

A INFLUÊNCIA DA MODULAÇÃO INTESTINAL NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO

Emily Schönfelder Proença, Laura Wicher Cerqueira Cesar Fernandes, Flávia Aparecida Machado Cordeiro.

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, emyschonfelder@gmail.com.

Resumo

Endometriose é uma condição crônica definida pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora do útero, fator que pode levar à inflamação sistêmica induzida por estrogênio. A patologia é frequentemente encontrada, tendo incidência em uma a cada dez mulheres em idade reprodutiva, podendo apresentar ou não sintomas clínicos, como: dores pélvicas, dismenorreia, dispareunia, disquezia, disúria, dificuldade para engravidar, entre outros. A microbiota intestinal tem sido pauta em pesquisas com mulheres que convivem com a doença, da mesma forma que a alimentação vem sendo utilizada junto ao alívio de sintomas. Desta maneira, a revisão a seguir teve o objetivo de buscar a relação intestino-endometriose-alimentação e a partir dos resultados encontrados é possível concluir que a modulação intestinal tem papel benéfico no tratamento da patologia.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Endometriose. Dieta.

Área do Conhecimento: Nutrição.

Introdução

A endometriose era considerada “uma doença inflamatória crônica definida como a presença de tecido semelhante ao endométrio fora do útero”, de acordo com Kennedy et al. (2005, p.1). No entanto, com mais pesquisas, ela também agora é definida como “uma síndrome clínica sistêmica complexa, impactando muito a saúde reprodutiva e a qualidade de vida de mulheres em idade fértil” (Wang et al., 2024, p.1). Embora não variem de acordo com a gravidade da disfunção, os principais sintomas associados são: dismenorreia, dor pélvica crônica ou dor acíclica, dispareunia de profundidade, alterações intestinais cíclicas (distensão abdominal, sangramento nas fezes, constipação, disquezia e dor anal no período menstrual), alterações urinárias cíclicas (disúria, hematúria, polaciúria e urgência miccional no período menstrual) e infertilidade (Podgaec et al., 2018).

Existem diversas teorias a respeito das origens do tecido endometriótico, contudo a mais amplamente aceita diante da causalidade da endometriose é a menstruação retrógrada, proposta por Sampson (1997), na qual o tecido endometrial, ao invés de ser expelido pelo útero, retorna pelas trompas de falópio e atinge a cavidade peritoneal, onde se implanta em locais ectópicos. Embora a etiologia da endometriose seja multifacetada e ainda não completamente compreendida, fatores genéticos, imunológicos, anatômicos, hormonais e ambientais se mostram relevantes (Oral; Araci, 1997). Além disso, nos últimos anos, os estudos identificaram conexões entre a microbiota intestinal e reprodutiva com diversas doenças ginecológicas, tal como, uma ligação com a endometriose. A desregulação dessa microbiota pode desencadear a síndrome ao elevar citocinas pró-inflamatórias, prejudicar a vigilância imunológica, alterar os perfis de células imunológicas, metabolismo anormal de estrogênio e sinalização hormonal. (Wang et al., 2024)

Não existe cura definitiva para a endometriose; os tratamentos consistem em medicação hormonal, remoção cirúrgica das lesões, ou ambos, muitas vezes com efeitos colaterais e eficácia abaixo do ideal (OMS, 2023). Com isso, o tratamento padrão para endometriose pode ser insuficiente ou pode ser acompanhado por efeitos colaterais inaceitáveis. A partir disso, houve um interesse crescente em estratégias de autogerenciamento, como a inserção de dietas a fim de diminuir a inflamação sistêmica e, conseqüentemente, os sintomas gerados pela endometriose.

Metodologia

Para realizar esta revisão integrativa, foram pesquisados artigos nas bases de dados Scielo, PubMed e MedLine de modo a utilizar as palavras-chaves. Os critérios de inclusão foram os artigos em idioma inglês e português publicados nos últimos dez anos, estudos feitos em humanos e os que abordassem o tema e objetivo do trabalho. A partir disso, foram excluídos os artigos publicados antes de 2014, os realizados em camundongos e aqueles que não correspondiam com o objetivo: associar a microbiota intestinal com a endometriose.

Resultados

Os resultados mostraram que bactérias intestinais específicas têm relação com a endometriose e que a disbiose favorece o seu desenvolvimento, assim como a intervenção dietética é capaz de auxiliar no tratamento da patologia. Dessa forma, dividimos dez artigos em duas tabelas, sendo: a primeira contendo os relacionassem microbiota-endometriose e a segunda, dieta-endometriose.

