

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

ALINE ANDRADE MINEIRO

**O EFEITO DA SEMENTE DE LINHAÇA EM LESÕES ENDOMETRIÓTIICAS
INDUZIDAS EM RATOS**

VOLTA REDONDA - RJ

2020

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**O EFEITO DA SEMENTE DE LINHAÇA EM LESÕES ENDOMETRIÓTICAS
INDUZIDAS EM RATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Nutrição do
UniFOA, como requisito à obtenção
do título de Bacharel em Nutrição.

Acadêmica: Aline Andrade Mineiro.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ercorsim Machado

VOLTA REDONDA - RJ

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

M664eMineiro, Aline Andrade

O efeito da semente de linhaça em lesões endometrióticas induzidas em ratos. / Aline Andrade Mineiro. –

Volta Redonda: UniFOA, 2020.

35 p. II.

Orientador(a): prof. Dr. Daniel Escorsim Machado

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Nutrição, 2020.

1. Nutrição - TCC. 2. Endometriose – linhaça. 3. Fitoestrógeno. I. Machado, Daniel Escorsim. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 613

FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

O EFEITO DA SEMENTE DE LINHAÇA EM LESÕES ENDOMETRIÓTICAS INDUZIDAS EM RATOS

Elaborado por Aline Andrade Mineiro, apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Nutrição.

Aprovada em 22 de junho de 2020

Banca Avaliadora:

.....
Professor Orientador

Daniel Escorsim Machado, Doutor, Centro Universitário de Volta Redonda

.....
Professora Avaliadora

Margareth Lopes Galvão Saron, Doutora, Centro Universitário de Volta Redonda

.....
Professora Avaliadora

Mariana Ribeiro Costa Portugal, Doutora, Centro Universitário de Volta Redonda

Dedico este trabalho ao meu pai Altamir
Ernani Andrade Mineiro (*in memoriam*),
exemplo de dignidade, força e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus por seu amor, pela oportunidade dada a mim. Foi Ele que me sustentou o tempo todo.

Ao meu amado pai Altamir (*in memoriam*) em quem sempre me espelhei, essencial em minha vida, sem o qual nada disso seria possível.

Agradeço a minha mãe Maria Rosa por acreditar nos meus sonhos, me incentivar e estar ao meu lado em todos os momentos com muito amor e paciência.

A minha irmã Thais Paula por sempre me incentivar e acreditar em mim.

O meu muito obrigada ao Rodrigo, meu companheiro de todas as horas e que nos momentos mais difíceis fez com que tudo aparentasse leve me encorajando a prosseguir.

Sou grata ao professor Daniel Escorssim Machado, orientador do meu trabalho, pela confiança depositada em minha proposta de projeto.

Não poderia deixar de agradecer também a professora Margareth Lopes Saron pela calma, apoio e atenção dedicados a mim.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização da minha pesquisa.

“Nem olhos viram, nem ouvidos
ouviram, nem jamais penetrou
em coração humano o que Deus
tem preparado para aqueles que
O amam.”

I Coríntios 2:9

RESUMO

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É estrogênio-dependente e inflamatória. Os principais sintomas da doença incluem dor pélvica, dismenorréia, dispareunia, dor defecatória, disúria e infertilidade. Os tratamentos farmacêuticos mais eficazes apresentam efeitos colaterais relevantes. Nesse contexto, a busca por novos tratamentos clínicos mais eficientes torna-se essencial. Estudos têm mostrado a relação da ingestão da semente de linhaça com a função quimiopreventiva por desempenharem juntos mecanismos de ação antioxidantes, anticarcinogênicos, e antiestrogênico. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi analisar o efeito da dieta rica em linhaça em lesões endometrióticas. Para os experimentos, foram utilizadas 10 ratas *Wistar* com 8 semanas de vida. Identificado o útero, foram realizadas a ligadura e a secção de um dos cornos uterinos visando a produção da lesão endometriótica. Transcorrido o período de 15 dias, os animais foram novamente submetidos a procedimento cirúrgico para a comprovação do estabelecimento das lesões. Posteriormente, os animais foram divididos em dois grupos: Grupo controle - tratamento diário, via oral, durante 30 dias com solução salina e Grupo tratado- tratamento diário, via oral, durante 30 dias com extrato de linhaça. Os resultados mostraram aumento nas lesões do grupo controle. Por outro lado, as lesões do grupo tratado com extrato de linhaça apresentaram tamanho significativamente reduzido. O estudo indica uma elevada capacidade antioxidante da linhaça de agir sobre a formação de citocinas pró-inflamatórias e sua ação antiestrogênica capaz de inibir a angiogênese e a proliferação celular.

Palavras-chave: Endometriose; Linhaça; Fitoestrógeno.

ABSTRACT

Endometriosis is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. It is estrogen-dependent and inflammatory. The main symptoms of the disease include pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, defecatory pain, dysuria and infertility. The most effective pharmaceutical treatments have relevant side effects. In this context, the search for new, more efficient clinical treatments becomes essential. Studies have shown the relationship between flaxseed ingestion and chemopreventive function by having antioxidant, anticarcinogenic, and antiestrogenic mechanisms of action together. Thus, the objective of this work was to analyze the effect of the flaxseed diet on endometriotic lesions. For the experiments, 10 Wistar rats with 8 weeks of age were used. Once the uterus was identified, ligation and section of one of the uterine horns were performed in order to produce the endometriotic lesion. After the period of 15 days, the animals were again submitted to a surgical procedure to prove the establishment of the lesions. Subsequently, the animals were divided into two groups: Control group - daily treatment, orally, for 30 days with saline solution and Group treated - daily treatment, orally, for 30 days with linseed extract. The results showed an increase in injuries in the control group. On the other hand, the lesions in the group treated with linseed extract had a significantly reduced size. The study indicates a high antioxidant capacity of flaxseed to act on the formation of pro-inflammatory cytokines and its antiestrogenic action capable of inhibiting angiogenesis and cell proliferation.

