



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Fitoterapia na Endometriose

Carina Coelho Marques

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação da Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Fitoterapia na Endometriose

Carina Coelho Marques

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação da Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

Fitoterapia na Endometriose

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright © Carina Coelho Marques

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel por tão prontamente ter aceite o meu pedido de orientação, pela sua amabilidade e pela ajuda na realização desta monografia.

Aos amigos que a universidade me trouxe e que me acompanharam durante estes últimos 5 anos, não só pela ajuda no estudo e trabalhos, mas também pela companhia, apoio, risadas proporcionadas e amizade. Sem dúvida tornaram esta difícil jornada mais fácil.

Aos amigos que fiz durante o estágio, por terem tornado esta experiência muito mais agradável, pela ajuda e pelos momentos bons e divertidos partilhados dentro e fora do estágio.

À minha irmã, minha melhor amiga, por estar sempre lá nos bons e maus momentos, por me motivar, por me alegrar, pelo apoio, amor e carinho e por me fazer rir como ninguém.

Aos meus pais por todo o amor, apoio, carinho, compreensão e confiança que sempre me transmitiram, por todos os ensinamentos, incentivos e ajuda. Esta monografia é dedicada à minha mãe que durante tantos anos sofreu com as dores incapacitantes provocadas por esta doença.

Resumo

A endometriose é uma doença crónica que se define pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina.

Estando associada a infertilidade e a dores intensas ou até debilitantes, esta doença afeta tanto física como psicologicamente as mulheres que dela sofrem.

Apesar de se tratar de uma patologia que afeta 1 em cada 10 mulheres em idade reprodutiva, atualmente ainda é uma doença que passa despercebida quer entre os doentes quer entre a comunidade médica, o que leva a anos de atraso no diagnóstico.

Havendo ainda muita incerteza em torno da etiopatogenia desta patologia e podendo apresentar diferentes manifestações, o tratamento da endometriose não é fácil. As opções terapêuticas disponíveis são direcionadas ao alívio dos sintomas e podem dividir-se em terapêutica hormonal, terapêutica não hormonal (anti-inflamatórios não esteroides) e cirurgia.

No entanto, o tratamento atual está associado a vários efeitos adversos, não tem um efeito curativo, estando por isso sujeito a recorrências; e, duma maneira geral, tem um efeito contraceptivo por natureza, o que cria um obstáculo para as mulheres que desejam engravidar. Devido a estas limitações, cada vez mais se procuram alternativas aos tratamentos convencionais. Neste sentido, a fitoterapia, que utiliza substâncias provenientes de plantas como ingredientes terapêuticos, surge como uma opção a explorar.

Nesta monografia pretende-se abordar diversos aspetos relativos à endometriose e à sua terapêutica convencional e fazer uma revisão de plantas estudadas nesta patologia que parecem ter potencial terapêutico.

Palavras-chave: endometriose; fitoterapia; plantas medicinais; medicina alternativa.

Abstract

Endometriosis is a chronic disease that is defined by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity.

Being associated with infertility and intense or even debilitating pain, this disease affects both physically and psychologically the women who suffer from it.

Despite being a pathology that affects 1 in 10 women of reproductive age, it is currently still a disease that goes unnoticed both among patients and the medical community, which leads to years of delay in diagnosis.

There is still a lot of uncertainty surrounding the etiopathogenesis of this pathology and it may present different manifestations, which makes the treatment of endometriosis not easy. The therapeutic options available are aimed at relieving symptoms and can be divided into hormonal therapy, non-hormonal therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs) and surgery.

However, the current treatment is associated with several adverse effects, it does not have a curative effect and is therefore subject to recurrences; and, in general, it has a contraceptive effect by nature, which creates an obstacle for women who wish to become pregnant. Due to these limitations, alternatives to conventional treatments are increasingly being sought. In this sense, phytotherapy, which uses substances from plants as therapeutic ingredients, appears as an option to explore.

This monograph intends to address several aspects related to endometriosis and its conventional therapy and to review plants studied in this pathology that seem to have therapeutic potential.

Keywords: endometriosis; phytotherapy; medicinal plants; alternative medicine.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice de Figuras	vi
Índice de Quadros	vii
Lista de Siglas	viii
1. Introdução	1
2. Anatomia e fisiologia do Útero	2
3. Endometriose	5
3.1. Etiopatogenia	6
3.2. Fatores de risco	8
3.3. Sintomatologia	8
3.4. Diagnóstico	9
3.5. Classificação	11
4. Tratamento da Endometriose	15
4.1. Terapêutica farmacológica	15
4.1.1. Terapêutica não hormonal.....	15
4.1.2. Terapêutica hormonal.....	16
4.1.2.1. Contraceptivos hormonais combinados.....	16
4.1.2.2. Progestativos.....	17
4.1.2.3. Agonistas da GnRH.....	17
4.1.2.4. Inibidores das aromatases	18
4.2. Cirurgia	19
5. Fitoterapia	20
5.1. Alvos terapêuticos das plantas medicinais	20
5.1.1. Proliferação celular e apoptose	21
5.1.2. Angiogénese.....	21
5.1.3. Inflamação.....	22
5.1.4. Stress oxidativo.....	22

5.1.5. Adesão e invasão.....	22
5.2. Plantas medicinais no tratamento da Endometriose.....	23
5.2.1. <i>Achillea biebersteinii</i> Afan.....	23
5.2.2. <i>Allium sativum</i> L.....	25
5.2.3. <i>Artemisia princeps</i> Pamp	27
5.2.4. <i>Curcuma longa</i> L.....	29
5.2.5. <i>Euterpe oleracea</i> Mart	30
5.2.6. <i>Pinus pinaster</i> Aiton.....	32
5.2.7. <i>Prunella vulgaris</i> L.....	33
5.2.8. <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge.....	35
5.2.9. <i>Viburnum opulus</i> L.....	36
6. Conclusão	39
7. Referências Bibliográficas.....	40

Índice de Figuras

Figura 2.1: Vista anterior do útero, vagina, trompas de Falópio, ovários e ligamentos associados.....	3
Figura 2.2: Ciclo Menstrual	4
Figura 3.1: Índice de Fertilidade da Endometriose	14
Figura 5.1: A - Imagem da espécie <i>Achillea arabica</i> Kotschy; B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica	23
Figura 5.2: Imagem da espécie <i>Allium sativum</i> L.	25
Figura 5.3: A - Imagem da espécie <i>Artemisia princeps</i> Pamp.; B - Constituintes aos quais são atribuídas atividades biológicas	27
Figura 5.4: A - Imagem da espécie <i>Curcuma longa</i> L.; B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica.....	29
Figura 5.5: Imagem da espécie <i>Euterpe oleracea</i> por Forest&Kim Starr do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal.....	31
Figura 5.6: A - Imagem da espécie <i>Pinus pinaster</i> Aiton.; B - Constituintes aos quais são atribuídas atividades biológicas	32
Figura 5.7: A - Imagem da espécie <i>Prunella vulgaris</i> do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal; B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica.	34
Figura 5.8: A - Imagem da espécie <i>Salvia miltiorrhiza</i> ; B - Constituintes aos quais são atribuídas atividades biológicas	35
Figura 5.9: Imagem da espécie <i>Viburnum opulus</i> por Isabel Garcia-Cabral do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal.....	36
Figura 5.10: A - Imagem da espécie <i>Viburnum opulus</i> por Swallowtail GardenSeeds do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal; B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica.....	37

Índice de Quadros

Quadro 3.1: Sistema de classificação revisado da ASRM.....	11
Quadro 3.2: Estádio de endometriose tendo em conta os pontos obtidos no sistema de classificação revisto pela ASRM.....	12
Quadro 4.1: Progestativos usados em CHC.....	16

Lista de Siglas

- AINEs** - Anti-inflamatórios não esteroides
- ASRM** - *American Society for Reproductive Medicine*
- Bax** - Proteína X associada a Bcl-2
- Bcl-2** - *B-cell lymphoma/leukemia-2*
- Bcl-xL** - *B-cell lymphoma-extra large*
- CA-125** - *Cancer antigen 125*
- CHC** - Contraceptivos Hormonais Combinados
- COC** - Contraceptivos Orais Combinados
- COX-1** - Enzima Cicloxigenase 1
- COX-2** - Enzima Cicloxigenase 2
- EFI** - *Endometriosis Fertility Index*
- ELISA** - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- EMSA** - *Electrophoretic Mobility Shift Assay*
- ESHRE** - *European Society of Human Reproduction and Embryology*
- FGF** - *Fibroblast Growth Factors*
- FITC** - Fluorocromo isotiocianato de fluoresceína
- FSH** - Hormona Folículo-estimulante
- GnRH** - Hormona de Libertação das Gonadotrofinas
- HGF** - *Hepatocyte Growth Factor*
- ICAM-1** - Molécula de adesão intercelular-1
- IFN- γ** - Interferão-gama
- IL** - Interleucina
- IP** - Iodeto de propídio
- LH** - Hormona Luteinizante
- MAPK** - *Mitogen-activated protein kinase*
- MCP-1** - *Monocyte Chemoattractant Protein 1*
- MMPs** - Metaloproteinases da matriz
- MTT** - Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
- NF κ B** - Fator nuclear kappa B
- PDGF** - *Platelet-derived Endothelial Cell Growth Factor*

PGs - Prostaglandinas

ROS - Espécies reativas de oxigênio

TGF- α - *Transforming Growth Factor alpha*

TGF- β - *Transforming Growth Factor beta*

TNF- α - Fatores de necrose tumoral alfa

VCAM-1 - Molécula de adesão vascular-1

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

VEGFR2 - Recetor 2 de VEGF

XIAP - *X-linked inhibitor of apoptosis protein*

1. Introdução

Endometriose é uma doença inflamatória crónica que se caracteriza pela presença de tecido endometrial (membrana mucosa que reveste o interior do útero) fora da cavidade uterina (1,2). Normalmente, afeta órgãos reprodutores femininos (principalmente os ovários), no entanto, também pode ocorrer em órgãos pélvicos adjacentes, como a bexiga, ureteres, cólon e reto, ou até mesmo, raramente, em órgãos mais distantes como os pulmões (3,4).

Esta doença terá sido identificada pela primeira vez em 1690 por Daniel Shroen. Mas só em 1927 é que o termo “endometriose” foi introduzido, por John Albertson Sampson, na nomenclatura médica (5,6). Tantos anos depois, esta continua a ser uma patologia enigmática, havendo ainda incertezas em torno da sua etiologia e patogénese (7,8).

Estima-se que cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, globalmente, sofram de endometriose, havendo um pico na prevalência entre os 25 e os 45 anos (1,6).

A endometriose está associada a dor pélvica crónica e infertilidade. Sendo esta uma doença crónica, tem um impacto negativo significativo no bem-estar físico, mental e social e, conseqüentemente, leva a um declínio da qualidade de vida das mulheres que sofrem com esta patologia (2,9).

Desde os primórdios das civilizações humanas que se utilizam plantas para fins medicinais. Ainda nos dias de hoje, a utilização de plantas medicinais tem um papel preponderante na manutenção do estado de saúde, principalmente nos países em desenvolvimento (10,11).

Nas últimas décadas, tem-se vindo a observar um aumento, a nível mundial, na procura de produtos à base de plantas com fins terapêuticos. Sendo a fitoterapia atualmente uma das terapêuticas não convencionais reconhecidas e praticadas internacionalmente (10,12,13).

Esta monografia tem como principais objetivos sensibilizar para a endometriose, uma doença que, apesar de ser muito prevalente e ter um grande impacto na vida das

mulheres, ainda é desconhecida por muitos; e abordar as potencialidades da fitoterapia nesta doença.

Neste sentido, para a realização desta revisão bibliográfica recorreu-se a bases de dados como *PubMed*, Biblioteca do Conhecimento Online e *Sciencedirect*, onde os termos de pesquisa mais utilizados foram: “*endometriosis*”, “*phytotherapy*” e “*herbal medicine*”. Também se consultaram documentos da Organização Mundial de Saúde, Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Associação Portuguesa de Apoio a Mulheres com Endometriose.

2. Anatomia e fisiologia do útero

Antes de se explorar a endometriose é importante conhecer a anatomia do órgão onde tudo começa – o útero – e compreender as alterações a que este está sujeito.

O útero é um órgão muscular de extrema importância, tendo funções a nível da menstruação, gestação e parto. Tem uma forma de pera invertida e é ligeiramente achatado no sentido ântero-posterior. Localiza-se na cavidade pélvica, encontrando-se em contacto íntimo com a bexiga na face anterior e com o reto na parte posterior. O útero é sustentado por ligamentos de sustentação, sendo os principais: os ligamentos largos, os ligamentos redondos e os ligamentos uterossagrados (14–16).

Como se pode observar na Figura 2.1, pode-se subdividir o útero em três porções: o fundo que é a porção mais arredondada e de maior diâmetro transversal, o corpo do útero que é a porção intermédia e o colo do útero ou cérvix, porção mais estreita que se estende até à vagina (14,16).

A parede uterina é constituída por três camadas: o perimétrio, camada mais externa constituída por peritoneu visceral; o miométrio, camada intermédia espessa com três subcamadas de músculo liso e o endométrio, camada interna que reveste a cavidade uterina (15,16).

