do álcool no risco de endometriose são ambíguos, talvez devido a diferentes metodologias e objetivos dos estudos e à dificuldade em capturar o álcool antes do desenvolvimento da doença devido à latência relativamente longa (7–11 anos) entre os sintomas e o diagnóstico. (Hemmert et al, 2019)

O consumo de álcool e uma dieta rica em gorduras trans têm mostrado impacto negativo na ocorrência de endometriose. (Helbig et al, 2021)

3 – OBJETIVOS

Atualmente há um crescente interesse das pacientes com diagnóstico de endometriose buscando por modificações nos hábitos de vida, como dieta e exercício físico, como possível tratamento complementar ou alternativo da endometriose. Contudo, o potencial terapêutico das intervenções dietéticas e com prática de exercício físico não é claro e até o momento não existem diretrizes sobre tal assunto para auxiliar os médicos no momento da instituição da terapia.

Visto que a terapia farmacológica e até mesmo a abordagem conservadora (cirúrgica) não alcançam a cura completa ou sequer a remissão da sintomatologia em todos os casos, se faz necessário o estudo de terapias alternativas com o intuito de agregar qualidade de vida para as pacientes que sofrem com endometriose.

Unindo essa busca crescente por terapias alternativas pelas pacientes mais o fato de alguns casos serem refratários à terapia clínica e cirúrgica convencional, e partindo do pressuposto que a endometriose é uma doença de causa inflamatória, propor estudos que correlacionam a ação anti-inflamatória dos hábitos de vida (como os dietéticos e prática regular de exercício físico) com a doença pode ser um grande passo no intuito de melhorar as evidências acerca do tema e, conseqüentemente, impactar diretamente na qualidade de vida das pacientes portadoras de endometriose.

Esse estudo tem como objetivo geral compilar informações a respeito do impacto de dieta e exercício físico numa possível terapêutica complementar da endometriose.

Outrossim, será revisado sistematicamente os estudos existentes sobre o efeito de intervenções dietéticas e de exercício físico regular na endometriose.

Como objetivo específico, será descrito um resumo sobre endometriose, abordando conceitos iniciais, epidemiologia, etiopatogenia e teorias etiológicas, fisiopatologia, fatores de risco, quadro clínico, achados de exame físico e exames complementares, diagnóstico e tratamento.

Outro objetivo específico desse estudo é descrever a relação entre fatores de risco modificáveis com a endometriose, como o tabagismo, alcoolismo e ingestão de bebidas que possuem cafeína.

4 – MATEIRAL E MÉTODOS

Essa revisão da literatura foi realizada usando as bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar. Para esses sítios de pesquisa, foram usados os seguintes termos: “endometriose”, “dieta e endometriose”, “exercício físico e endometriose”, “tratamento não farmacológico da endometriose”, e seus correspondentes em inglês: “endometriosis”, “diet and endometriosis”, “exercise and endometriosis”, “non-pharmacological treatment of endometriosis”.

Todo este processo de pesquisa e busca por informações ocorreu entre fevereiro e maio de 2022.

Datas de publicações mais recentes foram preferíveis, com ênfase nos últimos cinco anos ou última década, porém alguns estudos mais antigos também foram incluídos devido a qualidade de suas informações.

Todos os artigos relevantes ao tema em discussão foram considerados desde que escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

De forma a determinar a sua relevância, todos os artigos que cumpriram os requisitos enunciados foram submetidos, independentemente, a uma triagem pelas duas participantes dessa monografia. Os que foram de relevância foram incluídos nessa revisão de literatura acerca do tema “Endometriose e Tratamento Não Medicamentoso”

5 – RESULTADOS

Os estudos disponíveis até a atualidade são discordantes entre si em alguns aspectos, e isso ocorre por vários motivos, como a variabilidade no desenho dos estudos, como são adotados os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, por presença de vieses e também por muitas das vezes possuírem um N de pacientes estudados pequeno.

Trabalhos científicos epidemiológicos que avaliam o efeito dos fatores de risco modificáveis (principalmente tratando-se do exercício físico e dieta) na endometriose possuem resultados conflitantes. Capturar a exposição antes da doença é difícil devido ao longo período de latência da endometriose. (Hemmert et al, 2019)

Estudos bem controlados, utilizando instrumentos validados para avaliação e acompanhamento, grupos de estudo bem definidos e protocolo de exercícios bem estabelecido podem demonstrar o real papel dos fatores de risco modificáveis no tratamento da endometriose. Com base nisso, modelos experimentais de endometriose se justificariam, pois permitiriam caracterizar a evolução temporal da doença para elucidar se o exercício físico e a dieta (esses dois, principalmente) são de fato capaz de interferir no desenvolvimento da lesão da endometriose.