Keywords: Endometriosis; Flaxseed; Phytoestrogen.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
2.1 - Modelo experimental.....	14
3. RESULTADOS	16
3.1- Caracterização morfológica das lesões de endometriose	16
3.2 - Avaliação das lesões endometrióticas pós tratamento.....	18
4. DISCUSSÃO	22
5. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIA	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estabelecimento do modelo de endometriose.....	16
Figura 2- Crescimento das lesões no período de 15 dias.	17
Figura 3- Aumento das lesões endometrióticas no grupo controle tratado com solução salina.....	18
Figura 4- Lesões endometrióticas no grupo tratado com linhaça.	19
Figura 5- Diferença significativa entre os grupos tratado e controle.	20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Visão Macroscópica das lesões (parâmetros de crescimento).....	17
Quadro 2- Análise das dimensões das lesões após 15 e 30 dias de tratamento com extrato de linhaça.	20
Quadro 3 - Análise das dimensões das lesões do Grupo controle após 15 e 30 dias de tratamento com solução salina.	21
Quadro 4- Visão macroscópica das lesões tratadas - (Parâmetros decrescimento)	21

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É estrogênio-dependente e inflamatória ocorrendo em mulheres em idade reprodutiva (SILVEIRA, 2008). É uma das doenças benignas ginecológicas mais comuns, tendo, em média, prevalência de 10% (PARAZZINI et al., 2008; KUTEKEN et al., 2012). Uma vez fixados fora da cavidade uterina, os tecidos endometriais - compostos por glândulas e estroma endometrial - contêm receptores de estrogênio e progesterona. Desse modo, crescem e diferenciam-se em resposta às mudanças dos níveis hormonais durante o ciclo menstrual (LIU, 2017).

Embora as mulheres com endometriose possam ser assintomáticas, os principais sintomas da doença incluem dor pélvica, dismenorréia, dispareunia, dor defecatória, disúria e infertilidade. Apesar da causa definitiva da doença ainda seja desconhecida, várias teorias têm sido propostas (HOFFMEN et al., 2014). A hipótese mais amplamente aceita para a fisiopatologia da endometriose é de que as células endometriais são transportadas da cavidade uterina durante a menstruação e subsequentemente se implantam em locais ectópicos. O fluxo retrógrado do tecido menstrual pelas tubas uterinas é comum e pode transportar células endometriais viáveis para locais distantes (LIU, 2017). Sabe-se que 75% a 90% das pacientes apresentam essa condição, porém apenas uma parte delas desenvolve endometriose. Assim sendo, fatores imunológicos, genéticos, e ambientais podem estar juntamente associados à fisiopatologia da doença (FREITAS et al., 2011).

O arsenal medicamentoso existente não dispõe, atualmente, de nenhum fármaco capaz de erradicar por completo os focos ectópicos de tecido endometrial que caracterizam a doença (ABRÃO, 2000; AMARAL, 2006). Sendo assim, o tratamento padrão da endometriose visa impedir sua progressão, tratar os sintomas, eliminar seus focos e prevenir sua recorrência. Os tratamentos farmacêuticos mais eficazes apresentam efeitos colaterais relevantes, como ganho de peso, diminuição da libido e instabilidade emocional, trazendo prejuízos à vida pessoal e social da portadora. Com isso, o tratamento cirúrgico ganha relevância, mas é um modelo caro e invasivo. Os casos que apresentam maiores taxas de sucesso com menor incidência de recorrência e diminuição da dismenorréia e da dispareunia estão associados ao maior dano ao parênquima ovariano, podendo alterar a reserva

ovariana de uma paciente que já possui menores taxas de fecundidade (CHAPRON et al., 2002; NÁCUL; SPRITZER, 2010).

Nesse contexto, a busca por novos tratamentos clínicos mais eficientes torna-se essencial. Paralelamente, há um grande interesse em se identificar os alimentos que apresentam alguma associação com a endometriose e quais modificações no padrão dietético podem ser benéficas para contribuir com os objetivos terapêuticos. (PODGAEC, 2015). Uma revisão recente concluiu que alimentos e nutrientes influenciam a patogênese e a progressão da endometriose (HALPERN; SCHOR; KOPELMAN, 2015). Assim, a intervenção nutricional pode ser entendida como complementar ao tratamento da doença, visto que a mulher pode integrar novos hábitos e comportamentos à sua rotina. A alimentação atual baseada em produtos ultraprocessados – ricos em açúcares e gorduras saturadas e trans – pode vir a ser um fator externo favorável à cascata inflamatória (PODGAEC, 2015). Desse modo, incluir alimentos ricos em antioxidantes e fitoquímicos pode auxiliar na redução do estado inflamatório da endometriose, visto que o desenvolvimento do estresse oxidativo no ambiente peritoneal pode ser um dos eventos envolvidos na patogênese da endometriose.

A semente de linhaça é promissora, pelas suas características por ser um alimento de origem vegetal rico em ácidos graxos essenciais, vitamina E, selênio, fibras alimentares e fitoestrógenos denominados de lignanas (DIXON, 2004). Estudos têm mostrado a relação da ingestão desses compostos com a função quimiopreventiva (GREENWALD, 2002; GOYAL et al., 2014) por desempenharem juntos mecanismos de ação antioxidantes, anticarcinogênicos, antihormonais, antiangiogênicos, antiestrogênico dentre outros (PADILHA; PINHEIRO, 2004;). Os fitoestrógenos competem com estrógenos endógenos pelos mesmos receptores, diminuindo assim o estímulo e a resposta do organismo a esses hormônios (GANRY, 2002; ESTEVES, 2004; MARTINS et al., 2011). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi analisar o efeito da dieta rica em linhaça em lesões endometrióticas experimentais em ratas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 - Modelo experimental

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), do Centro Universitário UniFOA com o número de protocolo nº 009/19. Os animais foram obtidos e alojados no biotério do UNIFOA – Campus OlezioGallotti, em Três Poços, Volta Redonda/RJ. Todos os procedimentos de assepsia foram realizados antes e após as cirurgias.