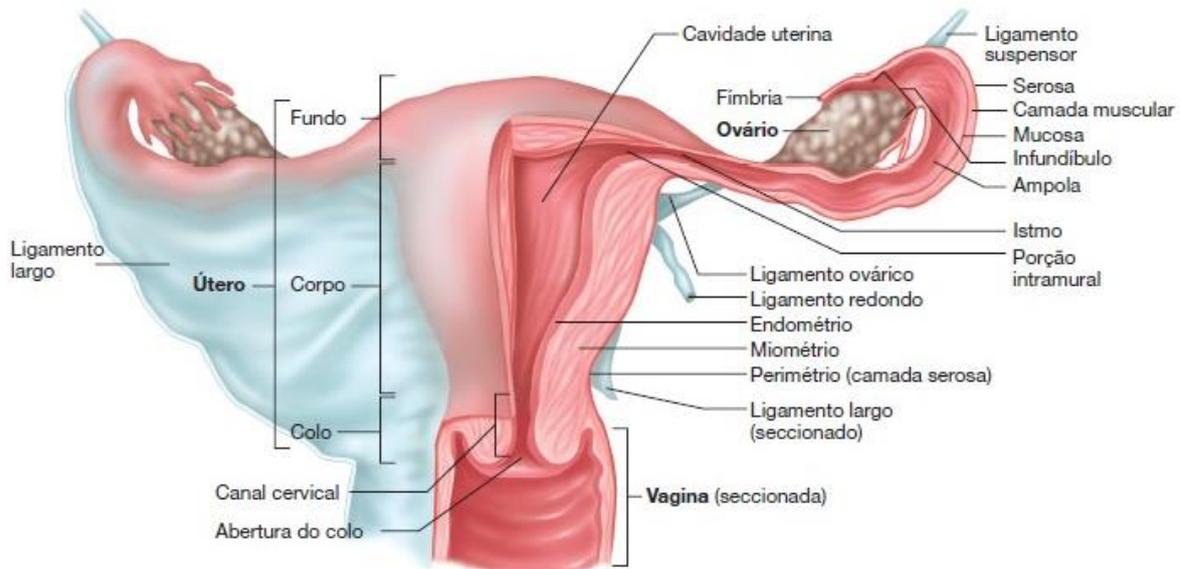


Figura 2.1: Vista anterior do útero, vagina, trompas de Falópio, ovários e ligamentos associados. Parte dos órgãos está seccionada, mostrando a sua anatomia interna. Figura retirada e adaptada de (16).

O endométrio pode ainda ser dividido em duas camadas: a camada basal (mais fina e profunda) e a camada funcional (mais espessa e superficial). Esta camada é a afetada pelo ciclo menstrual, estando constantemente a sofrer alterações, e a implicada na endometriose (16).

O ciclo menstrual, representado na Figura 2.2, corresponde às alterações cíclicas que ocorrem a nível do ovário (ciclo ovárico), útero (ciclo uterino) e secreção hormonal, sendo a duração média de cada ciclo 28 dias. O ciclo ovário e uterino ocorrem em simultâneo e são controlados pela libertação de hormonas do hipotálamo e hipófise. Ao nível do hipotálamo, há libertação da hormona de libertação das gonadotrofinas (GnRH) de forma pulsátil. Por sua vez, a GnRH estimula a secreção, a nível da hipófise, das gonadotrofinas hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH) (15,16).

No início do ciclo menstrual - primeiro dia da menstruação - há um aumento na secreção de GnRH, com conseqüente estimulação da produção de FSH e LH. Numa primeira fase, designada por fase folicular, a FSH começa a estimular o desenvolvimento de alguns folículos primários. Os folículos mais maduros segregam estrogénios e substâncias com efeitos inibitórios sobre os folículos menos maduros. Desta forma, geralmente apenas um eclode e liberta o ócito, acabando os restantes folículos por

degenerarem. A nível do útero, nesta altura dá-se a chamada fase proliferativa, já que, graças ao estrogénio libertado pelos folículos, há uma proliferação do endométrio (16).

Por volta do 14º dia de um ciclo de 28 dias ocorre a ovulação, desencadeada por um pico de LH. Este pico foi causado por um mecanismo de *feedback* positivo que ocorreu após o aumento do nível de estrogénios no fim da fase proliferativa (16).

Após a ovulação, dá-se a fase luteínica, onde o folículo que libertou o oócito se transforma em corpo lúteo (ou corpo amarelo), começando a segregar grandes quantidades de progesterona e algum estrogénio. Os níveis elevados de progesterona levam a um espessamento do endométrio e ao início da função secretora das células endometriais. Se não ocorrer fecundação, há degeneração do corpo lúteo com consequente diminuição repentina de estrogénio e progesterona, resultando na descamação do endométrio – menstruação (16).

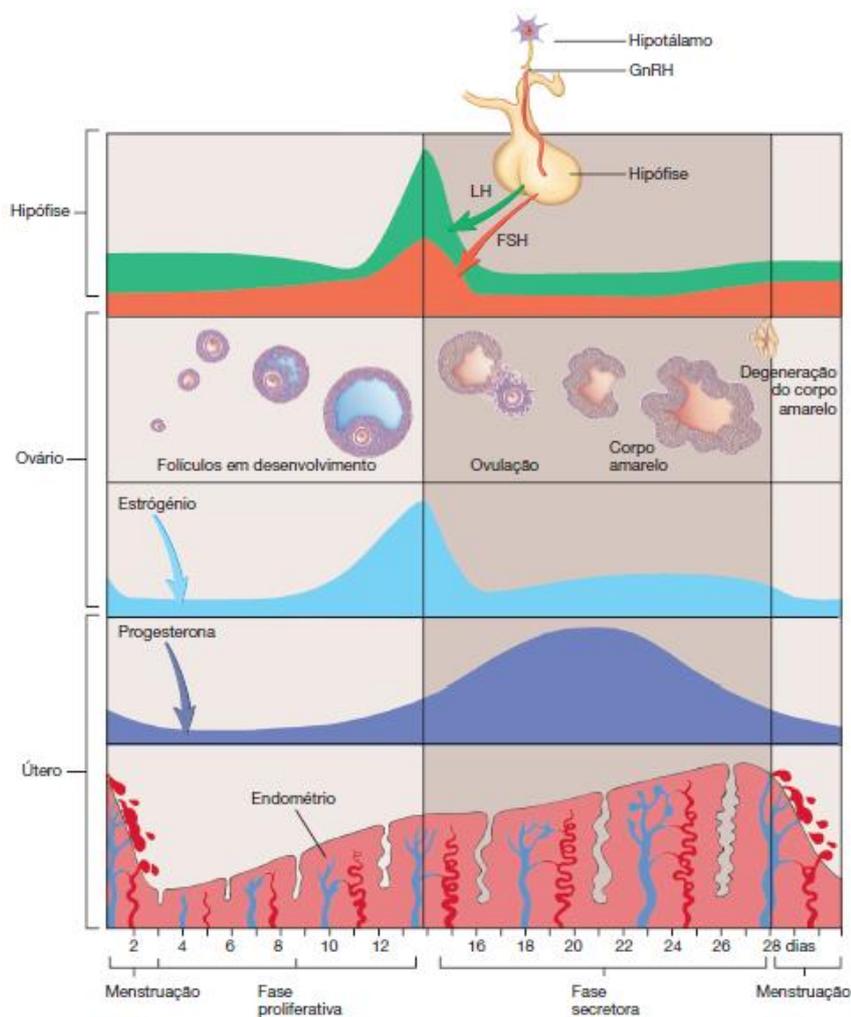


Figura 2.2: Ciclo Menstrual.

Figura retirada de (16).

3. Endometriose

Como já referido, a endometriose caracteriza-se pela presença de fragmentos de endométrio fora da cavidade uterina. Estes fragmentos, que também são chamados de implantes ou lesões endometrióticas, são compostos por glândulas e estroma endometrial (1,17).

Durante o ciclo menstrual estes implantes endometrióticos comportam-se da mesma maneira que o endométrio eutópico - primeiro proliferando e depois descamando durante a menstruação -, causando inflamação e dor (17).

Graças ao processo inflamatório associado a esta patologia, é comum o desenvolvimento de aderências pélvicas. As aderências pélvicas consistem em tecido fibroso, resultante da cicatrização pós processo inflamatório, que se forma entre diferentes órgãos da cavidade pélvica. Desta forma, ao ligarem os órgãos, as aderências levam a uma distorção da anatomia pélvica e, conseqüentemente, à diminuição da mobilidade e função dos órgãos afetados (18,19).

A endometriose pode ser dividida em três tipos: superficial peritoneal, ovárica e profunda (2).

A forma menos severa de endometriose é a superficial peritoneal, onde as lesões se encontram no peritoneu (2). Estas lesões podem apresentar-se de variadas formas, por exemplo, vermelhas, castanhas, azuladas ou pretas (20).

Na endometriose ovárica há o desenvolvimento de quistos, contendo tecido endometrial, nos ovários (endometriomas) (2).

A endometriose profunda constitui a forma mais severa desta e caracteriza-se pela existência de lesões que penetram a superfície peritoneal a uma profundidade superior a 5 mm ou que se infiltram na musculatura de algum órgão (2).

Pode ainda haver casos de endometriose que não se incluem em nenhum destes tipos, nomeadamente naqueles em que as lesões ocorrem em localizações extra-pélvicas.

3.1. Etiopatogenia

Ainda se desconhece a etiopatogenia da endometriose, no entanto, existem várias teorias que pretendem explicar o mecanismo por detrás do surgimento de tecido endometrial funcional fora do útero.

Atualmente, a teoria mais aceite é a teoria da menstruação retrógrada. Esta foi proposta em 1927 por John Sampson e pressupõe que, durante a menstruação, há um refluxo de fragmentos de endométrio, através das trompas de Falópio, para a cavidade peritoneal, onde posteriormente se implantam. Esta teoria foi suportada pela observação de sangue a sair pelo óstio abdominal das trompas de Falópio e da presença de tecido endometrial no lúmen das trompas em algumas mulheres operadas durante o período menstrual (21,22).

Existem ainda outros fatores que sustentam a teoria de Sampson, tais como: o padrão de distribuição assimétrico das lesões endométricas e o facto de se ter verificado uma associação entre endometriose e anomalias do trato genital feminino que conduzam a um aumento do fluxo menstrual retrógrado (23).

No entanto, esta teoria tem algumas limitações, já que não explica o desenvolvimento de endometriose em mulheres sem útero, em crianças e adolescentes pré-menarca ou, mesmo que em raros casos, em homens; nem explica o surgimento de endometriose extragenital (24). Para além disso, sabe-se que ocorre menstruação retrógrada na grande maioria das mulheres, mas apenas uma pequena percentagem destas desenvolve esta patologia (25).

Outra teoria que pretende explicar a origem da endometriose é a teoria da metaplasia celómica, descrita por Meyer. Segundo esta teoria, o mesotélio peritoneal sofre metaplasia, sob estimulação hormonal ou imunológica, transformando-se em tecido endometrial. Através desta teoria pode-se explicar o aparecimento de lesões endométricas em localizações extra-pélvicas que contenham mesotélio (ex. cavidade pleural) e os casos raros nos homens que estão sobre terapia com estrogénios, substâncias identificadas como potenciadores da metaplasia (23,25).

Esta teoria falha em justificar a predominante localização pélvica da endometriose, e seria de esperar que, à semelhança do que acontece com outros tipos de metaplasia, a incidência das lesões aumentasse com a idade, o que não se verifica (25).

No início dos anos 1920, Halban propôs a teoria das metástases vasculares e linfáticas, segundo a qual as células endometriais se disseminam por via linfática ou hematogénica. Anos mais tarde, John Sampson concordou com esta teoria e confirmou a possibilidade de encontrar, durante o período menstrual, fragmentos de tecido endometrial nas veias uterinas (25,26).

Esta teoria poderia explicar o aparecimento de focos endometriais funcionais em locais tão distantes do útero (25).

Outra teoria é a teoria dos remanescentes embrionários müllerianos que sugere que aquando da embriogénese possam ocorrer defeitos que levem à permanência de células provenientes dos ductos de Müller fora da cavidade uterina. Estes remanescentes embrionários, quando estimulados, diferenciam-se em endométrio funcional (25).

Esta teoria explica a existência de lesões em homens, adolescentes pré-menarca e em mulheres com anomalias congénitas do trato reprodutor. No entanto, não explica o aparecimento de lesões fora dos locais do trajeto do desenvolvimento mülleriano (27).

Uma teoria que surgiu mais recentemente foi a teoria das células estaminais. As células estaminais são células indiferenciadas com capacidade de se autorrenovarem e diferenciarem, tendo um papel crucial na reparação e regeneração de tecidos danificados. Sendo o endométrio sujeito a constantes regenerações, também contém populações de células estaminais (28,29). De acordo com esta teoria, as células estaminais, originárias quer da medula óssea quer da camada basal do endométrio, conseguem atingir a circulação ou chegar à cavidade peritoneal através das trompas, e nesses locais se estabelecerem, dando origem a focos endometrióticos ectópicos (28).

Todas as teorias que têm sido propostas apresentam pontos que as suportam. No entanto, nenhuma por si só consegue explicar o mecanismo por detrás de todas as apresentações clínicas de endometriose (28). Assim, assume-se que a endometriose se desenvolve através de uma complexa combinação de processos e fatores.

3.2. Fatores de risco

Apesar de qualquer mulher poder sofrer de endometriose, existem alguns fatores que aumentam o risco de desenvolver esta doença.

Sabe-se que a endometriose tem uma importante componente genética, tendo-se verificado que as mulheres com familiares em primeiro grau que sofram de endometriose, têm uma probabilidade de cerca de 7% mais elevada de desenvolver esta patologia (30).

Sendo a endometriose uma doença intimamente relacionada com a menstruação, todos os fatores que levem a um maior número de menstruações durante a vida da mulher aumentam a probabilidade de se vir a sofrer desta doença. Nestes, incluem-se: menarca precoce, ciclos menstruais com duração inferior a 27 dias e nuliparidade (6,31,32).

Pensa-se ainda que uma disfunção imunitária possa propiciar o desenvolvimento de endometriose, já que vai afetar a eliminação dos resíduos menstruais e promover a implantação e crescimento local de tecido endometrial (33).