6 – DISCUSSÃO

A endometriose é uma doença de caráter crônico, possui uma alta prevalência e nem sempre há regressão dos sintomas com a instituição do tratamento clínico ou até mesmo cirúrgico.

Partindo desse ponto e avaliando a busca ativa pelas pacientes para formas de melhorarem dos sintomas, atuar sobre os fatores de risco modificáveis são uma possibilidade para o tratamento de tal doença.

Atividades de autogestão podem ser importantes ferramentas de capacitação. Uma pesquisa online australiana realizada em âmbito nacional demonstrou que até 3 a cada 4 mulheres com endometriose usam estratégias de autogestão, que consistem em diversas escolhas de autocuidado e estilo de vida, como meditação, exercícios e nutrição. Quase metade (44%) das mulheres tentou gerenciar sua endometriose por conta própria com a adaptação de escolhas alimentares, como uma dieta sem glúten ou vegana. A eficácia das escolhas alimentares foi classificada com uma pontuação de 6,4 em 10 nesta pesquisa nacional online. (Armour et al., 2019)

Inúmeras fontes podem ser encontradas na internet divulgando restrições alimentares, dietas completas e programação de treino diário para o tratamento da endometriose, sem nenhuma referência ou acompanhamento de algum profissional habilitado para tal.

Essas dietas e treinos são muitas vezes criadas pelos próprios pacientes e são baseadas em sua própria experiência, e não em evidências científicas. Huijs e Nap (2020) apontam que a implementação das mudanças alimentares a partir dessas dietas pode resultar em deficiências nutricionais, pois muitos produtos alimentares são excluídos da dieta e não são substituídos adequadamente. Seguindo o mesmo raciocínio, a realização

de atividades físicas sem uma avaliação médica prévia e acompanhada de algum profissional da área pode ser lesiva.

A adesão à essa rotina imposta sem evidências pode ser dispendiosa em dinheiro e tempo. Por fim, as mulheres podem desenvolver sentimento de culpa e estresse quando não conseguem aderir à dieta e a prática diária de atividade física. Há pouca evidência científica para os efeitos da nutrição e do exercício na endometriose. A maioria dos estudos sobre a associação entre nutrição e endometriose são estudos de caso-controle que investigam a ingestão alimentar e o risco de endometriose em vez do papel no tratamento. (Huijs, Nap, 2020).

Com os estudos disponíveis até o momento ainda é muito cedo para desenvolver uma dieta de endometriose. Mais estudos são necessários para coletar evidências que sustentem as especulações.

As descobertas emergentes sobre o papel de vegetais, frutas, carne vermelha, vitaminas em geral, laticínios, café e gorduras insaturadas são inconsistentes. Alguns mecanismos biológicos têm sido sugeridos para apoiar o papel de todos esses fatores dietéticos em afetar o risco de endometriose, mas os dados epidemiológicos não suportam consistentemente essas hipóteses. (Parazzini et al, 2013)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma dieta saudável compreende uma combinação de diferentes alimentos, incluindo alimentos básicos (como cereais ou tubérculos amiláceos ou raízes como batata, inhame, inhame ou mandioca), legumes, frutas e vegetais e alimentos de origem animal (carne, peixe, ovos e leite).

Nutrientes com propriedades anti-inflamatórias diretas ou indiretas podem ser eficazes contra os sintomas de dor relacionados à endometriose, mas não na recorrência de endometriomas. Não está claro quais produtos alimentares específicos podem ser

eficazes contra os sintomas da endometriose e em quais quantidades eles devem ser implementados nos hábitos alimentares diários. (Huijs, Nap, 2020)

O empoderamento do paciente é mais forte quando os pacientes são capazes de influenciar seus sintomas mudando seu estilo de vida por conta própria. A fim de estimular o empoderamento do paciente por meio da mudança de hábitos alimentares, é importante obter mais evidências sobre a eficácia de produtos alimentares específicos e suas dosagens adequadas. (Huijs, Nap, 2020)

7 – CONCLUSÃO

Esta revisão resumiu que endometriose é um fenômeno de várias etapas em que uma fase de estabelecimento da doença é seguida por proliferação, vascularização e invasão peritoneal das lesões endometrióticas com a manifestação concomitante de uma resposta inflamatória.