Para os experimentos, foram utilizadas 10 ratas *Wistar* com 8 semanas de vida e peso corporal aproximado de 300 gramas. Após completa anestesia com injeção intraperitoneal de 0,2mL de Thiopentax para cada 100g de peso corporal, os animais foram atados à mesa cirúrgica e submetidos à tricotomia da região abdominal e antissepsia. Em seguida, o procedimento cirúrgico teve início com incisão de aproximadamente 3 cm na linha alba. Identificado o útero, foram realizadas a ligadura e a secção de um dos cornos uterinos visando a produção da lesão endometriótica. Um segmento entre 2 e 3mm² do terço médio do corno uterino foi seccionado e imerso em solução salina que, em seguida, foram suturados na cavidade peritoneal, próximos a um vaso sanguíneo e utilizando-se fio de Nylon 6-0. Finalmente, a parede abdominal foi suturada também com fio de Nylon 6-0 e submetida à antissepsia. Os animais permaneceram anestesiados durante 60 minutos e, posteriormente, colocados em gaiolas apropriadas com cinco animais, sob controle de temperatura, umidade e luminosidade e alimentadas com ração comercial e água *ad libitum*. Transcorrido o período de 15 dias, os animais foram novamente submetidos a procedimento cirúrgico, desta vez para a comprovação do estabelecimento das lesões e anotação de suas dimensões (Figura 2) (VERNON,1985; MACHADO, 2016).

Posteriormente, os animais foram divididos em dois grupos de estudos e recolocados em gaiolas. Grupo A: tratamento diário, via oral, durante 30 dias com 0,2 mg/kg de solução salina (n=5); e Grupo B: tratamento diário, via oral, durante 30 dias com 0,2 mg/kg de extrato de Linhaça (n=5) (GHOLAMALI et al., 2018). O extrato de linhaça utilizado foi o da marca Natural Life ® e diluído em 0,2ml de água. Transformado em pallets/sticks eram introduzidos na boca do animal com o auxílio

da ponta de uma pipeta descartável. Além disso, no período de estudo, os dois grupos continuaram sendo alimentados com ração comercial e água *ad libitum*.

Após um período de 30 dias de tratamento, os animais foram submetidos a eutanásia mediante overdose de 30mg/kg de Propofol intravenoso, conforme as Diretrizes da Prática de Eutanásia do CONCEA. Realizou-se incisão abdominal para acesso aos implantes que, uma vez localizados e constatadas as aderências à parede peritoneal, foram fotografados e aferidos em suas respectivas dimensões (largura x comprimento). Todas as análises foram realizadas em ambos os grupos (controle x tratado).

2.2 – Análises Estatísticas

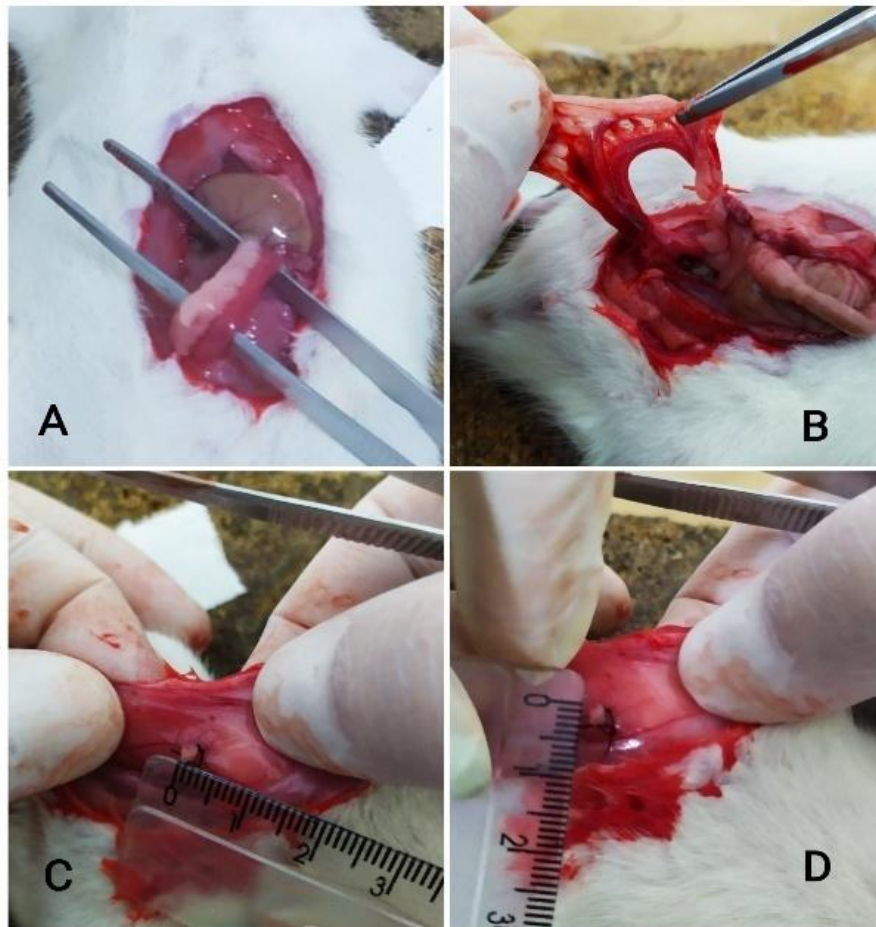
As análises estatísticas foram representadas em quadros contendo informações da média e do desvio padrão aferidos nos implantes. Um p valor $\leq 0,05$ foi considerado significativo após aplicação de teste estatístico T-student. Utilizamos o programa Excel para o cálculo das análises.