3.3. Sintomatologia

A endometriose não se manifesta da mesma maneira em todos os doentes, podendo tanto ser assintomática, o que é pouco frequente, como afetar de forma extrema o dia-a-dia da pessoa (4).

O principal sintoma de endometriose é a dor, que pode aparecer sob diferentes formas: dismenorreia (muito frequente), dispareunia profunda, i.e. dor durante o ato sexual, dor pélvica crónica, dor abdominal ou lombar (4).

Os doentes podem sofrer ainda de desconforto a urinar (disúria) ou dificuldade em evacuar (disquécia) (4).

Esta patologia está também frequentemente associada a infertilidade, estimando-se que 35 a 50% das mulheres com endometriose têm infertilidade (34).

Tanto a dificuldade em engravidar como a dor crónica, muitas vezes intensa, têm um grande impacto em diversos aspetos da vida da mulher, nomeadamente: produtividade profissional, relações, rotinas diárias e sono. Verificou-se ainda que quem tem endometriose é mais afetado por depressão e ansiedade do que as pessoas saudáveis (9,35).

3.4. Diagnóstico

Não é fácil diagnosticar endometriose. De facto, existem vários fatores que dificultam o seu diagnóstico. Muitas vezes existe uma falta de consciencialização para esta patologia ou mesmo uma desvalorização dos sintomas por parte dos profissionais de saúde. Para além disso, os sintomas característicos da endometriose podem ser facilmente confundidos com os de outras patologias (36,37).

Isto leva frequentemente a um diagnóstico tardio, em média 7,5 anos, o que faz com que as mulheres tenham de sofrer durante muitos anos com a doença, sem saberem que a têm, sem obterem uma validação das suas queixas e sem terem tratamento adequado para o alívio dos seus sintomas (36,37).

Num primeiro momento, o diagnóstico da endometriose deve ter por base os sintomas apresentados pela doente. Na presença de sintomas que levarem a suspeita de doença, deve-se recorrer a um exame pélvico e métodos imagiológicos (38).

No exame pélvico, através de palpação, é possível identificar alguns achados sugestivos de endometriose, tais como: nódulos na vagina, nos ligamentos uterossagrados ou no fundo do saco posterior, lesão no colo ou no epitélio vaginal, e

útero fixo em retroversão. Para além disso, se a doente sentir dor ou desconforto durante este exame, pode ser um indicativo de doença (4,38).

Os métodos de imagem mais importantes no diagnóstico da endometriose são a ecografia transvaginal e a ressonância magnética. A ecografia transvaginal é o método de primeira linha e permite diferenciar entre implantes endometrióticos e quistos ováricos, e excluir outras causas de dor. Já a ressonância magnética é um método não invasivo que permite obter uma informação mais precisa acerca da localização e dimensão das lesões de endometriose, essencial para se perceber qual o estágio de evolução da doença (4,38).

A laparoscopia com confirmação histopatológica tem sido o procedimento *gold standard* para o estabelecimento de diagnóstico de endometriose. Este método permite identificar lesões endometrióticas e realizar biópsia destas para posterior estudo histológico. No entanto, de acordo com a mais recente versão das *guidelines* sobre endometriose da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) este dogma é antiquado, já que se trata de um procedimento invasivo com riscos associados e, com os avanços tecnológicos, os métodos imagiológicos podem vir a ser suficientes para fazer o diagnóstico definitivo desta doença (4,39).

Também se têm investigado biomarcadores com o intuito de se identificar algum que permita, de uma forma não invasiva, diagnosticar precocemente a endometriose (4,39).

O biomarcador *cancer antigen 125* (CA-125) tem sido o mais estudado. Apesar de se ter constatado que os seus valores costumam estar elevados em situações de endometriose moderada ou grave, este biomarcador também pode estar aumentado noutras situações clínicas tanto benignas, incluindo a doença inflamatória pélvica, pneumonia, pancreatite e cirrose; como malignas, por exemplo, cancro da mama, pancreático, pulmonar e endometrial. Por isso, a sua utilização como ferramenta de diagnóstico é limitada e não recomendada (4,40,41).

3.5. Classificação

Apesar de vários esforços, ainda não existe um sistema de classificação de endometriose “ótimo” que consiga simultaneamente refletir as características anatómicas, explicar a extensão da doença, prever a dor e fertilidade e fornecer informações precisas aos doentes (42).

Atualmente, o sistema de classificação mais utilizado é o desenvolvido e revisto pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) - Quadro 3.1. Este sistema permite classificar a endometriose em 4 estádios de severidade: I (mínima), II (ligeira), III (moderada) ou IV (grave); usando para isso um esquema de pontos tendo em conta a localização e tamanho das lesões e a presença e extensão de aderências (42,43).

Quadro 3.1: Sistema de classificação revisado da ASRM.
Informação retirada de (43).

	Lesões no peritoneu		Lesões no ovário direito		Lesões no ovário esquerdo			
	Superficiais	Profundas	Superficiais	Profundas	Superficiais	Profundas		
< 1 cm	1	2	1	4	1	4		
1 - 3 cm	2	4	2	16	2	16		
> 3 cm	4	6	4	20	4	20		
Obliteração do fundo-de-saco de Douglas								
Parcial	4							
Total	40							
	Aderências no ovário direito		Aderências no ovário esquerdo		Aderências na trompa direita		Aderências na trompa esquerda	
	Finas	Densas	Finas	Densas	Finas	Densas	Finas	Densas
< 1/3	1	4*	1	4*	1	4*	1	4*
1/3 - 2/3	2	8*	2	8*	2	8*	2	8*
> 2/3	4	16	4	16	4	16	4	16

*se o óstio abdominal da trompa estiver envolvido em aderências, deve-se atribuir 16 pontos em vez de os indicados

Tendo em conta os pontos obtidos, é atribuído o estágio de endometriose, de acordo com o que consta no Quadro 3.2.

Quadro 3.2: Estádio de endometriose tendo em conta os pontos obtidos no sistema de classificação revisto pela ASRM.

Informação retirada de (43).

Estádio	Endometriose	Pontos obtidos
I	<i>Mínima</i>	1-5
II	<i>Ligeira</i>	6-15
III	<i>Moderada</i>	16-40
IV	<i>Grave</i>	> 40

No entanto, este sistema de classificação tem algumas limitações, nomeadamente:

- I. o sistema por pontos é arbitrário, não refletindo o peso relativo empírico, e as categorias são demasiado amplas (44);
- II. dadas as diversas apresentações morfológicas, há possibilidade de existência de erros por parte do observador (44);
- III. o estadiamento tem uma reprodutibilidade limitada, tendo-se verificado que a correlação das observações feitas quer pelo mesmo observador quer por diferentes observadores é relativamente baixa (42,44);
- IV. existe uma baixa correlação entre o estágio e a dor e infertilidade (42,44);
- V. não considera a presença de endometriose profunda em localizações como a bexiga, intestino, vagina e ligamentos uterossagrados (42).

Com o intuito de complementar a classificação revista pela ASRM, no que diz respeito à endometriose profunda, foi proposto um novo sistema de classificação de endometriose - ENZIAN (42).

Neste sistema de classificação as estruturas morfológicas estão divididas em três compartimentos (A, B e C) (42):

- Compartmento A – septo retovaginal e vagina
- Compartmento B – ligamentos uterossagrados e paredes pélvicas
- Compartmento C – reto

Para se proceder à classificação, para além da letra a indicar o compartimento afetado, também se indica um número correspondente ao tamanho da lesão. O número 1 para lesões inferiores a 1 cm, 2 para lesões entre 1 e 3 cm e 3 para lesões maiores do que 3 cm. Nos casos de adenomiose utiliza-se o código FA e, para lesões em localizações mais afastadas, utilizam-se as letras FB (bexiga), FU (ureteres), FI (intestino) ou FO (outros) (42,44).

Numa nova versão deste sistema de classificação – #ENZIAN – para além do referido anteriormente, incluíram-se mais três compartimentos: P (peritoneu), O (ovário) e T (trompas) (45).

Este sistema de classificação, no entanto, não é muito aceite pelos ginecologistas a nível internacional e, por isso, não é muito utilizado (42).

Em 2010, foi criado o Índice de Fertilidade da Endometriose (em inglês *Endometriosis Fertility Index* - EFI) que permite prever a taxa de gravidez em doentes já submetidas a cirurgia, que não tenham recorrido a fertilização *in vitro*. O sistema EFI tem em conta vários fatores, tais como: idade, anos de infertilidade, nº gravidezes anteriores e achados cirúrgicos (Figura 3.1) (46).

O score EFI é calculado através da soma das pontuações relativas aos fatores históricos e cirúrgicos. O resultado final varia entre 0, correspondente ao pior prognóstico, e 10 que corresponde ao melhor prognóstico de gravidez (46).

No consenso da Sociedade Mundial de Endometriose sobre a classificação de endometriose, recomenda-se que, até que surjam melhores sistemas de classificação, devem ser utilizados o revisto pela ASRM, o ENZIAN e o EFI, numa forma complementar (47).

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right			
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>			
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>			
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>			
1	= Severe Dysfunction						
0	= Absent or Nonfunctional						
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.			Lowest Score	+	Lowest Score	=	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
			Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1		
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0		
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	+	<input style="width: 60px; height: 25px;" type="text"/>	=	<input style="width: 60px; height: 25px; border: 2px solid black;" type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

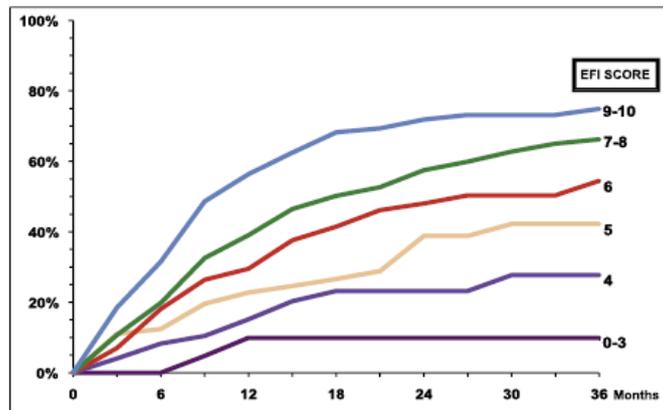


Figura 3.1: Índice de Fertilidade da Endometriose.
Figura retirada de (46), com a permissão de Elsevier.

4. Tratamento da Endometriose

Não se conhecendo exatamente a origem desta patologia e podendo manifestar-se de maneira diferente de mulher para mulher, o tratamento da endometriose é desafiante. Este é essencialmente direcionado ao alívio dos sintomas, nomeadamente das dores, e pode incluir terapêutica farmacológica (hormonal ou não) ou cirurgia (31,48).

4.1. Terapêutica Farmacológica

O tratamento da endometriose deve ser individualizado, devendo-se ter em conta, aquando da escolha do fármaco: o desejo de engravidar, a gravidade dos sintomas, os efeitos secundários, os custos associados e as preferências do doente (4,20).

As opções terapêuticas disponíveis, apesar de não serem curativas, ou seja, não eliminarem as lesões endométricas; permitem um alívio sintomático, o que contribui para a melhoria da qualidade de vida das pessoas que sofrem com esta doença (49).

A terapêutica da endometriose deve ser encarada como um tratamento de longa duração, à semelhança da de outras doenças inflamatórias crónicas, já que após a sua descontinuação, é esperada uma recorrência dos sintomas (31).

4.1.1. Terapêutica não hormonal

A terapêutica não hormonal da endometriose envolve fundamentalmente o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), nos quais se inclui o ibuprofeno. Por terem propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, um custo razoável e serem facilmente adquiridos, os AINEs são muito utilizados para o alívio da dismenorria associada à endometriose (48,50).

Os AINEs inibem as enzimas cicloxigenase 1 (COX-1) e/ou 2 (COX-2), envolvidas na síntese de prostaglandinas (PGs), diminuindo assim a inflamação e, conseqüentemente, a dor (51). Verificou-se uma sobreexpressão de COX-2 em

endométrio ectópico e eutópico de doentes com endometriose, desta forma os AINEs irão atuar ao nível das lesões endométricas, aliviando os sintomas (52).

Estes fármacos são uma boa opção especialmente para quem tem dores ligeiras e pretende engravidar (53). No entanto, os AINEs estão associados a alguns efeitos adversos, principalmente do foro gastrointestinal, e a evidência de uso destes fármacos nas dores associadas à endometriose é limitada (39,50).

4.1.2. Terapêutica hormonal

A terapêutica hormonal atua através da supressão de flutuações hormonais (estrogénio, progesterona, LH e FSH), levando a uma inibição da ovulação e da menstruação. Desta forma, é possível atingir-se um estado de amenorreia, uma redução da inflamação e, conseqüentemente, o alívio da dor (2,4,31).

A primeira linha de tratamento hormonal consiste nos contraceptivos hormonais combinados (CHC) ou nos progestativos (4). Uma grande limitação da terapêutica hormonal é o facto de ter um efeito contraceptivo por natureza, o que cria um obstáculo para as mulheres que pretendem engravidar (49).

4.1.2.1. Contraceptivos hormonais combinados

Os CHC consistem em associações de estrogénios, como o etinilestradiol e o valerato de estradiol, e progestativos (Quadro 4.1). Estes incluem os contraceptivos orais combinados (COC), adesivos transdérmicos e anéis vaginais (54,55).

Quadro 4.1: Progestativos usados em CHC.
Informação retirada de (54).

Derivados da 19-nortesterona			Derivados da 17 OH-progesterona	Derivados da espironolactona
2ª geração	3ª geração	4ª geração	Não classificado	4ª geração
Levonorgestrel	Gestodeno	Dienogeste	Acetato de ciproterona	Drospirenona
Norgestimato	Desogestrel		Acetato de clormadinona Acetato de nomegestrol	

Estes fármacos, como contêm concentrações suficientemente elevadas de estrogénios e progesterona sintética atuam sobre a hipófise, através de *feedback* negativo, tendo um efeito anti-gonadotrófico. Assim, os CHC vão impedir que ocorra a ovulação e provocar decidualização e atrofia do endométrio eutópico e ectópico. Desta forma, reduzem a dor pélvica crónica, dispareunia e dismenorreia associadas à endometriose (4,16,55).

