

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**AMANDA MARIA MARINHO PROVIETTI CURY
AMANDA MEDEIROS DE ALMEIDA
RAQUEL BARBOSA DA CUNHA**

**O PAPEL DA VITAMINA D NA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

VOLTA REDONDA

2021

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**O PAPEL DA VITAMINA D NA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de módulo apresentado ao curso de Medicina do UniFOA como parte dos requisitos para aprovação no Módulo VIII.

Alunas:

Amanda Maria Marinho Provietti Cury

Amanda Medeiros de Almeida

Raquel Barbosa da Cunha

Orientador:

Prof. Daniel Escorsim Machado

VOLTA REDONDA

2021

Dedicamos este trabalho às nossas famílias e amigos, por todo suporte e compreensão e ao nosso orientador Prof. Daniel Escorsim Machado, pelo apoio, aprendizado e colaboração.

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”

Marie Curie

Agradecemos, primeiramente, ao nosso orientador Prof. Daniel Escorsim Machado, por todo seu suporte, paciência, e por nos integrar à sua área de pesquisa de forma acolhedora, como um mestre deve ser. Gostaríamos de agradecer também ao UniFOA, por nos proporcionar toda a infraestrutura necessária para a realização do trabalho.

RESUMO

A endometriose é uma doença que atinge, aproximadamente, 10% das mulheres em idade fértil e é definida como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, com implantação em diversas regiões pélvicas. Os tratamentos preconizados atualmente se baseiam em uso de anticoncepcionais orais e intervenções cirúrgicas, ocasionando diversos efeitos deletérios na saúde e qualidade de vida da mulher. Nesse contexto, a vitamina D tem sido extensamente estudada por suas ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-invasivas. O presente estudo tem como objetivo levantar na literatura a ação da vitamina D na endometriose. Selecionaram-se artigos publicados nos últimos 5 anos na base de dados PubMed, MedLine, Lilacs e Scielo utilizando os descritores *vitamin D* and *endometriosis/endometrium* e os seguintes filtros: artigos com abstract disponível, idioma inglês/português e cujos termos constavam no título/abstract. Realizou-se a busca em setembro de 2020, a qual resultou em 108 artigos dos quais, de acordo com os critérios de inclusão, restaram 21 para leitura. Entre os artigos citados nesse estudo, 6 são estudos observacionais, 6 são experimentais em mulheres (*in vitro* e *in vivo*), 7 são revisão sistemática e 2 são estudos em modelo experimental. Esta revisão bibliográfica interpretou e destacou os tipos de estudos já realizados que relacionam a temática vitamina D e endometriose, evidenciando a necessidade de maior aprofundamento em seu potencial terapêutico.

Palavras-chave: Endometriose; Vitamina D; Mecanismo de ação.

ABSTRACT

Endometriosis is a disease that affects approximately 10% of women of childbearing age and is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, with implantation in several pelvic regions. The treatments currently recommended are based on the use of oral contraceptives and surgical interventions, causing several deleterious effects on women's health and quality of life. In this context, vitamin D has been extensively studied for its anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-invasive actions. The present study aims to raise the literature the action of vitamin D on endometriosis. Articles published in the last 5 years in the PubMed, MedLine, Lilacs and Scielo database were selected using the descriptors vitamin D and endometriosis/endometrium and the following filters: articles with available abstract, English/Portuguese language and whose terms were in the title/abstract. The search was accomplished in September 2020, which resulted in 108 articles of which, according to the inclusion criteria, 21 remained for reading. Among the articles cited in this study, 6 are observational studies, 6 are experimental in women (in vitro and in vivo), 7 are systematic reviews and 2 are studies in an experimental model. This bibliographic review interpreted and highlighted the types of studies already published that relate the theme vitamin D and endometriosis, highlighting the need for further study of its therapeutic potential.