3. RESULTADOS

3.1- Caracterização morfológica das lesões de endometriose

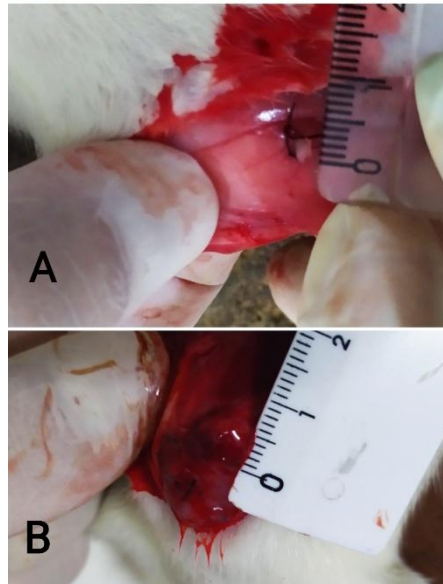
O modelo experimental visando o estabelecimento das lesões endometrióticas foi empregado com sucesso (Figura 1), conforme a observação dos implantes peritoneais, tendo em vista o crescimento nas análises macroscópicas. Além disso, os implantes mostraram-se ainda aderidos à parede peritoneal, apresentando cistos vascularizados e lembrando as lesões de endometriose em humanos (Figura 2). Uma vez estabelecidos os implantes, iniciou-se o tratamento dos grupos controle e tratado por um período de 30 dias.

Figura1- Estabelecimento do modelo de endometriose. Região peritoneal aberta e útero localizado (A); corno uterino retirado (B); porção de endométrio medindo 0,2cm² implantado na parede peritoneal (C) e (D).



Fonte: Autores, 2020.

Figura 2- Crescimento das lesões no período de 15 dias. Implante inicial medindo 0,2cm² (A); implante após 15 dias medindo 0,5cm² apresentando aderência peritoneal (B).



Fonte: Autores, 2020.

Considerando-se o tamanho inicial de 0,2cm², após 15 dias verificou-se um aumento dos implantes de aproximadamente 3 vezes. Os dados apresentados no Quadro 1 reforçam a eficácia do modelo proposto.

As análises morfométricas das lesões foram realizadas em dois momentos: no dia inicial do implante e 15 dias após a realização dos implantes. Além do cálculo da área das lesões, o desvio padrão foi também empregado visando medir a dispersão dos dados em relação à média amostral. Enquanto os implantes iniciais mediam 0,2 ± 0, transcorrido o período de 15 dias, os mesmos apresentaram diferença significativa com o valor de p= 0,0004.

Quadro 1 -Visão Macroscópica das lesões (parâmetros de crescimento)

Modelo animal Endometriose peritoneal	Área das lesões (cm ²)	P valor
Implantes Iniciais	0,2 ± 0	P= 0,0004
Lesões pós 15 dias	1,01 ± 0,48	

Fonte: Autores, 2020.

3.2– Avaliação das lesões endometrióticas pós tratamento

Com as lesões confirmadas e transcorrido o período de 30 dias de tratamento do grupo controle (Figura 3) e do grupo tratado (Figura 4), os animais foram submetidos a eutanásia para posterior análise macroscópica das lesões endometrióticas. Macroscopicamente, as lesões do grupo controle demonstraram aumento com aparente aderência e vascularização do tecido endometriótico, conforme descrito na Figura 3. Por outro lado, as lesões do grupo tratado com extrato de linhaça apresentaram tamanho significativamente reduzido e com aparente redução do processo inflamatório local e das aderências. (Figura 4).

Figura 3- Aumento das lesões endometrióticas no grupo controle tratado com solução salina. (A) implante medindo 0,6x0,7 cm² e (B) implante medindo 0,9x0,9 cm².