Os COC são muito utilizados devido às suas vantagens: tolerabilidade, acessibilidade, reversibilidade, benefícios contraceptivos, conveniência de uso e o facto de poderem ser utilizados durante longos períodos (55). Apesar de pouco frequentes, estes fármacos apresentam uma variedade de efeitos adversos, nos quais se incluem: cefaleias, alterações do peso corporal, náuseas e vômitos, alterações de humor e depressão (54).

4.1.2.2. Progestativos

Os progestativos constituem a segunda linha terapêutica dentro do tratamento hormonal, sendo a opção para mulheres com contra-indicação para o uso de CHC, tais como fumadoras, hipertensas, mulheres a amamentar ou com alto risco de tromboembolismo (54,55).

À semelhança dos CHC, estes fármacos levam ao alívio da dor ao provocarem a decidualização do endométrio e ao induzirem atrofia das lesões (55).

Nesta classe, os mais utilizados são o dienogeste e o acetato de medroxiprogesterona. O sistema intrauterino com levonorgestrel também é uma boa alternativa (4). Estes fármacos têm alguns efeitos adversos associados, sendo os mais frequentes: aumento ponderal, acne e hemorragias uterinas anómalas (4).

4.1.2.3. Agonistas da GnRH

Quando os contraceptivos orais combinados e os progestativos não são eficazes ou bem tolerados, a opção terapêutica recai sobre os agonistas da GnRH (2).

Estes fármacos exercem uma ação contínua nos recetores GnRH, produzindo, numa fase inicial, um aumento da secreção das gonadotrofinas LH e FSH. Depois, devido a *downregulation* dos recetores, a secreção destas gonadotrofinas será suprimida. Isto levará a uma supressão da função ovárica, afetando o desenvolvimento folicular e ovulação. Assim, será originado um ambiente hipoestrogénico com supressão da proliferação de células endometriais e conseqüente diminuição dos sintomas dolorosos (4,48,56).

Apesar de terem uma eficácia semelhante às classes de fármacos já faladas, os agonistas da GnRH estão associados ao surgimento de efeitos adversos que simulam a menopausa, tais como diminuição da densidade mineral óssea, sintomatologia vasomotora, alterações de humor e atrofia urogenital. De modo a reduzir estes efeitos adversos, deve-se associar terapêutica hormonal *add-back* (ex. tibolona), de forma a normalizar os níveis estrogénicos. O uso destes fármacos apenas é recomendado durante 6 meses ou 1 ano em situações de dor recorrente (4,31).

4.1.2.4. Inibidores das aromatases

Existem casos raros em que as doentes são refratárias ao tratamento com contraceptivos orais combinados, progestativos e agonistas da GnRH. Nestas situações, pode-se recorrer a inibidores das aromatases (2).

Os inibidores da aromatase como o anastrozol e o letrozol atuam por inibição ou inativação da aromatase, enzima que catalisa a conversão de androgénios em estrogénios. As aromatases costumam estar sobre-expressas no endométrio eutópico e ectópico em mulheres com endometriose. Desta forma, estes fármacos reduzem o nível de estrogénios nas lesões endometrióticas (4,48).

Estes fármacos devem ser prescritos em associação com fármacos com ação anti-gonadotrófica, como os CHC, os progestativos ou os agonistas da GnRH, uma vez que se verificou que, quando administrados individualmente levam a uma elevação dos níveis de gonadotrofinas, através de *feedback* negativo (4,48).

Apesar de serem eficazes no controlo da dor, podem causar diminuição da densidade mineral óssea, afrontamentos, secura vaginal, artralgias, mialgias e cefaleias (4,39).

4.3. Cirurgia

O tratamento cirúrgico da endometriose está indicado nos casos de doentes com dor que não respondam, recusem ou tenham contra-indicações para a terapêutica farmacológica; em casos de doença infiltrativa grave, afetando o intestino, bexiga, ureteres ou nervos pélvicos; ou quando haja infertilidade associada (4).

Este é feito preferencialmente através de laparoscopia e tem como principais objetivos: controlo da dor, correção da distorção anatómica e/ou remoção das lesões (4).

Pode-se ter dois tipos de abordagem cirúrgica: cirurgia conservadora ou definitiva. A cirurgia conservadora consiste na excisão de lesões endometrióticas, sem que haja remoção do útero ou ovários. Esta tem como objetivo aliviar as dores e restaurar a anatomia normal, sendo indicada em mulheres que ainda pretendam engravidar (2,4).

Já na cirurgia definitiva, para além da excisão de lesões endometrióticas, há remoção dos ovários (ooforectomia bilateral) de forma a provocar uma menopausa cirúrgica, e pode haver remoção do útero (2,4).

A cirurgia, porém, não afeta o mecanismo patogénico da endometriose e, por isso, é frequente a recorrência das lesões e sintomas. Neste sentido, para prevenir a recorrência da doença e para aumentar a taxa de gravidezes (nos casos de infertilidade) deve-se recorrer a terapêutica hormonal, após a cirurgia (2,4).

5. Fitoterapia

Fitoterapia, do grego *phyton* (planta) + *therapeia* (tratamento), é a terapêutica que utiliza substâncias provenientes de plantas como ingredientes terapêuticos (10,57).

As plantas sempre estiveram presentes na vida do ser humano, ajudando a suprir todas as suas necessidades em termos de alimento, abrigo, roupa ou até fragrâncias. A utilização de plantas com fins medicinais, quer seja para tratamento, cura ou prevenção das mais diversas patologias, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade (58,59).

Atualmente, ainda se recorre muito a plantas medicinais e outros produtos naturais para o tratamento de problemas de saúde, incluindo para o alívio de sintomas de diversos distúrbios ginecológicos (60,61).

As opções terapêuticas convencionais da endometriose têm algumas limitações: têm vários efeitos adversos, o seu efeito é essencialmente supressivo, não curativo; estão associadas a um risco de recorrência e, na sua maioria, têm um efeito contraceptivo por natureza, o que cria um obstáculo para as mulheres que pretendem engravidar (49).

Por estas razões, muitas mulheres procuram tratamentos alternativos para o alívio dos seus sintomas, tais como: fisioterapia, aplicação tópica de calor e acupuntura (62,63).

Também a fitoterapia pode surgir como uma alternativa ou complemento ao tratamento convencional da endometriose. Nos últimos tempos, algumas plantas têm sido estudadas e sujeitas a ensaios com o intuito de se perceber o seu potencial para tratamento desta patologia (64).

5.1. Alvos terapêuticos das plantas medicinais

Apesar de ainda não se conhecer a etiopatogenia da endometriose, sabe-se que existem vários processos fisiológicos, tais como proliferação celular e apoptose, adesão e invasão celular, angiogénese, inflamação e stress oxidativo, que estão desregulados nesta doença. Neste sentido, as plantas medicinais podem ter estes processos como alvo terapêutico (64,65).

5.1.1. Proliferação celular e apoptose

A manutenção da homeostase nos tecidos é obtida através dum balanço entre a proliferação celular e a apoptose (66).

A apoptose é um processo fisiológico de morte celular programada que permite a eliminação de células produzidas em excesso, células que se desenvolveram de forma inadequada ou que possuam alguma mutação genética. Este é um processo importante no ciclo menstrual durante o final da fase secretora e a menstruação (66,67).

A atividade apoptótica das células endometriais é regulada por diversos fatores, tanto anti-apoptóticos onde se incluem o gene *B-cell lymphoma/leukemia-2* (Bcl-2) e *B-cell lymphoma-extra large* (Bcl-xL), como pro-apoptóticos, como por exemplo a proteína X associada a Bcl-2 (Bax) e a caspase-3 (67).

Pensa-se que a endometriose esteja associada a uma diminuição da apoptose e/ou um aumento da proliferação celular. De facto, alguns estudos verificaram que o endométrio de mulheres com endometriose tem uma maior expressão de proteínas anti-apoptóticas e uma menor expressão de proteínas pro-apoptóticas, quando comparado com o de mulheres sem esta patologia (68,69).

5.1.2. Angiogénese

Angiogénese é o processo através do qual são formados novos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes. Este é um processo necessário para a sobrevivência de implantes endometrióticos e, portanto, para o desenvolvimento de endometriose (67,70).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), secretado por neutrófilos e macrófagos, é um dos mais importantes fatores angiogénicos. Verificou-se que este costuma estar em níveis mais elevados no fluido peritoneal das mulheres que sofrem de endometriose (67,69).

Existem também outros fatores que têm papéis importantes na angiogénese: angiogenina, *fibroblast growth factors* (FGF), *platelet-derived endothelial cell growth*

factor (PDGF), *transforming growth factor alpha* (TGF- α), *transforming growth factor beta* (TGF- β), interleucina 8 (IL-8), fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), *hepatocyte growth factor* (HGF) e eritropoietina (65).

5.1.3. Inflamação

A endometriose está associada a um processo inflamatório na cavidade peritoneal, tendo este um papel crucial na progressão desta doença (65). Verificou-se que o fluido peritoneal de pessoas com endometriose apresenta um número aumentado de macrófagos e uma elevada concentração de citocinas pro-inflamatórias como as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, TGF- β e TNF- α , PGs e *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) (65,69). Estes mediadores inflamatórios também promovem a adesão e crescimento celular e a angiogénese de tecidos endometriais ectópicos (71).

5.1.4. Stress oxidativo

Stress oxidativo ocorre quando existe um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) e de antioxidantes (72).

As ROS são mediadores inflamatórios e também estão associadas a um aumento da proliferação celular (72). Existem vários estudos que sugerem que o stress oxidativo tem um papel importante no desenvolvimento e progressão da endometriose (72).

5.1.5. Adesão e invasão

A adesão e invasão celular parecem ter um papel importante no desenvolvimento de endometriose (65).

Em pessoas com endometriose, a adesão de fragmentos de endométrio ao peritoneu está aumentada devido a uma sobre-expressão de moléculas de adesão celular, tais como: integrinas, caderinas e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1, do

inglês *intercellular adhesion molecule 1*) (65,69). Após adesão, os fragmentos de endométrio são capazes de produzir metaloproteinasas da matriz (MMPs). As MMPs conseguem degradar a matriz celular, criando espaço para a invasão celular e migração (73). No fluido peritoneal de mulheres com endometriose, os níveis de MMPs, principalmente MMP-1, 2, 3, 9 e 11 costumam estar aumentados (73).

5.2. Plantas medicinais no tratamento da Endometriose

A seleção de plantas a abordar nesta monografia teve por base dois artigos de revisão de 2019 e 2021, uma vez que são artigos relativamente recentes e reúnem uma grande variedade de espécies vegetais que, pelos estudos já feitos, parecem mostrar potencial terapêutico na endometriose. Das plantas referidas nos artigos, selecionaram-se aquelas que estavam em comum em ambos e a partir daí procedeu-se à investigação, em bases de dados como *Pubmed*, de artigos referentes a essas espécies vegetais e os seus efeitos na endometriose ou nos processos fisiológicos que costumam estar alterados nessa patologia (69,74).

5.2.1. *Achillea biebersteinii* Afan

O género *Achillea* da família *Asteraceae* é composto por mais de 100 espécies, nas quais se inclui *Achillea biebersteinii* Afan (Figura 5.1A). Maioritariamente nativas da Europa e Médio Oriente, as plantas deste género eram usadas na medicina tradicional no tratamento de feridas, dores abdominais e de estômago, problemas hepatobiliares e diarreia, entre outros (75,76).

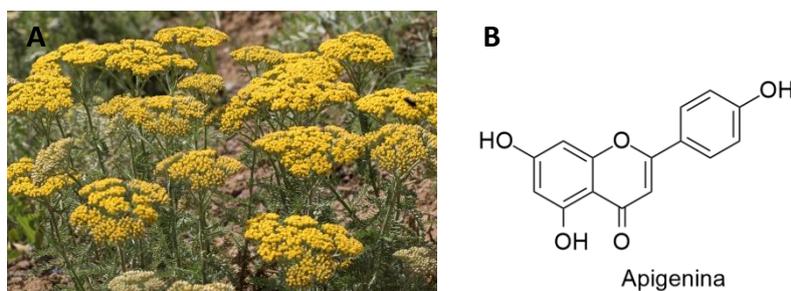


Figura 5.1: A - Imagem da espécie *Achillea arabica* Kotschy. Figura retirada de (77);
B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica.

Achillea biebersteinii Afan. é designação sinónima da espécie *Achillea arabica* Kotschy (78). Atualmente, esta espécie é usada na indústria alimentar, farmacêutica e de cosméticos (75).

As partes aéreas do género *Achillea* contém vários compostos ativos, tais como: flavonoides (apigenina, rutina, luteolina e canferol), monoterpenos (α -pineno, 1,8-cineole e cânfora), sesquiterpenos e derivados do ácido cafeoilquínico, responsáveis pelas propriedades antissépticas, anti-inflamatórias e analgésicas, atribuídas a estas plantas (74,79,80).

Achillea biebersteinii é também utilizada com o intuito de regular o ciclo menstrual, promover a menstruação, diminuir o fluxo menstrual e aliviar a dismenorria (80).

Com o objetivo de se explorar o potencial desta planta no tratamento da endometriose, fez-se um estudo onde se utilizaram ratos com endometriose cirurgicamente induzida. Após 28 dias da cirurgia, através de laparoscopia, mediram-se os implantes endometrióticos, avaliaram-se as aderências intra-abdominais e determinaram-se os níveis de IL-6, TNF- α e VEGF no fluido peritoneal (79).