Partindo da base fisiopatológica onde essa inflamação seria o ponto inicial de onde desencadeia os sintomas, há o intuito em relacionar práticas de hábitos de vida que indicam um controle de resposta inflamatórias, como atividade física contínua, dieta, cessar tabagismo e alcoolismo, no sentido de controlar os sintomas da endometriose.

Capacitar pacientes que sofrem de doenças crônicas, incluindo endometriose, dando-lhes oportunidades de influenciar positivamente sua dor, empoderando-as, pode resultar na diminuição da sensação de desamparo e aumento da qualidade de vida (O'Hara et al., 2019).

Apesar dos resultados conflitantes relatados pelos poucos estudos epidemiológicos, as implicações para a saúde pública e a plausibilidade biológica de um efeito benéfico de alguns nutrientes ou prática regular de atividade física na endometriose sugerem que mais pesquisas devem ser realizadas nessa área.

Não há ainda evidências suficientes que possam indicar a criação de um guideline ou protocolo específico para tratamento não medicamentoso e cirúrgico da endometriose.

Também não há base científica suficiente para que seja adotada orientações clínicas específicas acerca de certos nutrientes na dieta da paciente com endometriose, tampouco programa ou rotina de atividade física que evitaram determinados sintomas da doença.

Portanto, ressalta-se o papel do médico em incentivar uma dieta equilibrada e a prática de exercícios físicos, independentes desses serem modificadores do curso clínico da endometriose.

Além disso, incentivar práticas como redução do tabagismo deve ser feito pela equipe médica. Principalmente as mulheres com alto risco hereditário de endometriose, pois evitar exposições ambientais de alto risco, como o tabagismo, parece ter um efeito redutor de risco extra sobre a endometriose.

Para concluir, indica-se a importância em continuar estudando o tema, tanto referente as bases fisiopatológicas para melhor compreensão dos mecanismos patológicos da endometriose quanto do impacto de certas práticas como uma possível terapia alternativa à medicamentosa e cirúrgica.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anaya JM, Gomez L, Castiblanco J. Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? *Clin Dev Immunol* 2006; 13(2-4):185-95.

Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 4960–4966

Armour, M., Sinclair, J., Chalmers, J.K., Smith, C.A. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. *B.M.C. Complement Altern. Med.* 2019; 19: 17

Ashrafi M, Jahangiri N, Jahanian Sadatmahalleh SH, Aliani F, Akhoond MR. Diet and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril.* 2020;14(3):193-200.

Bellelis, P et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica: uma série de casos. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2010, v. 56, n. 4, pp. 467-471.

Bergström I, Freyschuss B, Jacobsson H, Landgren BM: The effect of physical training on bone mineral density in women with endometriosis treated with GnRH analogs: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005, 84:380–383.

Bonocher, C M, Montenegro, ML, Rosa e Silva, JC, Ferriani, RA, & Meola, J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2014 12(1), 4.

Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, et al. Tabagismo e risco de endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise. *BMJ Open* 2014; 4: e006325.

Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME et al. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2012; 30:39-45.

Carneiro MM, Filogônio ID, Costa LM et al. Clinical prediction of deeply infiltrating endometriosis before surgery: is it feasible? A review of the literature. *Biomed Res Int*. 2013; 564153.

Carpenter SE, Tjaden B, Rock JA, Kimball A: The effect of regular exercise on women receiving danazol for treatment of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1995, 49:299–304.

Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Vigano P, et al. Consumo de café e cafeína e risco de endometriose: uma meta-análise. *Revista Europeia de Nutrição* 2014; 53 :1573-1579.

D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C: Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003, 21:243–254.

Farquhar CM: Extracts from the “clinical evidence”. *Endometriosis*. *BMJ* 2000, 320:1449–1452.

Febbraio MA: Exercise and inflammation. *J Appl Physiol* 2007, 103:376–377.

Goncalves DM, de Liz R, Girard D. The inflammatory process in response to nanoparticles. *Scientific World Journal* 2011; 11:2441–2442.

Gruenwald P, Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44:470-4.

Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2018; 33(4): 715-727.

Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, Simonsen SE, Stanford JB, Byun J, Smith KR. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 Jan; 33(1):19-25.

Helbig M, Vesper AS, Beyer I, Fehm T. Does Nutrition Affect Endometriosis? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Feb;81(2):191-199.

Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Akhlaghdoust M, Hoorsan R, et al. Diet and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis study. *Iran Red Crescent Med J*. 2017;19 (09): e41248

Huijs E, Nap AW. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020.

Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19(5):570-82.

Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, Dinas K, Daniilidis A. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health*. 2021 Nov 29;21(1):397.

Kechagias KS et al. The Relation between Caffeine Consumption and Endometriosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021, 13(10).

Keita, A.V., Soderholm, J.D. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 718–733

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20(10):2698-704.

Kim HJ, Lee HS, Kazmi SZ, Hann HJ, Kang T, Cha J, Choi S, Swan H, Kim H, Lee YS, Ahn HS. Familial risk for endometriosis and its interaction with smoking, age at menarche and body mass index: a population-based cohort study among siblings. *BJOG*. 2021 Nov;128(12):1938-1948.

King H. *Hippocrates' woman: reading the female body in ancient Greece*. London: Routledge; 1998.

Lasmar, RB. *Tratado de Ginecologia*. Grupo GEN, 2017.

Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN: Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001, 75:1–9.

Liao, A. *Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente 2a ed*. Editora Manole, 2020.

Mirzaee F, Ahmadi A. Overview of the Effect of Complementary Medicine on Treating or Mitigating the Risk of Endometriosis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2021, v. 43, n. 12, pp. 919-925.

Moore, JS, Gibson, PR, Perry, RE, Burgell, RE. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2017; 57: 201–205

Murphy AA, Palinski W, Rankin S et al. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril*. 1998; 69(6):1092-4.

Nácul, AP, Spritzer, PM. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2010, v. 32, n. 6, pp. 298-307.

Nirgianakis K, Egger K, Kalaitzopoulos DR, Lanz S, Bally L, Mueller MD. Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: a Systematic Review. *Reprod Sci*. 2022 Jan;29(1):26-42.

O'Hara R, Rowe H, Fisher J. Self-management in condition-specific health: a systematic review of the evidence among women diagnosed with endometriosis. *BMC Womens Health*. 2019 Jun 19;19(1):80.

Osmanlıoğlu Ş, Sanlier N. The relationship between endometriosis and diet. *Hum Fertil (Camb)*. 2021 Oct 27:1-16

Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod Biomed Online*. 2013 Apr; 26(4): 323-36.

Podgaec S. Manual de endometriose – Febrasgo. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.11-23.

Poli-Neto OB, Oliveira AMZ, Salata MC, Cesar Rosa-E-Silva J, Machado DRL, Candido-Dos-Reis FJ, Nogueira AA. Strength Exercise Has Different Effects on Pressure Pain Thresholds in Women with Endometriosis-Related Symptoms and Healthy Controls: A Quasi-experimental Study. *Pain Med*. 2020 Oct 1;21(10):2280-2287.

Qi X, Zhang W, Ge M, et al. Relationship Between Dairy Products Intake and Risk of Endometriosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8:701860. Published 2021 Jul 22.

Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927;3(2):93-110.43.

Schink M, Konturek PC, Herbert SL, Renner SP, Burghaus S, Blum S, Fasching PA, Neurath MF, Zopf Y. Different nutrient intake and prevalence of gastrointestinal comorbidities in women with endometriosis. *J Physiol Pharmacol.* 2019 Apr; 70(2).

Schliep KC, Schisterman EF, Mumford SL, Pollack AZ, Zhang C, Ye A, et al. Caffeinated beverage intake and reproductive hormones among premenopausal women in the BioCycle Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 95:488–497.

Tennfjord MK, Gabrielsen R, Tellum T. Effect of physical activity and exercise on endometriosis-associated symptoms: a systematic review. *BMC Women's Health* 21, 2021, 355

Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose–response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:530–550.

Van Langendonckt A, Casanas-Roux F, Donnez J: Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002, 77:861–870.

Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update.* 2009;15(2):177-88.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod.* 2007;22(1):266-71.

Viganò, P, Parazzini, F, Somigliana, E, Vercellini, P Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2004; 18:177-200.

Warren MP, Perlroth NE. Os efeitos do exercício intenso no sistema reprodutor feminino. *Revista de Endocrinologia* 2001; 170 :3-11.