Tabela 1 - Artigos que relacionam a microbiota intestinal com a endometriose.

Autor/ ano	Tipo de estudo	Características do estudo	Resultados
TANG <i>et al.</i> 2024	Randomização Mendeliana	Associação genética de bactérias intestinais; testes de heterogeneidade, testes de pleiotropia e o método leave-one-out.	O grupo <i>Eubacterium ruminantium</i> foi descoberto como um fator de proteção contra o desenvolvimento da endometriose e os gêneros <i>Anaerotruncus</i> , <i>Olsenella</i> e <i>Oscillospira</i> como fatores de risco.
ATA <i>et al.</i> 2019	Estudo de corte	Mulheres em idade reprodutiva com endometriose; Coleta de fezes; Análise do microbioma.	Os gêneros <i>Sneathia</i> , <i>Barnesella</i> e <i>Gardnerella</i> foram significativamente diminuídos no grupo de endometriose, enquanto <i>Escherichia</i> e <i>Shigella</i> foram dominantes.
PAI <i>et al.</i> 2023	Estudo de caso-controle	Busca por expressões enzimáticas, composições bacterianas e variações de metabólitos de estrogênio; amostra de urina e fezes.	Amostras fecais de pacientes com endometriose foram mais enriquecidas pelas bactérias (<i>UBA1819</i> , <i>Eisenbergiella</i> , <i>Hungatella</i> e <i>Erysipelatoclostridium</i>) e tiveram dobras maiores dos metabólitos de estrogênio (estriol, 16-epiestriol, 16alfa-hidroxiestrona e 2-metoxiestradiol).
WEI <i>et al.</i> 2023	Estudo experimental	Sequenciamento 16S rRNA de amostras de fezes de mulheres; experimentos in vivo em um modelo murino C57BL6 de endometriose e in vitro	A b-glucuronidase derivada da disbiose intestinal favorece o desenvolvimento da endometriose.
LIU <i>et al.</i> 2024	Randomização Mendeliana	Análise de duas amostras com dados GWAS do MiBioGen para microbiota intestinal e lançamento do FinnGen R8 para	<i>Holdemania</i> e Ruminococcaceae <i>UCG002</i> exerceram impactos reversíveis e específicos do estágio de endometriose.

		endometriose.	
LIU <i>et al.</i> 2023	Randomização Mendeliana	Genoma do microbioma intestinal; análises ponderadas de variância inversa, MR-Egger, mediana ponderada, modelo ponderado e modelo simples.	<i>Clostridiales vadin BB60 group</i> , <i>Oxalobacteraceae</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Haemophilus</i> e <i>Holdemania</i> tiveram efeitos protetores na endometriose, enquanto <i>Porphyromonadaceae</i> e <i>Anaerotruncus</i> podem contribuir para seu desenvolvimento.
SVENSSON <i>et al.</i> 2021	Estudo experimental	Grupo de mulheres com endometriose e um de controle; extração de DNA microbiano por meio de fezes.	<i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Turicibacter</i> foram encontradas em maior abundância, enquanto <i>Paraprevotella</i> e <i>Lachnospira</i> em menor abundância no grupo com endometriose comparado ao grupo controle.
JI <i>et al.</i> 2023	Randomização Mendeliana	Análise de dois grandes bancos de dados; associação entre taxóons de microbiota intestinal e endometriose.	A classe <i>Melainabacteria</i> , a família <i>Ruminococcaceae</i> e o gênero <i>Eubacteriumruminantium</i> tiveram um efeito protetor sobre a endometriose, enquanto a ordem <i>Bacillales</i> , a família <i>Prevotellaceae</i> , o gênero <i>Anaerotruncus</i> , <i>Olsenella</i> e o <i>RuminococcaceaeUCG002</i> relacionam-se com o risco.

Fonte: Autoras (2024).

Tabela 2 - Artigos de intervenção dietética em pacientes com endometriose.

CIRILLO <i>et al.</i> 2023	Estudo prospectivo	Análise em mulheres com endometriose; adesão à dieta mediterrânea; investigação quanto a intensidade da dor (Escala Visual Analógica, de 0 a 10), perfil vitamínico e estresse oxidativo.	A adesão à dieta mediterrânea reduziu a dispareunia, dor pélvica não menstrual, disúria, disquezia. Além de melhoras no hábito intestinal e aumento vitamínico: B12, vitamina E, folato e zinco.
VAN HAAPS <i>et al.</i> 2023	Estudo prospectivo	Intervenção dietéticas em mulheres diagnosticadas com endometriose mas sem benefícios em relação a dor apenas com tratamento médico; foram divididas em: dieta low FODMAP, dieta para endometriose e grupo de controle; período de 6 meses.	Adoção de dieta Low FODMAP levou a diminuição da disúria e inchaço e a dieta para endometriose, menos inchaço e cansaço. Além de melhoras nos domínios dor, impotência, bem-estar emocional, autoimagem, vida profissional e relação sexual. Ademais melhora na saúde gastrointestinal.