Durante 4 semanas, os ratos foram tratados por via oral com 2 mL/dia de carboximetilcelulose a 5% (grupo de controlo) ou 2 mL/dia de um de três extratos de partes aéreas de *A. biebersteinii*: metanólico, em *n*-hexano ou em acetato de etilo (79).

No final do tratamento voltou-se a medir os implantes, avaliar as aderências, e determinar os níveis de IL-6, TNF- α e VEGF, e comparou-se com os valores iniciais. Apesar de os resultados terem sido positivos em todos os ratos tratados com extratos, estes foram mais significativos nos ratos tratados com extrato em acetato de etilo. Tendo-se verificado uma diminuição significativa dos níveis séricos de IL-6, TNF- α e VEGF, uma redução do volume dos implantes endometrióticos e um desaparecimento das aderências após tratamento com extrato em acetato de etilo de *A. biebersteinii* (79).

O efeito terapêutico deste extrato pode ser atribuído ao flavonoide apigenina (Figura 5.1B) e a outras agliconas de flavonoides (79).

Também existem estudos que demonstraram que esta planta apresenta atividade antioxidante e efeito antinociceptivo, o que pode ser útil no tratamento de endometriose (80,81).

5.2.2. *Allium sativum* L.

Allium sativum L. (Figura 5.2), comumente conhecido como alho, é uma planta bolbosa perene que pertence à família *Liliaceae*. Mundialmente conhecido, tem sido utilizado como alimento, tempero ou pelas suas propriedades medicinais há mais de 4000 anos (69,82).



Figura 5.2: Imagem da espécie *Allium sativum* L.
Figura retirada de (83).

O alho é utilizado no tratamento de uma grande variedade de doenças, uma vez que apresenta propriedades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, imunomoduladoras, antidiabéticas, hipolipidémicas, antitrombóticas e anti-hipertensivas. Sendo o composto bioativo alicina e os seus derivados os principais responsáveis por estas propriedades (84,85).

Já se estudaram e desenvolveram diversos tipos de formulações de alho. Uma das que tem suscitado interesse na endometriose é o extrato de alho preto envelhecido. Este é obtido submetendo o alho fresco a condições de elevada temperatura (60-90°C) e humidade (80-90%) por um período de tempo (64,86).

Foi feito um estudo, utilizando células estromais endometriais humanas isoladas de doentes com endometriose, em que se verificou que extrato de *n*-hexano de alho

preto envelhecido reduziu a proliferação celular ao suprimir a expressão de duas moléculas de adesão celular: ICAM-1 e molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1, do inglês *vascular cell adhesion proteiin-1*). Para além de desempenharem papéis essenciais a nível de resposta inflamatória e imunológica, pensa-se que estas moléculas também são importantes na fisiologia e fisiopatologia do endométrio humano, tendo-se verificado que ICAM-1 é fortemente expressa em mulheres com endometriose (87).

Allium sativum também tem um efeito indutor da apoptose, já que se observou que provoca um aumento da atividade da caspase-3 e da razão de Bax:Bcl-2 (88). A caspase-3 tem um papel importante na ativação da apoptose e costuma ser pouco expressa no endométrio de mulheres com endometriose (89). Bcl-2 é uma proteína anti-apoptótica, enquanto Bax é uma proteína pro-apoptótica. Desta forma, uma razão Bax:Bcl-2 aumentada propiciará apoptose. A expressão de Bcl-2 costuma estar aumentada no endométrio de mulheres com endometriose e, conseqüentemente, a razão Bax:Bcl-2 é inferior à encontrada em mulheres ditas saudáveis (66,68).

Recentemente foi realizado um estudo pioneiro nesta área, já que é o único ensaio clínico publicado acerca dos efeitos do alho nos sintomas de endometriose. Tratou-se de um ensaio clínico randomizado e triplo-cego controlado por placebo, com uma duração de 12 semanas, que investigou o efeito de comprimidos de alho, contendo 400 mg de pó de alho seco, na dor associada a endometriose. A população em estudo consistiu em 120 mulheres, entre os 20 e 45 anos, com diagnóstico confirmado de endometriose. Os resultados deste estudo mostraram que a toma diária de *A. sativum* pode reduzir significativamente a dismenorreia, a dispareunia, as dores pélvicas e lombares (90). Apesar destes dados, os autores não deixaram de referir as limitações do ensaio: ausência de estudos similares para comparação e curto período de tempo (3 meses) do ensaio; relatos de pacientes que podem não ser totalmente precisos no estabelecimento de critérios de exclusão (não tomar mais de duas doses consecutivas do medicamento). Os resultados observados não foram atribuídos a nenhum constituinte presente nos comprimidos de alho seco (90).

Existem alguns estudos com *A. sativum* que comprovam que este tem a capacidade de suprimir a secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , interferão-gama (IFN- γ) e IL-1 α) e aumentar a secreção de IL-10 que é uma citocina anti-

inflamatória; possui um efeito anti-angiogénico através da diminuição da secreção de VEGF e recetor 2 de VEGF (VEGFR2), e é capaz de diminuir o stress oxidativo ao levar a um aumento de enzimas antioxidantes (69,74). Apesar de nenhum destes estudos se ter focado na endometriose, os seus resultados parecem promissores já que todos estes efeitos podem permitir um alívio da dor associada à endometriose.

5.2.3. *Artemisia princeps* Pamp.

Artemisia princeps (Figura 5.3), da família *Asteraceae*, é uma planta nativa da China, Japão e Coreia, estando atualmente presente também na Bélgica e Países Baixos (91). Esta espécie contém vários compostos bioativos, tais como: flavonoides (principalmente eupatilina e jaceosidina), terpenoides, cumarinas e ácido cafeoilquínico (69,74).

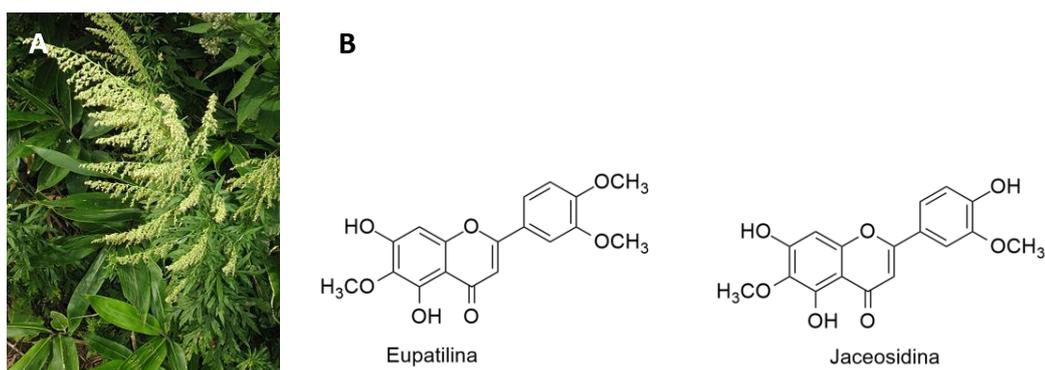


Figura 5.3: A - Imagem da espécie *Artemisia princeps* Pamp. Figura retirada de (92);
B - Constituintes aos quais são atribuídas atividades biológicas.

Tem efeitos antivirais, antimaláricos, antitumorais, antipiréticos, antioxidantes, antihemorrágicos e antiespasmódicos, entre outros (69,93). Na medicina chinesa tradicional, esta planta tem sido usada para auxiliar no tratamento da dismenorreia e infertilidade, ambos sintomas associados à endometriose (94).

Foi feito um estudo com o intuito de se avaliar o efeito de extrato de partes aéreas de *A. princeps* em células epiteliais endometriais humanas (95). O teor deste extrato em eupatilina e jaceodina era de 43,74 mg/g e 30,32 mg/g, respetivamente (95).

Para se perceber o efeito desta planta na viabilidade celular, os autores recorreram ao ensaio do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

(MTT), um teste colorimétrico que tem por base o facto de, em células vivas, o sal MTT ser convertido em formazan, um precipitado azul escuro insolúvel em água. Verificou-se que após tratamento com extratos de *A.princeps* houve uma inibição do crescimento celular (95,96). De forma a se confirmar que esta inibição se devia a uma indução da apoptose, as células tratadas foram coradas com os marcadores apoptóticos anexina V conjugada com o fluorocromo isotiocianato de fluoresceína (FITC) e iodeto de propídio (IP) (95).

Ao se realizar o ensaio do MTT depois de se adicionar um inibidor da via de sinalização de p38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) em células tratadas com *A.princeps*, verificou-se que o efeito apoptótico provocado por esta planta foi revertido. Desta forma, com este estudo concluiu-se que *A.princeps* é capaz de induzir apoptose em células endometriais, ao inibir a via de p38 MAPK (95). A p38 MAPK, depois de ser ativada, sofre fosforilação e ativa proteínas da família Bcl-2, estando envolvida no processo apoptótico (97).

Também se verificou que o extrato foi capaz de inibir as vias de sinalização do fator nuclear κ B (NF κ B) (95). NF κ B é um fator de transcrição que regula a expressão de centenas de diferentes genes, estando dessa forma envolvido em vários processos celulares. Ao nível da apoptose, NF κ B ativa a expressão de genes anti-apoptóticos, protegendo a célula de apoptose (65,98).

Assim, ao inibir estas vias, o extrato de partes aéreas de *A. princeps* leva a uma supressão da expressão de fatores anti-apoptóticos como Bcl-2, Bcl-xL e *X-linked inhibitor of apoptosis protein* (XIAP) (95).

Noutro estudo, os extratos etanólicos desta planta demonstraram ter capacidade de diminuir a expressão de ICAM-1, VCAM-1 e TNF- α (99). Desta forma, mesmo o estudo não sendo sobre endometriose, é possível que os extratos atuem ao nível da adesão dos implantes endometrióticos e do processo inflamatório.

Para além disso, a eupatilina, flavonoide encontrado na *A. princeps*, inibe a produção de PGs, contribuindo para uma diminuição da inflamação (100). E a jaceosidina, outro flavonoide que pode ser isolado desta planta, inibe a produção de ROS (101).

5.2.4. *Curcuma longa* L.

A curcuma, *Curcuma longa* (Figura 5.4), também conhecida por açafrão-da-índia ou gengibre amarelo, é uma planta originária da Ásia que pertence à família *Zingiberaceae*. O seu rizoma é muito utilizado como especiaria, corante ou com fins medicinais (102,103).

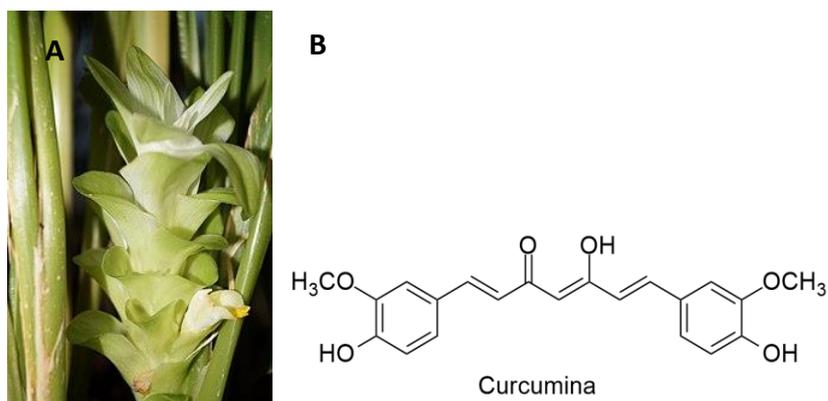


Figura 5.4: A - Imagem da espécie *Curcuma longa* L. Figura retirada de (104);
B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica.

Esta planta tem mais de 300 compostos bioativos incluindo polifenóis, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenoides, esteróis e alcalóides. A curcumina, o principal composto ativo, é responsável por diversos efeitos farmacológicos, incluindo antivirais, antifúngicos, anti-inflamatórios, antioxidantes e antimutagênicos (105).

Foram feitos vários estudos que demonstram que a curcumina atua ao nível dos diversos processos envolvidos no desenvolvimento da endometriose.

O papel da curcumina ao nível da adesão celular foi avaliado num estudo feito em células endometrióticas estromais provenientes de mulheres com endometriose. As células passaram por um pré-tratamento com curcumina em diferentes doses (5, 10, 20 ou 30 μM) e de seguida foram estimuladas com TNF- α , que aumenta a expressão celular de ICAM-1 e VCAM-1. Através de análise de citometria de fluxo, verificou-se que o pré-tratamento com curcumina diminuiu a expressão induzida por TNF- α de ICAM-1 e VCAM-1 de maneira dose-dependente (106).

Nesse mesmo estudo, verificou-se o efeito anti-inflamatório da curcumina. Através do método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), observou-se que o

tratamento com curcumina inibiu a secreção de citocinas pro-inflamatórias IL-6, IL-8 e MCP-1 nas células previamente estimuladas por TNF- α (106).

Concluiu-se que a diminuição da expressão de ICAM-1, VCAM-1, IL-6, IL-8 e MCP-1 se deve ao facto deste composto atuar ao nível da via de NF κ B. já que resultados obtidos através de *Electrophoretic Mobility Shift Assay* (EMSA) mostraram que a banda de NF κ B induzida por TNF- α , tinha uma densidade diminuída quando as células eram tratadas com curcumina (106).

Num estudo em ratos com endometriose induzida cirurgicamente, dividiu-se os ratos em 4 grupos: 3 grupos aos quais foi administrada intragastricamente curcumina em doses diferentes (50, 100 e 150 mg/kg) e o grupo de controlo, a quem só foi administrado o veículo (solução de carboximetilcelulose de sódio). O tratamento foi diário e decorreu durante 4 semanas. Através de análise de *Western blot*, foi possível verificar que a curcumina reduziu a expressão de VEGF no endométrio ectópico, sendo que esta redução aumentou com o aumento da dose (107).