Keywords: Endometriosis; Vitamin D; Action mechanism.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1 ENDOMETRIOSE	11
2.2 TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE	12
2.3 VITAMINA D	13
3 METODOLOGIA	15
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença estrogênio dependente definida como o crescimento de tecido endometrial epitelial e estromal funcional fora da cavidade uterina. Por atingir aproximadamente 10% de mulheres em idade reprodutiva, pode causar infertilidade e dor pélvica crônica, reduzindo significativamente a qualidade de vida da mulher.

Duas teorias principais são aceitas sobre a patogenia da endometriose, sendo ainda motivos de estudo e análise, visto que nenhuma é totalmente confirmada pela complexidade de seus mecanismos fisiopatológicos. Segundo Sampson (1925), a teoria da menstruação retrógrada consiste na implantação de células endometriais no peritônio ou nos órgãos pélvicos provenientes do refluxo menstrual pelas tubas uterinas. A outra teoria se dá pela metaplasia celômica, em que ocorre a metaplasia de células do mesotélio por estímulos infecciosos, ambientais e, principalmente, hormonais. De qualquer forma, existe predileção da implantação dessas células, sendo mais comum as localizações peritoniais, ovarianas e do septo retovaginal.

A sintomatologia da endometriose é bastante variável, podendo se apresentar de forma assintomática ou referir sintomas principais, como infertilidade e dor pélvica. As apresentações de dor pélvica incluem dismenorreia, dispareunia, dor ovulatória, dor pélvica cíclica, além de sintomas urinários ou evacuatórios.

Os tratamentos atuais preconizados são realizados em pacientes sintomáticos e objetivam a diminuição das lesões e amenização dos sintomas, levando em questão a gravidade dos sintomas, a extensão e localização da doença, o desejo de gravidez, idade da paciente, efeitos adversos dos medicamentos, taxas de complicações cirúrgicas e custos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). O tratamento medicamentoso tem como princípio reduzir a ação estrogênica e produzir diferenciação ou bloqueio dos focos de endométrio (FILHO et al., 2017). Para reduzir a dor associada à doença, são recomendados os anticoncepcionais orais combinados.

Entretanto, nos casos em que a paciente apresentar endometriomas maiores que 3 cm, suspeita de aderências ou deformidades pélvicas, o tratamento cirúrgico é

o indicado. Além disso, os tratamentos atuais não dispõem de fármacos que eliminem por completo as lesões e podem trazer muitos riscos à mulher, como tromboembolismo venoso, pseudomenopausa e diminuição da densidade óssea. Devido a esses fatos, a necessidade de formas alternativas de tratamento eficaz e controle da doença que sejam menos danosos à qualidade de vida da mulher é claramente essencial.

A vitamina D é um hormônio esteroide naturalmente presente no corpo humano produzido através da ação dos raios ultravioletas B (UVB), e seu estoque no organismo está relacionado aos níveis de exposição solar. Tem seus níveis adequados definidos acima de 30 ng/mL, de acordo com as sociedades americana e brasileira de endocrinologia, que lidam com pacientes de risco para a deficiência. Como ação sistêmica, age na mineralização do esqueleto e regulação dos níveis plasmáticos de cálcio, modulação do sistema imune e tem efeito anti-inflamatório e anti-invasivo (VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017).

A endometriose é uma doença de caráter inflamatório e invasiva, portanto, a ação anti-inflamatória e antiproliferativa da vitamina D pode ser de grande benefício como forma de tratamento. O estudo tem como objetivo avaliar os resultados dos artigos que relacionam a vitamina D e suas ações sobre as lesões endometriais para, então, elucidar seus efeitos como um potencial terapêutico.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ENDOMETRIOSE

A endometriose é um distúrbio ginecológico definido pela presença de estroma e glândulas endometriais fora do sítio normal, como em peritônio pélvico, ovários, septo retovaginal e ureter, sendo raro, porém, possível na bexiga, pericárdio e pleura (COMITER, 2002; GIUDICE, 2004; VON ROKITANSKY, 1860).