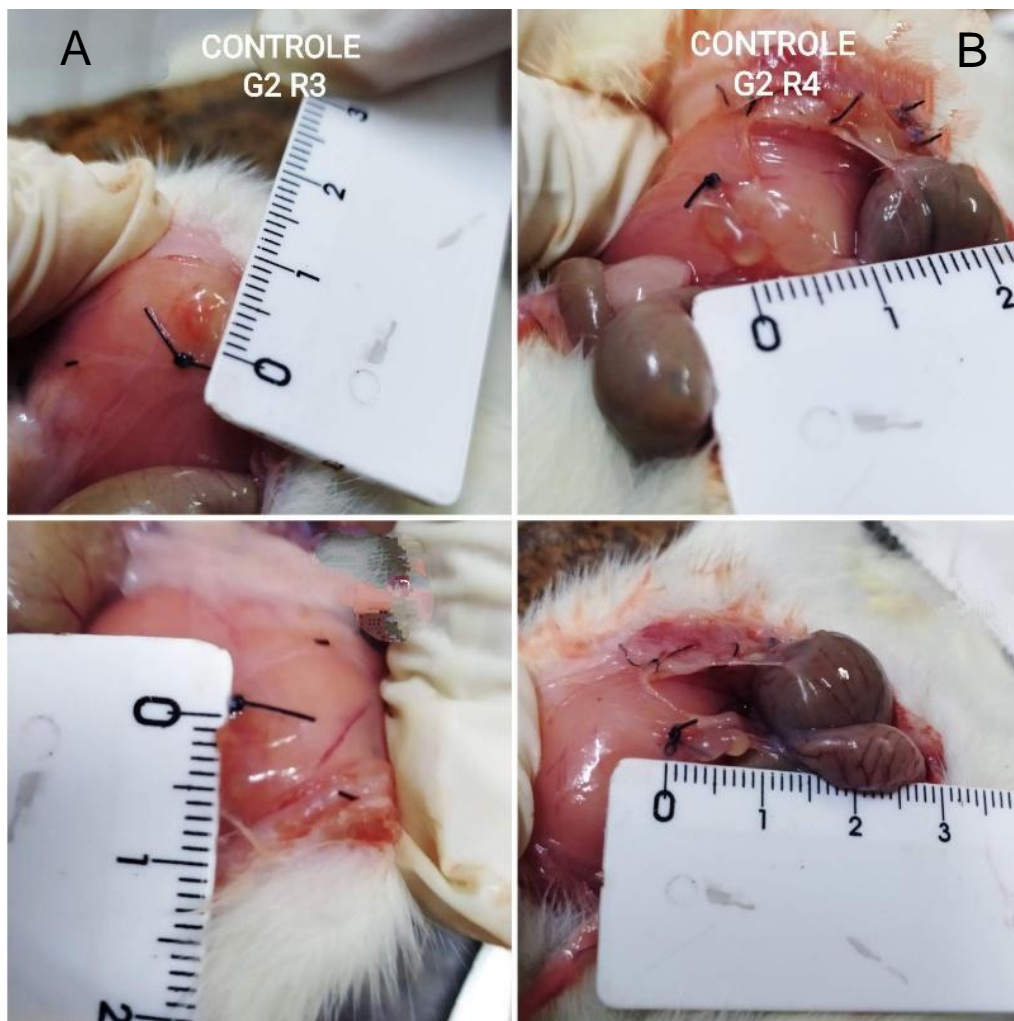
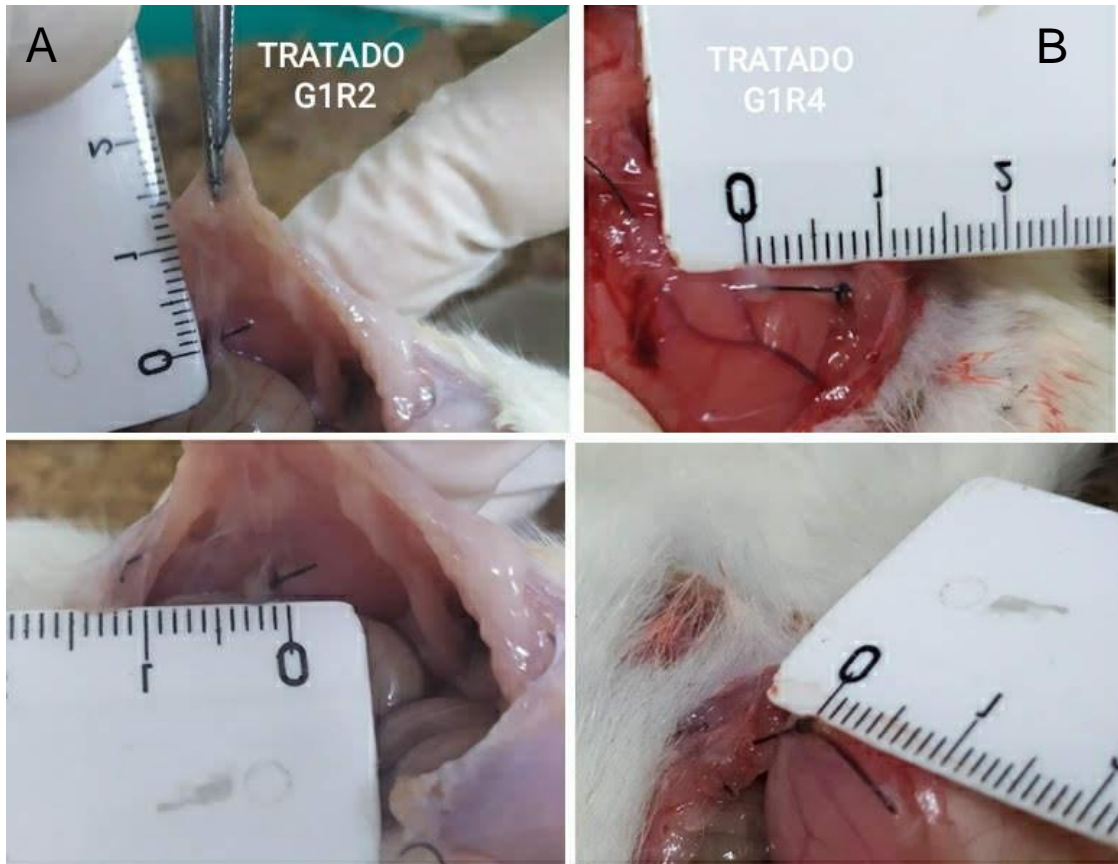