Em outros estudos, a curcumina também mostrou que é capaz de inibir a proliferação de células endometriais, ao atuar nos níveis de estradiol (108), e que tem um efeito apoptótico, já que aumenta a razão Bax:Bcl-2 (109).

O efeito deste composto ao nível da invasão celular foi avaliado em diferentes estudos, onde se provou a sua capacidade de diminuir a expressão de MMP-2, MMP-3 e MMP-9, moléculas que têm um papel importante na invasão de tecidos (109–111).

A curcumina mostrou ainda ter uma atividade antioxidante, ao ser capaz de diminuir os níveis de ROS (112).

5.2.5. *Euterpe oleracea* Mart.

Euterpe oleracea, comumente conhecida como açaí, é uma palmeira (Figura 5.5) da família *Arecaceae* que é nativa da América do Sul, encontrando-se maioritariamente na zona da Amazônia. Nos últimos anos, as suas bagas têm gerado interesse graças às suas propriedades nutricionais e funcionais, sendo muito consumidas sob a forma de polpa (113,114).



Figura 5.5: Imagem da espécie *Euterpe oleracea* por Forest&Kim Starr do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal. Figura retirada de (115).

Esta planta tem atividade antinociceptiva, antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e anticancerígena (113,114).

Apresenta na sua constituição compostos fenólicos, como antocianinas e outros flavonoides tais como orientina e isovitexina (114).

Foi feito um estudo utilizando ratos com endometriose cirurgicamente induzida, no qual se dividiram os ratos em dois grupos: o grupo tratado com extrato hidroalcoólico de açaí durante 30 dias e o grupo de controlo, tratado apenas com o veículo (113). Recorrendo a *real-time* PCR, os autores conseguiram verificar que os níveis de VEGF e MMP-9 eram inferiores no grupo tratado com o extrato do que no grupo de controlo. Através do método ELISA, verificou-se uma diminuição de prostaglandina E₂, COX-2 e óxido nítrico com o tratamento (113).

Desta forma, o açaí, ao diminuir a expressão de VEGF, MMP-9, PGE₂, COX-2 e óxido nítrico, demonstrou as suas capacidades anti-inflamatórias, anti-angiogénicas e antioxidantes. Para além disso, através de análises histológicas, também se verificou uma diminuição do tamanho das lesões endometrióticas. A composição química do extrato usado no ensaio não foi avaliada. (113).

Em outros estudos, foi demonstrado que esta planta diminui a expressão de VCAM-1, ICAM-1 e citocinas pro-inflamatórias como IL-6 e TNF- α (116,117). *E. oleracea* também é capaz de ativar a caspase-3, desta forma diminuindo a proliferação celular e induzindo apoptose (118).

5.2.6. *Pinus pinaster* Aiton.

Pinus pinaster (Figura 5.6), comumente conhecido como pinheiro-bravo ou pinheiro-marítimo, é uma árvore da família *Pinaceae*. O extrato da casca desta árvore encontra-se padronizado e registado sob o nome de Pycnogenol®, sendo usado a nível mundial como suplemento alimentar ou medicamento à base de plantas (119,120). É rico em compostos polifenólicos, tais como catequina, taxifolina, procianidinas e ácidos fenólicos (120).

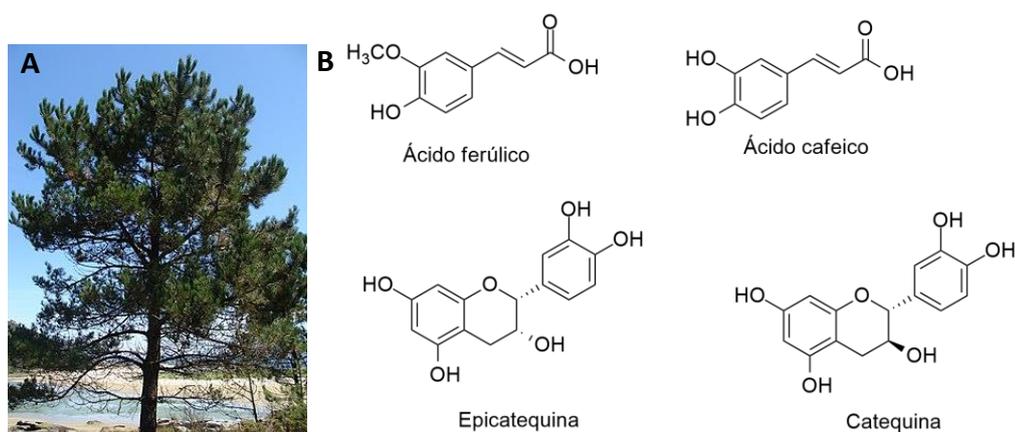


Figura 5.6: A - Imagem da espécie *Pinus pinaster* Aiton. Figura retirada de (121);
B - Constituintes aos quais são atribuídas atividades biológicas.

Realizou-se um ensaio clínico com o objetivo de perceber o efeito de Pycnogenol® nos sintomas de endometriose. O ensaio incluiu 58 mulheres com diagnóstico de endometriose e que já tinham sido sujeitas a cirurgia conservadora. Durante as 48 semanas do ensaio, 32 destas mulheres foram tratadas com 60 mg de Pycnogenol® em cápsulas, por dia. As restantes 26 mulheres receberam 6 injeções de um análogo da GnRH (acetato de leuprorrelina 3,75 mg), a cada 4 semanas, até à 24ª semana, a partir da qual o tratamento foi interrompido (122).

Neste estudo, verificou-se que o tratamento com Pycnogenol® diminuiu todas as queixas de dor associadas a endometriose de uma forma consistente, sem influenciar os ciclos menstruais e os níveis de estrogénio. Apesar de o acetato de leuprorrelina ter sido mais eficaz a reduzir estes sintomas, alterou drasticamente os níveis de estrogénio, suprimiu a menstruação e, após suspensão do tratamento, houve recorrência dos sintomas. Para além disso os níveis séricos de CA-125 diminuíram em ambos os grupos

(122). Segundo os autores, os efeitos observados podem ser atribuídos ao ácido ferúlico e ácido cafeico presentes no Pycnogenol® em associação com outros compostos fenólicos presentes no extrato (122), como por exemplo, as procianidinas que consistem em catequinas e epicatequinas condensadas (123).

Desta forma, Pycnogenol® parece uma boa alternativa aos análogos das GnRH, tendo-se observado que apenas esteve associado a efeitos adversos leves e transitórios (122).

Noutro ensaio clínico com 45 mulheres com diagnóstico de endometriose investigaram-se os efeitos da associação de Pycnogenol® a contraceptivos hormonais na dor associada a esta patologia. Neste ensaio as mulheres foram distribuídas em quatro grupos, tendo recebido diferentes tratamentos: gestodeno 75 µg + etinilestradiol 30 µg em regime contínuo; gestodeno 75 µg + etinilestradiol 30 µg em regime contínuo + 100 mg de Pycnogenol®; drospirenona 3 mg + etinilestradiol 30 µg em regime contínuo; drospirenona 3 mg + etinilestradiol 30 µg em regime contínuo + 100 mg de Pycnogenol® (124).

Foi pedido às participantes que avaliassem a dor sentida, nomeadamente dismenorreia, antes do começo do tratamento e ao fim de 3 meses de tratamento. Verificou-se que, apesar de o uso isolado de contraceptivos hormonais resultar numa diminuição da dor, essa diminuição foi significativamente maior quando se associou Pycnogenol®. De facto, nos grupos com este suplemento, a dor média no final do tratamento foi de grau $0,5 \pm 0,6$ (gestodeno) e $0,7 \pm 1$ (drospirenona), numa escala da 0 (sem dor) a 10 (dor excruciante) (124).

Desta forma, os resultados obtidos neste estudo sugerem que a associação de Pycnogenol® e contraceptivos hormonais contribui para uma maior eficácia no alívio da dor associada à endometriose (124).

5.2.7. *Prunella vulgaris* L.

Prunella vulgaris L. (Figura 5.7) é uma planta herbácea perene da família *Lamiaceae* que pode ser encontrada principalmente na Europa e Ásia. É uma planta rica

em compostos bioativos, tais como: triterpenoides, flavonoides, taninos, ácido rosmarínico, ácido oleanólico, ácido betulínico e ácido ursólico (125,126).

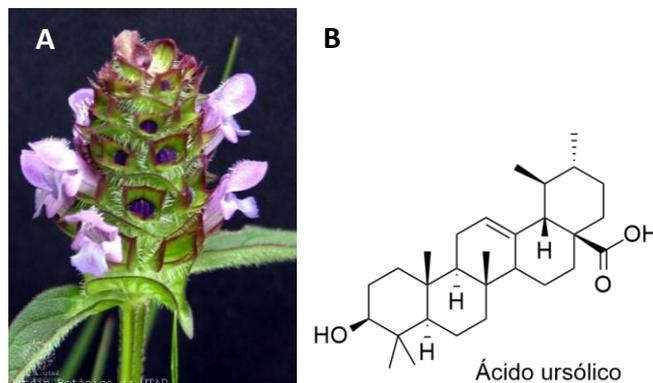


Figura 5.7: A - Imagem da espécie *Prunella vulgaris* do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal. Figura retirada de (127); B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica.

Esta planta apresenta uma atividade pro-apoptótica, tendo a capacidade de aumentar a expressão de Bax e diminuir a expressão de Bcl-2. Também se verificou que leva a uma diminuição da expressão de ICAM-1, VCAM-1 e ROS (128,129).

Num estudo foi demonstrado o efeito antiestrogénico de *P. vulgaris* em células ECC-1 e em murganhos com xenoenxertos de endométrio humano (130). Após indução da proliferação celular, as células ECC-1 foram tratadas com diferentes doses de extrato de *P. vulgaris*, tendo-se verificado uma diminuição da proliferação celular. Na maior dose estudada (50 µg/ml) a capacidade de o extrato inibir a proliferação foi semelhante ao efeito de ICI 182 780, um antagonista do estrogénio (130).

Relativamente aos murganhos com xenoenxertos de endométrio humano, estes animais foram sujeitos a tratamento com estrogénio, através de implantes subcutâneos. Durante um mês, a uma parte destes não foi disponibilizada água para hidratação, tendem exclusivamente acesso a uma infusão de *P. vulgaris* (5 g/250 ml) (130). No final do tratamento analisaram-se os enxertos endometriais, verificando-se que os murganhos que consumiram a infusão desta planta apresentaram uma redução do tamanho dos enxertos endometriais, quando comparados com os animais que em vez de beberem a infusão, tinham acesso a água. Isto sugere que *P. vulgaris* tem a capacidade de bloquear a proliferação de endométrio ectópico em resposta a estrogénio (130).

Recentemente, foi feito um estudo com o intuito de avaliar o efeito *in vitro* e *in vivo* de extrato aquoso de *P. vulgaris* na endometriose. Para se avaliar o efeito *in vitro*, utilizaram-se células endometriais de doentes com endometriose. Os resultados sugerem que esta planta induz apoptose ao ativar a caspase-3 e 9 e ao diminuir a expressão de enzimas envolvidas na glicólise aeróbica (131). Para se avaliar os efeitos *in vivo* de *P. vulgaris* recorreu-se a murganhos com endometriose induzida, a quem foi administrado por via oral o extrato desta espécie. Verificou-se que nos murganhos tratados com estes extratos houve uma diminuição do número de lesões endometrióticas, em comparação com os animais não tratados (131). Os principais componentes do extracto usado nos ensaios eram o ácido rosmarínico, o ácido oleanólico e o ácido ursólico. De acordo com os autores (131), a atividade inibidora da endometriose poderá dever-se fundamentalmente ao triterpenoide ácido ursólico.

5.2.8. *Salvia miltiorrhiza* Bunge

Salvia miltiorrhiza (Figura 5.8), da família *Lamiaceae*, é uma das plantas mais utilizadas na medicina tradicional chinesa, já que extratos desta planta, principalmente das raízes, apresentam atividade anti-inflamatória, anticancerígena, antimicrobial, antivírica, antioxidante e cardiovascular (132).

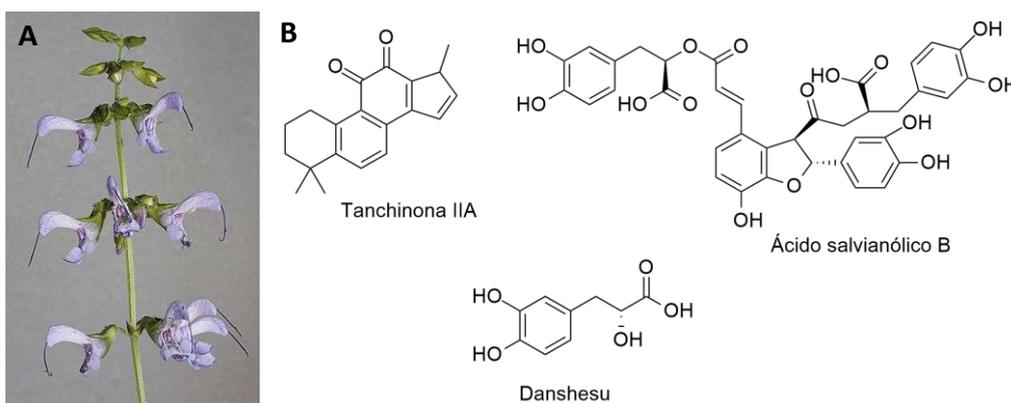


Figura 5.8: A - Imagem da espécie *Salvia miltiorrhiza*. Figura retirada de (133);
B - Constituintes aos quais são atribuídas atividades biológicas.