É uma doença crônica de difícil diagnóstico, o que nos leva a considerar a prevalência e não a incidência como melhor parâmetro para a análise dos aspectos epidemiológicos (FEBRASGO, 2015). Essa prevalência é variável, devido à necessidade de métodos invasivos ou de alta complexidade para diagnóstico ou ao tipo de população estudada. Estudos em população infértil ou adolescentes com dismenorreia intratável demonstram prevalência de até 50% (FILHO et al., 2017).

Estudos feitos por Nisolle (1988) sugerem que há menor risco de endometriose em usuárias de contraceptivos orais hormonais, porém também indicam que, embora seu uso supra temporariamente os sintomas, aumenta o risco da doença justamente pela supressão e não por cuidar dos focos.

Foi comprovado definitivamente que o estrogênio tem papel importante como causador de endometriose (GURATES, 2003). Demonstrou-se que os implantes endometrióticos expressam aromatase e 17 β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1, enzimas responsáveis, respectivamente, pela conversão de androstenediona em estrona e de estrona em estradiol. Os implantes, entretanto, são deficientes em 17 β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2, que inativa o estrogênio (KITAWAKI, 1997; ZEITOUN, 1998). Essa combinação enzimática propicia que os implantes sejam expostos a um ambiente estrogênico. O estradiol produzido em resposta ao aumento da atividade da aromatase, subsequentemente, aumenta a produção de prostaglandina-2 (PGE2), estimulando a enzima cicloxigenase tipo 2 (COX-2) nas células endoteliais uterinas (BULUN, 2002; GURATES, 2003). Com isso, cria-se um

ciclo de retroalimentação positiva com potencialização dos efeitos estrogênicos na proliferação da endometriose.

2.2 TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

Após o diagnóstico feito, principalmente, pela anamnese com o exame detalhado da vagina e a visualização por métodos de imagem e/ou biópsia da lesão endometriótica, é feita a escolha da melhor forma de tratamento.

Segundo a FEBRASGO (2018) o tratamento é feito por meio de anticoncepcionais orais combinados (ACOs) ou com intervenção cirúrgica. Entretanto, os fármacos existentes são usados para alívio de sintoma e não eliminam as lesões por completo. Além disso, apresentam efeitos adversos extremamente deletérios, tais como, trombose venosa, obesidade, depressão e perda de massa óssea, fazendo com que muitas mulheres abandonem o tratamento antes do término. Dessa forma, as indicações para ACOs são mulheres que possuem queixas de dor pélvica com exames físicos e de imagem normais e as que possuem endometriose profunda ou endometrioma ovariano. As que são tratadas de forma cirúrgica englobam mulheres com endometriomas maiores do que 6 cm, endometriose profunda e endometrioma sem melhora no tratamento medicamentoso, além de pacientes com queixas de infertilidade que não obtiveram êxito na reprodução assistida ou na fertilização *in vitro*.

O objetivo do tratamento cirúrgico é eliminar total ou parcialmente os focos endometrióticos para restaurar a anatomia feminina e tentar preservar a função reprodutiva de forma conservadora e minimamente invasiva. Para ser realizado, é necessário avaliar o quadro clínico da paciente, idade, características das lesões, nível de invasão aos tecidos e órgãos próximos e sua visão sobre gestação, bem como detalhar e esclarecer os possíveis riscos de complicações, como perfuração ou ressecção incidental do reto, formação de fístulas retovaginais e recorrência da dor. Mesmo sendo um método bem avaliado, dependendo da extensão das lesões e da evolução da doença, pode ser invasivo, danoso, com recidivas e de grande risco à mulher (FEBRASGO, 2015).

Tendo em mente os pontos negativos dos métodos de tratamento atuais, é de grande relevância o estudo de formas alternativas de combater à doença. Algumas terapias complementares, como a acupuntura e a psicoterapia, já são indicadas para pacientes com endometriose sintomática (FEBRASGO, 2015).

Dessa forma, o estudo da vitamina D, já comprovada como benéfica para a saúde da mulher como um todo, pode ser interessante o aprofundamento de seus efeitos na endometriose.