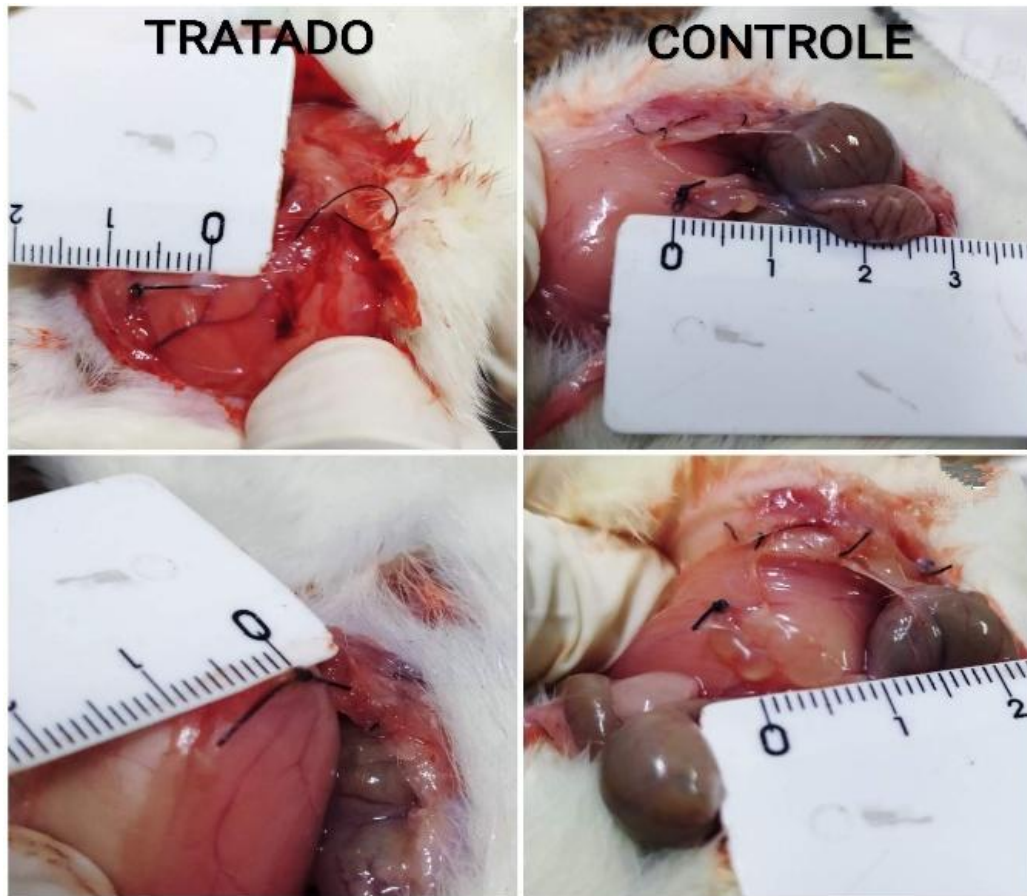
Figura 4- Lesões endometrióticas no grupo tratado com linhaça. (A) implante medindo 0,3 x 0,2 cm² e (B) implante medindo 0,2 x 0,1 cm².



Fonte: Autores, 2020.

Com base nos tratamentos verificou-se que o grupo tratado com extrato de linhaça mostrou uma regressão de tamanho com valores bem próximos aos do modelo inicial de 0,2 cm², indicando uma redução de aproximadamente 50% no volume das lesões endometrióticas (Figura 5 e Quadro 2).

Figura 5- Diferença significativa entre os grupos tratado e controle. Grupo tratado apresentando 0,3 cm² e grupo controle 1,8 cm².



Fonte: Autores, 2020.

Quadro 2- Análise das dimensões das lesões após 15 e 30 dias de tratamento com extrato de linhaça.

	Implantes iniciais	15 dias pós implantes	Grupo Tratado 30 dias linhaça
RATA 1	0,2 CM ²	2,3 CM ² (1,3X1,0 CM ²)	1,0 CM ² (0,6X0,4 CM ²)
RATA 2	0,2 CM ²	0,8 CM ² (0,4X0,4 CM ²)	0,5 CM ² (0,3X0,2 CM ²)
RATA 3	0,2 CM ²	0,8 CM ² (0,3X0,5 CM ²)	0,6 CM ² (0,2X0,4 CM ²)
RATA 4	0,2 CM ²	0,7 CM ² (0,3X0,4 CM ²)	0,3 CM ² (0,2X0,1 CM ²)
RATA 5	0,2 CM ²	1,1 CM ² (0,5X0,6 CM ²)	0,3 CM ² (0,1X0,2 CM ²)

Fonte: Autores, 2020.

Por outro lado, observou-se aparente aumento do crescimento das lesões no grupo controle em cerca de 2 vezes o seu tamanho considerando-se as dimensões aproximadas dos implantes de 0,8 cm² após o período de 15 dias (Quadro 3).

Quadro 3-Análise das dimensões das lesões do Grupo controle após 15 e 30 dias de tratamento com solução salina.

	Implantes iniciais	15 dias pós implantes	Grupo Controle
RATA 1	0,2 CM ²	0,7 CM ² (0,3X0,4 CM ²)	1,3 CM ² (0,6X0,7 CM ²)
RATA 2	0,2 CM ²	0,8 CM ² (0,4X0,4 CM ²)	1,5 CM ² (0,7X0,8 CM ²)
RATA 3	0,2 CM ²	1,2 CM ² (0,6X0,6 CM ²)	1,3 CM ² (0,6X0,7 CM ²)
RATA 4	0,2 CM ²	0,9 CM ² (0,5X0,4 CM ²)	1,8 CM ² (0,9X0,9 CM ²)
RATA 5	0,2 CM ²	0,8 CM ² (0,4X0,4 CM ²)	1,5 CM ² (0,7X0,8CM ²)

Fonte: Autores, 2020.

Nas análises morfométricas, no grupo tratado as lesões apresentaram 0,54± 0,28 e as lesões do grupo controle indicaram 1,48 ± 0,20, indicando que houve diferença significativa com p=0,01, mostrando que o extrato de linhaça foi estatisticamente superior ao grupo controle (quadro 4).

Quadro 4- Visão macroscópica das lesões tratadas - (Parâmetros decrescimento)

Modelo animal Endometriose peritoneal	Área das lesões (cm²)	P valor
Implantes Iniciais	0,2 ± 0	P= 0,01
Endometriose Tratada (n=5)	0,54 ± 0,28	
Endometriose controle (n=5)	1,48 ± 0,20	

Fonte: Autores, 2020.