O efeito de *S. miltiorrhiza* na endometriose foi avaliado num estudo onde se utilizaram ratos a quem se induziu cirurgicamente esta patologia. Após 56 dias de tratamento, por via oral, com extratos desta planta (150 mg/kg/dia), avaliaram-se os

níveis de CA-125, IL-13, IL-8 e TNF- α através do método ELISA. Verificou-se que os níveis séricos de CA-125 dos ratos tratados com os extratos eram inferiores aos do grupo de controlo, que apenas tinha sido tratado, pelo mesmo período, com uma solução salina 8 mL/kg. No entanto, os níveis de CA-125 continuavam significativamente superiores aos do grupo considerado de referência, que tinha sido tratado com danazol (36 mg/kg/dia) (134).

O tratamento com extratos de *S. miltiorrhiza* diminuiu significativamente os níveis de IL-18 e TNF- α e aumentou os níveis da citocina anti-inflamatória IL-13 no fluido peritoneal, não havendo quase diferença entre estes resultados e os do grupo de referência. Neste estudo também se identificaram três compostos bioativos presentes nos extratos: tanshinona IIA, ácido salvianólico B e danshensu, os prováveis responsáveis pelos resultados obtidos neste estudo (134).

Em estudos não relacionados com a endometriose, tanshinone IIA, um dos principais compostos bioativos de *S. miltiorrhiza*, demonstrou ter uma atividade pro-apoptótica, ao aumentar a expressão de Bax e diminuir a de Bcl-2 e Bcl-xL, e um efeito anti-angiogénico ao inibir a via VEGF/VEGFR2 (135,136). *S. miltiorrhiza* mostrou ainda ter um efeito ao nível da adesão e invasão celular, ao ser capaz de inibir a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MMP-2 e MMP-9 (137–139).

5.2.9. *Viburnum opulus* L.

Viburnum opulus (Figura 5.9), também conhecido por rosa-de-guedres ou noveleiro, é uma planta da família *Adoxaceae* nativa da Europa, norte de África e norte da Ásia. É utilizado com fins decorativos, medicinais e culinários (140).



Figura 5.9: Imagem da espécie *Viburnum opulus* por Isabel Garcia-Cabral do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal. Figura retirada de (141).

Os frutos desta espécie (Figura 5.10), para além de serem usados em compotas, marmeladas, licores e chás, são tradicionalmente usados no tratamento de constipações, hipertensão, tosse, diabetes, problemas digestivos, dores reumáticas, dismenorria, quistos ovários, entre outros (93,140). Na sua composição contém ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzoicos e ácidos hidroxicinâmicos), flavonóis, flavanóis e antocianinas (140).

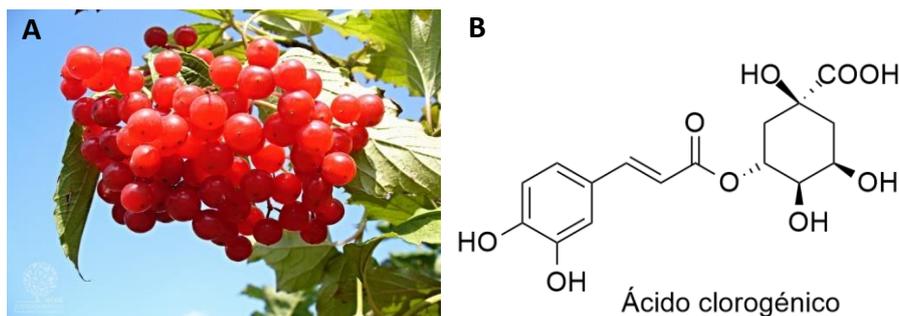


Figura 5.10: A - Imagem da espécie *Viburnum opulus* por Swallowtail GardenSeeds do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal. Figura retirada de (141); B - Constituinte ao qual é atribuída atividade biológica.

Num estudo feito em ratos com endometriose induzida cirurgicamente, testou-se o efeito de extratos metanólicos, em *n*-hexano e em acetato de etilo obtidos a partir dos frutos de *V. opulus*. Neste estudo, dividiram-se os ratos em 5 grupos (cada um com 6): grupo controlo, grupo referência e três grupos tratados com os extratos. Durante 28 dias, os animais foram sujeitos a um tratamento que se procedeu da seguinte forma: ao grupo de controlo foi administrado por via oral 2 mL/dia de carboximetilcelulose sódica a 5%, aos grupos dos extratos foi administrado oralmente 2 mL/dia de um dos extratos de *V. opulus* (preparados em carboximetilcelulose sódica a 5%, dose de 100 mg/kg), e o grupo de referência foi sujeito a administração subcutânea de 20 mg/semana de acetato de buserelina, um análogo da GnRH (142).

Após tratamento e sacrifício dos animais, mediram-se as lesões endometrióticas e calcularam-se os seus volumes. Verificou-se que, comparativamente aos valores pré-tratamento, houve uma diminuição significativa nos volumes das lesões no grupo de referência e nos grupos dos extratos metanólico e em acetato de etilo, tal não se verificou no grupo do extrato em *n*-hexano, onde a diferença não foi relevante (142).

Relativamente a aderências intra-abdominais, enquanto no grupo tratado com extrato em *n*-hexano a diferença verificada foi mínima, no grupo do extrato metanólico houve uma diminuição significativa das aderências e no grupo do extrato em acetato de etilo deixaram de se observar aderências. Para além disso, os extratos metanólicos e em acetato de etilo de frutos de *V. opulus* reduziram significativamente os níveis peritoneais de TNF- α , VEGF e IL-6 (142).

Os efeitos destes extratos foram essencialmente atribuídos ao ácido clorogénico. Este foi o composto bioativo encontrado em maior quantidade nos extratos, com cerca de 0,51 mg/100 mg de extrato em acetato de etilo e 1,71 mg/100 mg de extrato metanólico, no entanto, outros compostos podem ter potenciado as atividades detetadas, dado que não se verificou uma correlação entre a atividade e a concentração do composto fenólico (142).

As propriedades antioxidantes desta planta, que foram avaliadas em diversos estudos, também podem ter um papel importante no tratamento da endometriose (140).

6. Conclusão

A endometriose, uma doença crónica ainda pouco conhecida e negligenciada, é responsável por dores intensas que afetam negativamente diversos aspetos da vida de quem sofre com esta doença.

A terapêutica convencional desta patologia, quer seja hormonal, não hormonal ou cirúrgica, tem algumas limitações: diversos efeitos adversos, o seu efeito é apenas supressivo e geralmente está associado a um efeito contraceptivo.

Tendo em conta estas limitações e a crescente procura dos doentes por terapêuticas alternativas, a fitoterapia é uma importante área a explorar.

As plantas referidas nesta monografia mostraram ter atividades anti-inflamatórias, antiproliferativas, pro-apoptóticas, anti-angiogénicas e antioxidantes. Para além de parecerem dificultar a adesão e invasão celular de fragmentos de endométrio.

Todas estas propriedades parecem promissoras para o tratamento da endometriose, no entanto, ainda existem poucos estudos focados no efeito de plantas nesta patologia.

Para além disso, de todas as plantas abordadas, apenas *Allium sativum* e *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) atingiram a fase de ensaios clínicos.

Assim, apesar de haver várias plantas com potencial terapêutico, ainda são necessários mais estudos para que se possa assegurar a sua eficácia e segurança no tratamento desta patologia que afeta tanta gente.

7. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Endometriosis [Internet]. 2021 [acedido em 05-02-22]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
2. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666–82.
3. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nat Rev Urol*. 2017;14(6):359–72.
4. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre Endometriose. 2015.
5. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):1–9.
6. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22:1–29.
7. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, Piccinato CDA. Endometriosis: Current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J Transl Med*. 2020;18(1):1–21.
8. Marian S, Hermanowicz-Szamatowicz K. Endometriosis—a decade later—still an enigmatic disease. What is the new in the diagnosis and treatment? *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(2):104–8.
9. Corte L Della, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The burden of endometriosis on women’s lifespan: A narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):1–17.
10. Ventura CC, Bicho P, Ventura DC. Raízes, enquadramento e características da fitoterapia natural. *Número Espec - Ter Não Conv*. 2016;4(3):1–19.
11. Oyebo O, Kandala NB, Chilton PJ, Lilford RJ. Use of traditional medicine in middle-income countries: A WHO-SAGE study. *Health Policy Plan*. 2016;31(8):984–91.
12. Mahnashi MH. Knowledge, Attitude, Practice, and the Perceived Barriers with Respect to the Use of Herbal Medicines. *Curr Top Nutraceutical Res*. 2020;19(1):29–35.
13. World Health Organization. WHO Global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization. 2019.
14. Ameer MA, Fagan SE, Sosa-Stanley JN, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Uterus [Internet]. *StatPearls*. 2022 [acedido em 20-09-22]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262069>
15. Lépori LR. Mini atlas Ginecologia [Internet]. 2011 [acedido em 01-09-22].

Disponível em: <https://gedeonrichter.pt/wp-content/uploads/2017/07/Miniatlas-Ginecologia.pdf>

16. Seeley RR, Tate P, Stephens TD. Sistema Reprodutor. In: Anatomia & Fisiologia. 6th ed. 2005.
17. Garcia-Fernandez J, García-Velasco JA. Endometriosis and reproduction: What we have learned. *Yale J Biol Med.* 2020;93(4):571–7.
18. Abd El-Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of endometriosis-related adhesions on quality of life among infertile women. *Int J Fertil Steril.* 2019;13(1):72–6.
19. Buțureanu SA, Buțureanu TAS. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur).* 2014;109(3):293–8.
20. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA, Phil D. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244–56.
21. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422–69.
22. Dastur Adi E, Tank PD. John A Sampson and the origins of Endometriosis. *J Obstet Gynecol India.* 2010;60(4):299–300.
23. Witz CA. Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53:52–62.
24. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med.* 2022;9(April):1–6.
25. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):41–61.
26. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927;III(2):93–109.
27. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, Viceconte R, Bulzomi P, Armiento MD, et al. Embryologic Origin of Endometriosis : Analysis of 101 Human Female Fetuses. 2011;(June):1653–6.
28. Gabriela P, Figueira M, Abrão MS, Krikun G, Paulo S. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1221(1):10–7.
29. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. 2016;33(5):333–40.
30. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(3):327–31.
31. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis : pathogenesis and treatment. 2014;10.

32. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of menstrual cycle and risk of endometriosis: a meta-analysis of 11 case-control studies. *Med (United States)*. 2016;95(9):1–6.
33. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:1–9.
34. Coccia ME, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:1–18.
35. La Rosa VL, Barra F, Chiofalo B, Platania A, Di Guardo F, Conway F, et al. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2019;41(2):93–7.
36. Bullo S. “I feel like I’m being stabbed by a thousand tiny men”: The challenges of communicating endometriosis pain. *Heal*. 2020;24(5):476–92.
37. Seear K. The etiquette of endometriosis: Stigmatisation, menstrual concealment and the diagnostic delay. *Soc Sci Med*. 2009;69(8):1220–7.
38. Bausić A, Coroleucă C, Coroleucă C, Comandașu D, Matasariu R, Manu A, et al. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis. *Diagnostics*. 2022;12(7):1767.
39. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline Endometriosis. 2022;
40. Coelho AP. Endometriose. In: *Manual de Ginecologia*. 1st ed. Permanyer Portugal; 2009. p. 277–93.
41. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010;67(1):46–53.
42. Lee S, Koo Y, Lee D, Koo Y. Classification of endometriosis. 2021;38(1):10–8.
43. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817–21.
44. Adamson GD. Endometriosis classification: An update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(4):213–20.
45. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The # Enzian classification : A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;1165–75.
46. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1609–15.
47. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(2):315–24.

48. Streuli I, Ziegler D De, Santulli P, Marcellin L, Chapron C, Borghese B. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(3):291–305.
49. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):555–65.
50. Brown J, Tj C, Allen C, Hopewell S, Prentice A, Brown J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(1).
51. Marjoribanks J, Ro A, Farquhar C, Proctor M, Marjoribanks J, Ro A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7).
52. Quaas AM, Ph D, Weedon EA, Hansen KR, Ph D. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;103(3):612–25.
53. Hansen LB, Gunning K. Endometriosis. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA, et al., editors. *Applied Therapeutics: Clinical Use of Drugs.* 9th ed.
54. Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. *Consenso sobre Contraceção 2020.* 2020;
55. Bedaiwy MA, Allaire C, Yong P. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):38–53.
56. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021;397(10276):839–52.
57. Portaria nº 207-E/2014. *Diário da República nº194/2014.* 2014;(194):5176-(8)-(9).
58. Gurib-fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med.* 2006;27:1–93.
59. Junior VFV, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas Mediciniais: Cura Segura? *Quim Nova.* 2005;28(3):519–28.
60. Andrade T de JA dos S, Medeiros LCM, Lima NM, Dias L de S. Princípios Fundamentais das Plantas Mediciniais. In: *Plantas Mediciniais e a Saúde da Mulher.* 2021.
61. Kenda M, Glavac N, Nagy M, Dolenc MS. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules.* 2021;1–20.
62. Sabrina A, Schwartz K, Gross E, Geraedts K, Rauchfuss M, Wölfler MM, et al. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2018;00(0):1–12.
63. Kong S, Zhang Y, Liu C, Tsui I, Guo Y, Ai B, et al. The Complementary and Alternative Medicine for Endometriosis : A Review of Utilization and Mechanism. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014:1–16.