2.3 VITAMINA D

O VDR (receptor de vitamina D) é encontrado amplamente em quase todos os tecidos, o que possibilita suas múltiplas ações no organismo humano, como a absorção de cálcio no intestino, regulação de suas próprias concentrações sistêmicas nos rins, inibição da produção de paratormônio pelas paratireoides, mobilização de cálcio para a utilização na mineralização óssea e efeitos anti-inflamatórios, com a produção de citocinas e imunomoduladores, induzindo a diferenciação de células do sistema imune (VILAÇA; LAZARETTI-CASTRO, 2017).

Além de suas funções já conhecidas no corpo humano, estudos recentes demonstram sua ação benéfica para o tratamento e controle de doenças inflamatórias, como psoríase, artrite reumatoide e algumas neoplasias.

Nas lesões endometrióticas, a forma ativa da vitamina D (1.25(OH)-D) reduz a síntese de IL-6, TNF 20 e prostaglandinas, ao inibir a ação da COX-2. Além de aumentar a inativação da 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase, altas concentrações de vitamina D inibem a expressão do receptor de prostaglandina.

De acordo com Miyashita et al. (2016), pesquisadores utilizaram células endometrióticas estromais humanas (ESC) para determinar os níveis séricos de vitamina D em pacientes com endometriose. Os estudos *in vitro* mostraram que seu uso reduziu significativamente a atividade induzida por IL-1 ou TNF em respostas inflamatórias, como expressão de IL-8 e atividade da prostaglandina. Também reduziu

números viáveis de ESC e síntese de DNA, mas não afetou a apoptose. Os níveis séricos de vitamina D foram significativamente menores em mulheres com endometriose grave do que nos controles e nas mulheres com endometriose leve. O estudo descrito acima concluiu que a vitamina D modula a inflamação e a proliferação das células endometrióticas, definindo que sua suplementação pode ser uma novidade no que concerne ao tratamento da endometriose. Dessa forma, é de grande relevância o estudo de seus efeitos sobre os endometriomas.

3 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica buscando artigos científicos que descrevem a relação entre endometriose e Vitamina D. Selecionaram-se artigos publicados nos últimos 5 anos na base de dados PubMed, MedLine, Lilacs e Scielo utilizando os descritores vitamin D and endometriosis/endometrium e os seguintes filtros: artigos com abstract disponível, idioma inglês/português e cujos termos constavam no título/ abstract. Realizou-se a busca em setembro de 2020, a qual resultou em 108 artigos. Incluíram-se apenas artigos intrinsecamente relacionados à ação da vitamina D em lesões endometrióticas. A seleção dos artigos foi baseada nos títulos e/ou resumos. Foram excluídos artigos publicados antes de 2015, os que discutiam a influência da vitamina D em outras patologias e situações da saúde feminina como fertilidade, disfunção reprodutiva, doenças benignas ginecológicas e doenças crônicas. Desse modo, apenas 21 artigos preencheram os critérios de elegibilidade.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 21 artigos elegíveis abordados no presente estudo, encontramos 6 artigos de estudos observacionais, 6 artigos experimentais em mulheres (*in vitro* e *in vivo*), 7 artigos de revisão sistemática e 2 artigos de estudos em modelo experimental.

Sobre os artigos que abordavam o estudo observacional, SZCZEPANSKA et al. (2015) investigaram a relação entre as variações genéticas da proteína de ligação da vitamina D e seu receptor e o receptor retinóide X, além dos genes relacionados ao sistema reprodutor feminino e à vitamina D na associação com a endometriose e infertilidade. Em um estudo semelhante de perfil genético, CHO et al. (2019) relacionaram o polimorfismo do gene do receptor de vitamina D e a predisposição de endometriose em mulheres coreanas, caracterizando as concentrações de vitamina D biodisponível, proteína de ligação de vitamina D e 2 polimorfismos de nucleotídeos. Ambos os estudos utilizaram como análise mulheres com endometriose comparadas a um grupo controle, e concluíram, respectivamente, que o polimorfismo A-T do gene Bmsl/FokI VDR (receptor da vitamina D) obteve um risco significativo para o desenvolvimento da endometriose e que as concentrações séricas de vitamina D foram menores nas mulheres com endometriose do que no grupo controle.