4. DISCUSSÃO

Contido no óleo da linhaça, o ácido alfa linolênico representa 60% do teor total de seus ácidos graxos (SALES, 2010) e atua sobre a formação de citocinas pró-inflamatórias, bloqueando sua ação e minimizando os sintomas de doenças associadas à inflamação (CUPERSMID, 2012). Os compostos fenólicos, por sua vez, apresentam diversos efeitos biológicos, incluindo atividade antioxidante, anticâncer e antimicrobiana (OOMAH, 2001). Os flavonóides, considerados ótimos antioxidantes e redutores de radicais livres (CUPERSMID, 2012), fazem da linhaça uma boa fonte desses compostos, considerando-se que cada grama de linhaça contém de 35-70mg de flavonóides. Já os tocoferóis, conhecidos pela sua forte atividade antioxidante – especialmente o α -tocoferol – contribui para ampliar os benefícios da atividade antioxidante da semente de linhaça (OOMAH, DER E GODFREY, 2006).

Sabe-se que a endometriose é cada vez mais classificada como uma doença inflamatória e recentes estudos indicam que o microambiente peritoneal é caracterizado pelo aumento dos macrófagos ativados e estão associados com altos níveis de citocinas inflamatórias, quimiocinas, fatores de crescimento e prostaglandina (ROGERS et al., 2013). Os dados apresentados previamente indicaram resultados positivos com a utilização da linhaça na endometriose, sugerindo, portanto, que os efeitos desta semente como fator antioxidante e anti-inflamatório contribuíram para a regressão de implantes endometriais durante experimentos em animais.

Produto de transformação da lignina, as lignanas são compostos fenólicos que são metabolizados pelo intestino humano formando o enterodiol e a enterolactona que, devido às suas estruturas, atuam de forma similar à dos estrogênios e competem pelo mesmo receptor celular, sendo, por isso, denominados também de fitoestrógenos (MARTIN et. Al, 1978; COSTA et.al, 2016). Por conter de 75 a 800 vezes mais lignanas do que outros alimentos vegetais, a semente de linhaça tem sido investigada pelo seu possível poder protetor contra o câncer (THOMPSON et.al, 1996a,b; BENNETT, 1998). Hipóteses levantadas sugerem que alimentos ricos em fitoestrógenos podem contribuir para a diminuição do câncer de mama em mulheres asiáticas, já que estas apresentam elevada concentração de

fitoestrógenos no sangue e na urina devido à ingestão de alimentos que contém isoflavona e lignanas. A relação da ingestão dessas substâncias com o baixo risco de câncer de mama foi observada (ALDERCREUTZ, 1995; ALDERCREUTZ, 2003). A partir destas observações, esses resultados nos incentivam na busca por tratamentos alternativos para a endometriose, uma vez que o câncer de mama apresenta características semelhantes à da endometriose, considerando-se a sua fisiopatologia: vascularização, resposta inflamatória, estrógeno-dependência e hábitos alimentares.

Um estudo de caso-controle realizado durante 5 anos no qual investigaram a relação da dieta rica em lignanas com o risco de câncer de mama, assim como a relação com o risco de polimorfismo do gene CYP17, cuja função é converter a pregnenoloma e a progesterona em androstenediona, gerando substrato para a produção de estradiol. O gene CYP17 é fator importante no metabolismo dos esteróides podendo ser inibido pelo fitoestrógeno. Estudos demonstram também a associação entre a quantidade de lignanas expelida pela urina e o risco de câncer de mama, onde o aumento da ingestão de fitoestrógeno pode estar relacionado com a redução da doença. A competição pelo receptor de estrogênio é o provável mecanismo com indicações sugerindo que o aumento do consumo de lignanas provoca alterações da Globulina Ligadora do Hormônio Sexual (SHBG) nos níveis séricos de estradiol, entre outros hormônios esteroides (MC CANN et al., 2002).

Nessa mesma linha, em 2009 um estudo realizado em fêmeas de camundongos nude comparou o efeito da linhaça marrom e dourada na evolução do câncer de mama. Células cancerosas mamárias humanas do tipo MCF7 (estrógeno-dependente) foram inseridas no tecido subcutâneo dos animais. Para estimular o crescimento dos tumores, os camundongos receberam estradiol proveniente de adesivos transdérmicos. Quando os tumores puderam ser visualizados, os animais foram divididos em 3 grupos: controle ou dieta basal, ração com 10% de linhaça dourada e ração com 10% de linhaça marrom. Os animais foram suplementados com a farinha da linhaça e os tumores implantados acompanhados por 8 semanas. Ambas as variedades de linhaça se mostraram eficazes sem a ocorrência de apoptose das células cancerígenas, porém com diminuição da taxa de crescimento dos tumores MCF7 (LICHTENTHALER, 2009). De acordo com Thompson et.al (1996 a,b), as lignanas inibem moderadamente a aromatase – enzima envolvida na

produção do estroma proveniente de andrógenos – e, dessa forma, reduz o tumor inibindo a proliferação celular endotelial vascular e a angiogênese.

5. CONCLUSÃO

Com base neste estudo cuja análise investiga os efeitos positivos da semente de linhaça, sugere-se que a linhaça foi responsável por diminuição das lesões endometrióticas, mostrando promissora no tratamento como a elevada capacidade antioxidante em agir sobre a formação de citocinas pró-inflamatórias e sua ação antiestrogênica capaz de inibir a angiogênese e a proliferação celular.

Percebe-se que é um alimento funcional rico em componentes que apresentam atividades significativas sobre o organismo. Contudo, ainda não está bem definido por quais mecanismos a semente de linhaça pode inibir o crescimento das lesões endometrióticas. Dessa forma, faz-se necessário estudos mais minuciosos.

REFERÊNCIA

ABRAO MS. **Endometriose: uma visão contemporânea**. Rio de Janeiro: **Editora Revinter**, 2000.

ALDERCREUTZ H. Phytoestrogens and breast cancer. **J Steroid Biochem** v.83, p.113-118, 2003

ALDERCREUTZ H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. **Environ Health Persp**,v103, p.103-112, 1995;

AMARAL VF, SANSON LT, SEPULCRI RP. Novas perspectivas no tratamento da endometriose pélvica. **Femina**. v. 34, n.3, p. 189-96, 2006.