Fonte: Autoras (2024).

Discussão

Tang et al. (2024) realizou um estudo randomizado no qual investigou duas amostras a fim de investigar o efeito da microbiota intestinal no desenvolvimento da endometriose, o projeto incluiu cerca de dezoito mil participantes e 119 gêneros de bactérias foram analisados. As descobertas revelaram uma associação entre a endometriose e quatro comunidades bacterianas: *Eubacterium ruminantium* como fator de proteção e os gêneros *Anaerotruncus*, *Olsenella* e *Oscillospira* como fatores de risco. Liu et al. (2023) e Ji et al. (2023) também obtiveram resultados em seus estudos experimentais nos quais *Anaerotruncus* e *Olsenella* aparecem como fator de risco e *Eubacterium ruminantium* como fator de proteção. Ainda adicionam *Clostridiales_vadin_BB60_group*, *Oxalobacteraceae*, *Desulfovibrio*, *Haemophilus*, *Holdemania* e *Melainabacteria* como protetoras e *Porphyromonadaceae*, *Bacillales*, *Prevotellaceae* e *Ruminococcaceae*UCG002 relacionadas ao risco.

Já Ata et al. (2024) buscou por bactérias que fossem mais dominante nos intestinos de mulheres com endometriose e encontrou que a *Escherichia* e *Shigella* tinham um número significativo no grupo com a patologia, enquanto *Sneathia*, *Barnesella* e *Gardnerella* eram diminuídas. Svensson et al. (2021) fez uma análise parecida e encontrou abundância de *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Oscillospira*, *Coprococcus*, *Turicibacter* e *Paraprevotella* e *Lachnospira* em menor quantidade. Pai et al. (2023) concluiu maior presença de *UBA1819*, *Eisenbergiella*, *Hungatella* e *Erysipelatoclostridium*.

Wei et al. (2023) fez um estudo experimental com o objetivo de mostrar que o desequilíbrio da microbiota intestinal afeta o sistema imunológico aumentando os riscos para o desenvolvimento de doenças inflamatórias, como a endometriose (EM). Considerou que os macrófagos influenciam o desenvolvimento de EM, visto que estudos atuais têm mostrado aumento destes em conjunto com a patologia e afirmou que a disbiose pode ser considerada como influenciadora do desequilíbrio imunológico mediado por macrófagos de EMs.

Em vista sobre a diminuição dos sintomas, Cirillo et al. (2023) mostrou por meio de um estudo prospectivo que a adesão à dieta mediterrânea, ou seja, rica em frutas, verduras e grãos integrais, fontes de ômega 3 e limitada em carne vermelha e açúcares, pode ser considerada uma estratégia eficaz a longo prazo para o tratamento da dor crônica em associação com outras intervenções médicas. Foram observadas melhoras no perfil vitamínico das pacientes com nível aumentado de folato, vitamina B12, vitamina E e zinco, sendo moléculas com capacidade anti-inflamatória que desempenham papel no estresse oxidativo e nas funções imunológicas. Além de, reduzir a dor em termos de dispareunia, dor pélvica não menstrual, disúria, mas principalmente disquezia.

Ainda, Van Haaps et al. (2023) destacou a eficiência da dieta low FODMAP, ou seja, baixa em carboidratos pequenos não digeríveis, e também da Dieta para Endometriose, a qual evita carne vermelha, glúten, leite de vaca, açúcares, nutrientes ricos em estrogênio e cafeína, na melhora da dor. Sem contar os relatos de bem estar emocional e auto imagem feitos pelas participantes.

Partindo do princípio que o padrão alimentar tem relação direta com a saúde intestinal, após a leitura e análise dos artigos selecionados, evidencia-se que utilizar a dieta no tratamento da endometriose é uma ferramenta essencial para modular o ambiente intestinal e aumentar as bactérias de ação protetora, além de reduzir o estresse oxidativo, a inflamação e fortalecer o sistema imunológico das mulheres nessa condição.