Na análise dos níveis séricos de vitamina D em mulheres com endometriose, CIAVATTINI et al. (2016) relacionaram seus níveis com as dimensões das lesões endometrióticas ovarianas, e apontaram que a hipovitaminose D estava presente nas mulheres com maiores médias de tamanho de endometriomas. ANASTASI et al. (2017) realizaram avaliação semelhante, colocando em pauta os níveis séricos de vitamina D e a relação com os sintomas da doença. No presente estudo, foram comparadas as taxas de vitamina D entre 135 mulheres com endometriose e 90 do grupo controle, e concluiu-se que a deficiência e insuficiência da vitamina estava presente em 80% dos casos, tendo forte relação com a endometriose. Por outro lado, BUGGIO et al. (2019) realizaram um estudo de caso controle avaliando também os níveis séricos de vitamina D na endometriose. Entretanto, seus resultados não foram conclusivos devido à falta de embasamento sobre a dieta das mulheres estudadas. Na mesma linha de raciocínio, BAEK et al. (2018) também não obtiveram resultados significativos ao avaliar a vitamina D e suas concentrações em relação à gravidade da

doença, apesar do CA-125 e VHS serem relativamente maiores em função da gravidade da doença.

Com relação aos artigos experimentais *in vitro*, MIYASHITA et al. (2016) avaliaram a modulação da vitamina D, a inflamação e a proliferação das células endometrióticas. Seu estudo avaliou os níveis séricos de vitamina D nas células endometrióticas estromais humanas, observando uma redução da atividade de interleucina-1 (IL-1) ou TNF em respostas inflamatórias. De forma semelhante, DELBANLDI et al. (2016) investigaram os efeitos de adesão, invasão, proliferação, apoptose, produção de citocinas e potencial angiogênico da vitamina D nas células endometrióticas, e demonstraram um aumento da adesão celular e diminuição da invasão e proliferação das células acometidas pela doença, bem como a diminuição da IL-6. Ambos os estudos concluíram que os efeitos da vitamina D são de grande relevância na fisiopatologia da doença, e abriram margem para futuras análises. Seguindo uma outra vertente, INGLES et al. (2017) examinaram o efeito da expressão gênica de vitamina D nas células estromais derivadas do tecido endometrial, observando as sequências de RNA entre células tratadas e não tratadas, e concluíram um efeito inibitório relacionado à angiogênese, motilidade celular e invasão, reforçando ainda mais a importância da vitamina D no controle da doença.

Resultados conflitantes foram encontrados nos estudos experimentais *in vivo*. ALMASSINOKIANI et al. (2016) e NODLER et al. (2020), analisaram as crises álgicas relacionadas à endometriose e o tratamento com vitamina D. Foram analisadas pacientes já tratadas cirurgicamente com persistência de dismenorreia e mulheres entre 12 e 25 anos com dor pélvica associada à endometriose, respectivamente. Ambos os estudos não obtiveram resultados estatisticamente satisfatórios, porém, ALMASSINOKIANI et al. (2016) notaram que as pacientes com endometriose infiltrativa apresentavam níveis séricos de vitamina D significativamente menores do que as pacientes que apresentavam a forma leve da doença e as mulheres sem acometimento da mesma.

O estudo de PAZHOGHAN et al. (2017) investigaram a expressão de CD44 no endométrio de mulheres com endometriose, observando os efeitos da vitamina D em

sua expressão. Além do grupo controle, as pacientes com endometriose foram divididas em tratamento convencional isolado e tratamento convencional associado à suplementação de vitamina D em altas doses. O CD44 é um elemento da matriz extracelular de importante papel no funcionamento celular, como adesão, sinalização e migração, e tem ação comprovada no anexo de células cancerígenas ovarianas no peritônio. A análise concluiu que, com o tratamento com vitamina D, houve diminuição da expressão de CD44 nas pacientes. Dessa forma, a vitamina D teve resultados benéficos no controle da expressão desse agente patogênico na endometriose.