BENNETT M. The flaxseed revolution: natur'es source of omega-3, ligninas e fibra. Califórnia: **Optimal Healthspan publications**, p.88, 1998.

CHAPRON, C. et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeplyinfiltrating endometriosis. **J. Am. Assoc. Ginecal. Laparosc**, v.9, n. 2, p 115-119, 2002.

COSTA N.M.B; ROSA C.O.B. **Alimentos funcionais**: componentes bioativos e efeitos fisiológicos 2ª edição. Rio de janeiro: Editora Rubio, 2016

CUPERSMID, L. Linhaça: composição química e efeitos biológicos.**e.Scientia**, Belo Horizonte, v. 5, n.2, p.33-40, 2012.

DIXON RA. Phytoestrogens. **Annu Ver PlantBio**. v. 55, p. 225-61, 2004.

ESTEVES DMB.**Fitoestrogénios alimentares: saúde e prevenção da doença** [Dissertação de Licenciatura em Ciências da Nutrição]. Porto: Universidade do Porto; 2004.

FREITAS, FERNANDO. et al. **Rotinas em ginecologia**. 6ª edição. Porto Alegre: Editora Artimed, 2011.

GANRY O. Phytoestrogen and breast câncer prevention. **Eur J Cancer Prev**. v. 11, p. 519-22.

GHOLAMALI JELODAR, SAJJAD MASSOMI, FARHAD RAHMANIFAR. Hydroalcoholic extract of flaxseed improves polycystic ovary syndrome in a rat model. **Iran J Basic Med Sci.** v. 21, n. 6, p. 645-650, 2018.

GOYAL A, SHARMA V, UPADHYAY N, GILL S, SIHAG M. Flax and flaxseed oil: an ancient medicine and modern functional food. **J Food Sci Technol.**v. 51, n. 9, p. 1633-53, 2014.

GREENWALD P. Cancer prevention clinical trials. **J ClinOncol.**v. 20, n. 18s, p. 14S-22S, 2002.

HALPERN G, Schor E, Kopelman A. Nutritional aspects related to endometriosis. **Rev Assoc Med Bras. (1992).** v. 61, n. 6, p. 519-23, 2015.

HOFFMAN. et al. **Ginecologia de Willians.** 2ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KUTEKEN, F.S; LANCELLOTTI, CLP; RIBEIRO, H.S.A.A; ALDRIGHI, J.M; RIBEIRO, P.A.A.G. Expressão de mediadores neutrófilos e pro-inflamatórios na endometriose de reto sigmoide. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia,** v.34, n.12, 2012.

LICHTENTHALER AG. **Efeito comparativo de dietas rica em linhaça marrom e dourada no câncer de mama** [Dissertação de Mestrado em Nutrição e Saúde Pública] São Paulo: Faculdade de saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2009.

LIU, JAMES H. **Endometriose. Manual MSD versão para profissionais de saúde.** MerckandCo., 2017.

MACHADO DE, RODRIGUES-BAPTISTA KC, ALESSANDRA-PERINI J, et al. O extrato de Euterpe oleracea (Açaí) é um novo tratamento terapêutico farmacológico promissor para endometriose experimental. **PLoS One.** n. e0166959 v.11, n.11, 2016.

MARTIN PM, HORWITZ KB, RYAN DS, MCGUIRE WL. Pythoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. **Endocrinology.**v. 103, p. 1860-1866, 1978;

MARTINS M, FERNANDES JL, COSTA V. Fitoestrogénios no tratamento dos sintomas vasomotores da peri e pós-menopausa. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. V. 27, n. 5, p. 444-50, 2011.

MCCANN SE; MOYSICH KB; FREUDENHEIM JL; AMBROSONE CB, SHIELDS PG. The risk of breast cancer associated with dietary lignans differs by CYP17 genotype in women. **J Nutr**, v.132, p. 3036-3041, 2002

NÁCUL, A.P; SPRIZER, P.M; Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.32, n.6, p.289-307, 2010.

OOMAH B. D. Flaxseed as a functional food source. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. V.81, p.889-894, 2001.

OOMAH, B.D; DER, T.J; GODFREY, D.V. Thermal characteristic of Flaxseed (*linum usitatissimum* L.) proteins. **Food Chemistry**. p.495-502, 2006.

PADILHA CP, PINHEIRO RL. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. **Rev Bras Cancerol**, v.50, n.3, p.251-60, 2010.

PARAZZINI, F. et al. Risk factors for deep endometriosis: a comparison with pelvic and ovarian endometriosis. **Fertil. Steril.**, v.90, n.1, p.174-179, 2008.

PODGAEC, SERGIO. **Endometriose**: Coleção Febrasgo. 1ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

SALES, R.L et al. Linhaça: Nutrientes, Compostos Bioativos e Efeitos Nutricionais. In: Costa, N.M.B; Rosa, C.O.B. **Alimentos funcionais**: Componentes Bioativos e efeitos fisiológicos. Rio de Janeiro: Rúbio, 2010.

SILVEIRA, GUSTAVO PY GOMES DA. **Ginecologia baseada em evidências**. 2ª edição. São Paulo: Atheneu, 2008.

THOMPSON LU, SEIDL MN, RICKARD SE, ORCHESON LJ, FONG H. Antitumorigenic effect of a mammalian lignan precursor from flaxseed. **Nutr Cancer**, V.26, p.159-165, 1996a;

THOMPSON LU; RICKARD SE; ORSHESON LJ, SEIDL MM. Flaxseed and its lignin and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v.17, p. 1373-1376 ,1996 b

VERNON MW, WILSON EA. Estudos sobre a indução cirúrgica da endometriose em ratos. **FertilSteril**, v. 44, p. 684-94, 1985.