Conclusão

Com base nas evidências analisadas, conclui-se que a modulação da microbiota intestinal é uma estratégia fundamental no manejo da endometriose. Estudos recentes demonstram que comunidades bacterianas específicas, como *Eubacterium ruminantium*, atuam como fatores de proteção, enquanto gêneros como *Anaerotruncus* e *Olsenella* estão associados a maiores riscos para a doença. A adesão a dieta mediterrânea, low FODMAP e dieta para endometriose mostrou-se eficaz na redução dos sintomas e na promoção de um ambiente intestinal mais equilibrado, o que diminui a inflamação e fortalece o sistema imunológico. Portanto, o tratamento da endometriose deve considerar intervenções dietéticas que favoreçam a saúde intestinal, potencializando os efeitos terapêuticos e melhorando a qualidade de vida das pacientes. Entretanto, são necessários mais estudos para relacionar a microbiota intestinal com os nutrientes.

Referências

ATA, B. et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. **Sci Rep**, v. 9, fev. 2019. DOI [10.1038/s41598-019-39700-6](https://doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6379373/>. Acesso em: 30 jun. 2024.

CIRILLO, M. et al. Mediterranean diet and oxidative stress: a relationship with pain perception in endometriosis. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 24, n. 19, p. 14601, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms241914601>. Acesso em: 30 jun. 2024.

JI, X. et al. Association between gut microbiota and endometriosis: a two-sample Mendelian randomization study. **Front. Microbiol**, v. 14, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1188458>. Acesso em: 30 de jun. de 2024;

KENNEDY, S. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. **Human Reproduction**, V. 20, out. 2005, p. 2698–2704. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/20/10/2698/603564?login=false>. Acesso em: 30 jul. 2024.

LIU, H. et al. Endometriosis is a disease of immune dysfunction, which could be linked to microbiota. **Front Genet.**, v. 15, jun. 2024. DOI [10.3389/fgene.2024.1386411](https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1386411). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11227297/>. Acesso em: 30 jun 2024.

LIU, Z. et al. Causal effects of gut microbiome on endometriosis: a two-sample mendelian randomization study. **BMC Women's Health**, v. 23, nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02742-0>. Acesso em: 30 de jun. 2024.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Endometriose**. Mar. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>. Acesso em: 30 jul. 2024.

ORAL, E.; ARICI, A. Pathogenesis of endometriosis. **Obstet Gynecol Clin North Am.**, v. 24, n. 2, p. 219-233, jun. 1997. DOI [10.1016/s0889-8545\(05\)70301-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70301-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854505703016?via%3Dihub>. Acesso em: 11 jul. 2024.

PAI, A. et al. Gut Microbiome–Estrobolome Profile in Reproductive-Age Women with Endometriosis. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 24, n. 22, nov. 2023. DOI [10.3390/ijms242216301](https://doi.org/10.3390/ijms242216301). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10671785/>. Acesso em: 30 jun 2024.

PODGAEC, S. et al. Endometriose. **FEBRASGO**. São Paulo, 2018. Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 32/ Comissão Nacional Especializada em Endometriose. Disponível em: <https://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2019/09/Protocolo-Endometriose.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2024.

SAMPSON, J. A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. **Am J Pathol.**, v. 3, n. 2, mar. 1927. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1931779/>. Acesso em: 8 jun. 2024.

SVENSSON, A. et al.. Associations between endometriosis and gut microbiota. **Reproductive Sciences**, v. 28, n. 8, p. 2367–2377. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00506-5>. Acesso em: 30 de jun. 2024.

TANG, Y et al. Unraveling the relationship between gut microbiota and site-specific endometriosis: a Mendelian randomization analysis. **Front Microbiol.**, v. 15, jul. 2024. DOI [10.3389/fmicb.2024.1363080](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1363080). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11254793/>. Acesso em: 30 jun 2024.

VAN HAAPS, A. P. et al. The effect of dietary interventions on pain and quality of life in women diagnosed with endometriosis: a prospective study with control group. **Hum Reprod.**, v. 38, n. 12, dez. 2023. DOI [10.1093/humrep/dead214](https://doi.org/10.1093/humrep/dead214). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10754387/>. Acesso em: 30 de jun. 2024.

WANG, Y.; LI, W.; HA, C. A large-scale causal analysis of gut microbiota and endometriosis associated infertility: A Mendelian randomization study. **Medicine (Baltimore)**, v. 103, n. 12, mar. 2024. DOI [10.1097/MD.00000000000037383](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037383). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10956985/>. Acesso em: 11 jul. 2024.

WEI, Y. et al. Gut dysbiosis-derived β -glucuronidase promotes the development of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 120, n. 3, mai. 2023. DOI [10.1016/j.fertnstert.2023.03.032](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.032). Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(23\)00241-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(23)00241-8/fulltext). Acesso em: 30 de jun. 2024.