Em relação aos artigos de revisão sistemática, PORFÍRIO et al. (2017) estudaram o papel da dieta no efeito protetor na etiologia da endometriose. Sua conclusão concorda com a eficácia do uso da vitamina D no controle da patologia feita pelos estudos experimentais de BUGGIO et al. (2019) e HALPERN et al. (2015), e reforçam a importância do nutricionista no tratamento da endometriose e a relevância dos nutrientes no controle da doença. JURKIEWICZ-PRZONDZIONO et al. (2017) relataram que a vitamina D junto com o consumo de vegetais, frutas, ômega 3, ômega 6, gorduras, fitoestrogênios e laticínios diminuiram o risco de desenvolver endometriose.

Na análise de estudos moleculares, CERMISONI et al. (2018) reuniram dados que relacionam os efeitos da vitamina D no endométrio e endometriose. De forma cronológica, citaram Vienonen et al (2004) e Agic et al. (2007), sendo os primeiros que demonstraram a presença de VDR em tecido endometrial humano e a expressão de RNAm mais acentuada nas pacientes com endometriose. Concomitantemente, associaram com os estudos mais recentes de Ingles et al. (2017) e sugerem uma melhor investigação dos potenciais mecanismos por meio de estudos com grupos maiores, em modelo experimental com primatas e/ou *clinical trials*, assim como concluíram KALAITZOPOULOS et al. (2020) e SKOWRONSKA et al. (2016).

Através da meta-análise de QIU et al. (2020) sobre a relação dos níveis séricos de vitamina D e endometriose, houve a conclusão numérica de que mulheres com endometriose possuem menores níveis de vitamina D do que o grupo controle, já que o intervalo de confiança foi aceitável ($p=0.02$). Além disso, os níveis circulantes

possuem relação negativa com a gravidade da doença ($p=0.03$), demonstrando que a hipovitaminose D é um potencial fator de risco.

O estresse no processo fisiopatológico da endometriose foi o alvo do estudo em modelo experimental realizado por LOPEZ et al. (2020). O presente estudo teve como objetivo analisar a consequência deste fator ambiental no conjunto VD e VDR, observando também o processo inflamatório após a indução das lesões. Os animais foram divididos em três grupos: sujeitos a estresse incontrolável, sujeitos a estresse controlável e não sujeitos a estresse, além de um grupo controle. Os resultados foram favoráveis, com aumento dos níveis séricos de vitamina D nos animais com endometriose. O grupo com estresse incontrolável obteve aumento da infiltração macrocitária, alterações de citocinas, alteração no eixo vitamina D e receptor, além de desenvolver cistos nas lesões. Somado a estes resultados, o estresse incontrolável diminuiu a expressão de TGF β (Fator de crescimento transformante beta) e de VDR em vesículas, o que foi atenuado no grupo de menor estresse. AKYOL et al. (2016), por outro lado, realizaram um estudo prospectivo experimental com vitamina D ou ômega 3 associado a um grupo controle. Após a indução das lesões, o tratamento de 4 semanas resultou em menores níveis de IL-6 no grupo tratado com vitamina D, embora a ômega 3 tenha obtido melhores resultados na diminuição das lesões.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da análise dos diversos artigos estudados, é possível constatar a grande aplicabilidade da vitamina D como forma de controle e seu potencial terapêutico na endometriose. Nos estudos a níveis celulares, já existem resultados consistentes sobre a ação da vitamina D nas lesões endometrióticas, visto a relação entre seus receptores e proteínas de ligação no endométrio, assim como a possível prevenção da progressão da patologia. Contudo, a falta da avaliação de variáveis como dieta e exposição solar, além da falta de estudos mais abrangentes in vivo, como clinical trials, fortalecem a significância de futuras análises e reforçam a necessidade de pesquisas experimentais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, F.; OZGOLI, G.; RAHNEMAIE, F. S. A systematic review of the role of vitamin D and calcium in premenstrual syndrome. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 62, n. 2, p. 73–86, mar. 2019.

AKYOL, A. et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 55, n. 6, p. 835–839, dez. 2016.

ALMASSINOKIANI, F. et al. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 22, p. 4960–4966, 17 dez. 2016.

ANASTASI, E. et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 55, n. 12, p. e282–e284, 26 2017.

BAEK, J. C. et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. **Clinical and Experimental Reproductive Medicine**, v. 46, n. 3, p. 125–131, set. 2019.

BELLELIS, P.; PODGAEC, S.; ABRÃO, M. S. Fatores ambientais e endometriose. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 456–461, ago. 2011.

BUGGIO, L. et al. 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Endometriosis: Results of a Case—Control Study. **Reproductive Sciences**, v. 26, n. 2, p. 172–177, 1 fev. 2019.

CERMISONI, G. C. et al. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, 8 ago. 2018.

CHO, M.-C. et al. Analysis of vitamin D-binding protein (*VDBP*) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. **Clinical and Experimental Reproductive Medicine**, v. 46, n. 3, p. 132–139, 13 ago. 2019.

CIAVATTINI, A. et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. **Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 33, n. 2, p. 164–167, fev. 2017.

DELBANDI, A.-A. et al. 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 75, n. 4, p. 461–473, 2016.

FILHO, J.S.C. Endometriose e dor pélvica crônica. In: PASSOS, E.P et al. **Rotinas em Ginecologia**. Porto alegre: Artmed, 2017. p 223-231

HALPERN, Gabriela; SCHOR, Eduardo; KOPELMAN, Alexander. Nutritional aspects related to endometriosis. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 61, n. 6, p. 519-523, dez. 2015.

INGLES, S. A. et al. Differential gene expression by 1,25(OH)₂D₃ in an endometriosis stromal cell line. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, 19th Vitamin D Workshop. v. 173, p. 223–227, 1 out. 2017.

JURKIEWICZ-PRZONDZIONO, J. et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. **Ginekologia Polska**, v. 88, n. 2, p. 96–102, 2017.

KALAITZOPOULOS, D. R. et al. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. **Hormones (Athens, Greece)**, v. 19, n. 2, p. 109–121, jun. 2020.

LOPEZ, A. et al. Influence of Stress on the Vitamin D-Vitamin D Receptor System, Macrophages, and the Local Inflammatory Milieu in Endometriosis. **Reproductive Sciences**, 24 jun. 2020.

MARTINI, L. A. et al. **Cálcio e vitamina D: fisiologia, nutrição e doenças associadas**. 1. ed. Barueri: Ed. Manole, 2017, 314p.

MINSON, F. P. et al. Importância da avaliação da qualidade de vida em pacientes com endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 1, p. 11–15, jan. 2012.

MIYASHITA, M. et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ on Endometriosis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 6, p. 2371–2379, 2016.

NÁCUL, A. P.; SPRITZER, P. M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 6, p. 298–307, jun. 2010.

NODLER, J. L. et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 112, n. 1, p. 229–236, 01 2020.

PAZHOHAN, A. et al. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 178, p. 150–158, 2018.

PORFÍRIO, G. P. et al. O papel da dieta na etiologia da endometriose. **Braspen J**, p. 183–188, 2017.

QIU, Y.; YUAN, S.; WANG, H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 302, n. 1, p. 141–152, 1 jul. 2020.

SKOWROŃSKA, P. et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women - a systematic review. **Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM**, v. 23, n. 4, p. 671–676, 2016.

SZCZEPAŃSKA, M. et al. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. **Molecular Medicine Reports**, v. 12, n. 5, p. 7109–7115, 1 nov. 2015.