64. Meresman GF, Götte M, Laschke MW. Plants as source of new therapies for endometriosis: A review of preclinical and clinical studies. *Hum Reprod Update*. 2020;27(2):1–26.
65. Gołąbek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a diet therapy concept for endometriosis— current opinion and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13(4):1–29.
66. Meresman GF, Ph D, Vighi S, Buquet RA, Ph D. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2000;74(4):760–6.
67. Delbandi A, Mahmoudi M, Shervin A, Heidari S, Kolaheidouzi-mohammadi R. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health*. 2020;20(3):1–9.
68. Taniguchi F, Kaponis A, Izawa M, Kiyama T, Deura I, Ito M, et al. Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci*. 2011;(2):648–62.
69. Bina F, Soleymani S, Toliat T, Hajimahmoodi M, Tabarraei M, Abdollahi M, et al. Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. *Pharmacol Res*. 2019;139(August 2018):76–90.
70. Samimi M, Pourhanifeh MH, Mehdizadehkashi A, Eftekhari T, Asemi Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):19384–92.
71. Harris T, Am V. Can Herbal Medicines Improve Cellular Immunity Patterns in Endometriosis? *Med Aromat Plants*. 2015;4(2):1–7.
72. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–7.
73. Liang Y, Wu J, Wang W, Xie H, Yao S. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(4):549–59.
74. Balan A, Moga MA, Dima L, Dinu CG, Martinescu CC, Panait DE, et al. An overview on the conservative management of endometriosis from a naturopathic perspective: Phytochemicals and medicinal plants. *Plants*. 2021;10(3):1–31.
75. Salehi B, Selamoglu Z, Sevindik M, Fahmy NM, Al-Sayed E, El-Shazly M, et al. *Achillea* spp.: A comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, phytopharmacology and industrial applications. *Cell Mol Biol*. 2020 Jun 25;66(4):78–103.
76. Akkol EK, Koca U, Pesin I, Yilmazer D. Evaluation of the wound healing potential of *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae) by in vivo excision and incision models. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2011;2011:1–7.
77. Wikispecies free species directory. *Achillea arabica* [Internet]. [acedido em 30-10-

- 22]. Disponível em: https://species.wikimedia.org/wiki/Achillea_arabica
78. Royal Botanic Gardens (Kew). *Achillea arabica* Kotschy [Internet]. Plants of the World Online, Kew Science. [acedido em 30-10-22]. Disponível em: <https://powo.science.kew.org/taxon/173817-1#publications>
 79. Demirel MA, Suntar I, Ilhan M, Keles H, Kupeli Akkol E. Experimental endometriosis remission in rats treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: Histopathological evaluation and determination of cytokine levels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175(1):172–7.
 80. Mazandarani M, Osia N, Ghafourian M. Antioxidant activity and ethno pharmacological survey of *Achillea biebersteinii* Afan. In the treatment of dysmenorrhoea in traditional medicine of Golestan Province, Iran. *Int J Women's Heal Reprod Sci.* 2015;3(2):107–10.
 81. Jaffal SM, Abbas MA. Antinociceptive action of *Achillea biebersteinii* methanolic flower extract is mediated by interaction with cholinergic receptor in mouse pain models. *Inflammopharmacology.* 2019;27(5):961–8.
 82. Andrew Chevallier. *Encyclopedia of Herbal Medicine.* 3rd ed. 2016. 59 p.
 83. Wikiwand. *Allium sativum* [Internet]. [acedido em 30-10-22]. Disponível em: https://www.wikiwand.com/an/Allium_sativum
 84. Tesfaye A. Revealing the Therapeutic Uses of Garlic (*Allium sativum*) and Its Potential for Drug Discovery. *Sci World J.* 2021;2021:1–7.
 85. Batiha GES, Beshbishy AM, Wasef LG, Elewa YHA, Al-Sagan AA, El-Hack MEA, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients.* 2020;12(3):1–21.
 86. Alihanoglu S, Karaaslan M, Vardin H. Novel Nutritive Garlic Product ' ' Black Garlic ' ': A Critical Review of Its Composition, Production and Bioactivity. *Harran Univ J Eng.* 2017;03:57–63.
 87. Kim K, Park JINK, Choi Y, Kim Y, Lee EUNNA, Lee J, et al. Hexane extract of aged black garlic reduces cell proliferation and attenuates the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in TNF- α -activated human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med.* 2013;67–78.
 88. Farhadi F, Jahanpour S, Hazem K, Aghbali A, Baradran B, Seyyed Mahdi Vahid Pakdel. Garlic (*Allium sativum*) Fresh Juice Induces Apoptosis in Human Oral Squamous Cell Carcinoma: The Involvement of Caspase-3, Bax and Bcl-2. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2015;9(4):267–73.
 89. Burnouf T. An overview of plasma fractionation. *Ann Blood.* 2018;3:33–33.
 90. Amirsalari S, Moghadam ZB, Taghizadeh Z, Naghi M, Abadi J, Irani PS, et al. The Effect of Garlic Tablets on the Endometriosis-Related Pains : A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2021;2021:1–8.
 91. Verloove F, Andeweg R. *Artemisia princeps* L. (Asteraceae), an overlooked

- invasive Far Eastern weed in Western Europe. *Gorteria - Dutch Bot Arch.* 2020;42(1):1–18.
92. Wikipédia l'encyclopédie libre. *Artemisia princeps* [Internet]. [acedido em 30-10-22]. Disponível em: https://fr.wikipedia.org/wiki/Artemisia_princeps
 93. Corte L Della, Noventa M, Ciebiera M, Magliarditi M, Sleiman Z, Karaman E, et al. Phytotherapy in endometriosis: An up-to-date review. *J Complement Integr Med.* 2020;17(3):1–12.
 94. Holmes P. *The Energetics of Western Herbs: Treatment Strategies Integrating Western and Oriental Herbal Medicine.* 3rd ed. Snow Lotus Press; 2002.
 95. Kim JH, Jung SH, Yang YI, Ahn JH, Cho JG, Lee KT, et al. Artemisia leaf extract induces apoptosis in human endometriotic cells through regulation of the p38 and NFκB pathways. *J Ethnopharmacol.* 2013;145(3):767–75.
 96. Mosmann T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J Immunological Methods.* 1983;65:55–63.
 97. Gräß J, Rybniker J. The Expanding Role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Programmed Host Cell Death. *Microbiol Insights.* 2019;12:8–10.
 98. Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) in Human Diseases-A Review. *South Indian J Biol Sci.* 2016;2(4):368–87.
 99. Han J-M, Kim M-J, Baek S-H, An S, Jin Y-Y, Chung H-G, et al. Antiatherosclerotic Effects of *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal in LDL Receptor Deficient Mice. *J Agric Food Chem.* 2009;57(4):1267–74.
 100. Chen CC, Lin MW, Liang CJ, Wang SH. The anti-inflammatory effects and mechanisms of eupafolin in lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 Macrophages. *PLoS One.* 2016;11(7):1–15.
 101. Kim MJ, Han JM, Jin YY, Baek NI, Bang MH, Chung HG, et al. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of jaceosidin from *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal. *Arch Pharm Res.* 2008;31(4):429–37.
 102. Jardim Botânico UTAD. Ficha da espécie *Curcuma longa* [Internet]. [acedido em 30-10-22]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Curcuma_longa
 103. Arablou T, Kolahdouz-Mohammadi R. Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:91–7.
 104. Wikipedia the Free Encyclopedia. *Turmeric* [Internet]. [acedido em 30-10-22]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Turmeric>
 105. Kamal DAM, Salamt N, Yusuf ANM, Kashim MIAM, Mokhtar MH. Potential health benefits of curcumin on female reproductive disorders: A review. *Nutrients.* 2021;13(9):1–20.
 106. Kim KH, Lee EN, Park JK, Lee JR, Kim JH, Choi HJ, et al. Curcumin attenuates TNF-

- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells. *Phyther Res.* 2012;26(7):1037–47.
107. Zhang Y, Cao H, Hu YY, Wang H, Zhang CJ. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis. *Int J Mol Med.* 2011;27(1):87–94.
 108. Zhang Y, Cao H, Yu Z, Peng HY, Zhang CJ. Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production. *Int J Reprod Biomed.* 2013;11(5):415–22.
 109. Jana S, Paul S, Swarnakar S. Curcumin as anti-endometriotic agent: Implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(6):797–804.
 110. Jana S, Rudra DS, Paul S, Swarnakar S. Curcumin delays endometriosis development by inhibiting MMP-2 activity. *Indian J Biochem Biophys.* 2012;49(5):342–8.
 111. Swarnakar S, Paul S. Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity. *Indian J Biochem Biophys.* 2009;46(1):59–65.
 112. Kumar Jana S. Letrozole and Curcumin Loaded-PLGA Nanoparticles: A Therapeutic Strategy for Endometriosis. *J Nanomedicine Biotherapeutic Discov.* 2014;04(01):1–10.
 113. Machado DE, Rodrigues-baptista KC, Alessandra- J, Moura RS De, Alves T, Pereira KG, et al. Euterpe oleracea Extract (Açaí) is a Promising Novel Pharmacological Therapeutic Treatment for Experimental Endometriosis. *PLoS One.* 2016;1–17.
 114. Costa R, Azevedo D, Barata P, Soares R, Guido F, Carvalho DO. Antiangiogenic and Antioxidant In Vitro Properties of Hydroethanolic Extract from açaí (Euterpe oleracea) Dietary Powder Supplement. *Molecules.* 2021;26:1–17.
 115. Jardim Botânico UTAD. Ficha da espécie Euterpe oleracea [Internet]. [acedido em 05-10-22]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Euterpe_oleracea
 116. Maciel M, Stampini H, Martino D, Noratto G, Roque-andrade A, Stringheta PC, et al. Anti-inflammatory activity of polyphenolics from açaí (Euterpe oleracea Martius) in intestinal myofibroblasts myofibroblasts CCD-18Co cells. *Food Funct.* 2015;2015:1–8.
 117. Xie C, Kang J, Li Z, Schauss AG, Badger TM, Nagarajan S, et al. The açaí flavonoid velutin is a potent anti-inflammatory agent: blockade of LPS-mediated TNF- α and IL-6 production through inhibiting NF- κ B activation and MAPK pathway. *J Nutr Biochem.* 2012;23(9):1184–91.
 118. Pozo-Insfran D del, Percival SS, Talcott ST. Açaí (Euterpe oleracea Mart .) Polyphenolics in Their Glycoside and Aglycone Forms Induce Apoptosis of HL-60. *J Agric Food Chem.* 2006;(54):1222–9.
 119. Jardim Botânico UTAD. Ficha da espécie Pinus pinaster [Internet]. [acedido em

- 25-10-22]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Pinus_pinaster
120. Iravani S, Zolfaghari B. Pharmaceutical and nutraceutical effects of *Pinus pinaster* bark extract. *Res Pharm Sci*. 2011;6(1):1–11.
 121. Wikipédia a enciclopédia livre. Pinheiro-bravo [Internet]. [acedido em 30-10-22]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Pinheiro-bravo>
 122. Takafumi Kohama MD, Kotaro Herai MD, Masaki Inoue MD. Effect of French Maritime Pine Bark Extract on Endometriosis as Compared with Leuprorelin Acetate. *Journal Reprod Med*. 2007;52(8):703–8.
 123. The American Botanical Council. Scientific and Clinical Monograph for PYCNOGENOL. HerbalGram. 2019.
 124. Maia H, Haddad C, Casoy J. Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa b inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health*. 2014;6(1):35–9.
 125. Wang S-J, Wang X-H, Dai Y-Y, Ma M-H, Rahman K, Nian H, et al. *Prunella vulgaris*: A Comprehensive Review of Chemical Constituents, Pharmacological Effects and Clinical Applications. *Curr Pharm Des*. 2019;25(3):359–69.
 126. Psotová J, Kolář M, Soušek J, Švagera Z, Vičar J, Ulrichová J. Biological Activities of *Prunella vulgaris* Extract. *Phyther Res*. 2003;17(9):1082–7.
 127. Jardim Botânico UTAD. Ficha da espécie *Prunella vulgaris* [Internet]. [acedido em 07-10-22]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Prunella_vulgaris
 128. Yin DT, Lei M, Xu J, Li H, Wang Y, Liu Z, et al. The Chinese herb *Prunella vulgaris* promotes apoptosis in human well-differentiated thyroid carcinoma cells via the B-cell lymphoma-2/Bcl-2-associated X protein/caspase-3 signaling pathway. *Oncol Lett*. 2017;14(2):1309–14.
 129. Park SH, Koo HJ, Sung YY, Kim HK. The protective effect of *Prunella vulgaris* ethanol extract against vascular inflammation in TNF- α -stimulated human aortic smooth muscle cells. *BMB Rep*. 2013;46(7):352–7.
 130. Collins NH, Lessey EC, Dusell CD, McDonnell DP, Fowler L, Palomino WA, et al. Characterization of antiestrogenic activity of the chinese herb, *Prunella vulgaris*, using in vitro and in vivo (mouse xenograft) models. *Biol Reprod*. 2009;80(2):375–83.
 131. Cho MK, Jin L, Han JH, Jin JS, Cheon SY, Shin S, et al. Water-Extracted *Prunella vulgaris* Alleviates Endometriosis by Reducing Aerobic Glycolysis. *Front Pharmacol*. 2022;13(April):1–12.
 132. Wang BQ. *Salvia miltiorrhiza*: Chemical and pharmacological review of a medicinal plant. *J Med Plants Res*. 2010;4(25):2813–20.
 133. Wikipédia a enciclopédia livre. *Salvia miltiorrhiza* [Internet]. [acedido em 30-10-22]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Salvia_miltiorrhiza
 134. Zhou Z-H, Weng Q, Zhou J-H, Zhou J. Extracts of *Salvia Miltiorrhiza* Bunge on the

- cytokines of rat endometriosis models. *African J Tradit Complement Altern Med*. 2012;9(3):303–14.
135. Liu JJ, Lin DJ, Liu PQ, Huang M, Li XD, Huang RW. Induction of apoptosis and inhibition of cell adhesive and invasive effects by tanshinone IIA in acute promyelocytic leukemia cells in vitro. *J Biomed Sci*. 2006;13(6):813–23.
 136. Xing Y, Tu J, Zheng L, Guo L, Xi T. Anti-angiogenic effect of tanshinone IIA involves inhibition of the VEGF/VEGFR2 pathway in vascular endothelial cells. *Oncol Rep*. 2015;33(1):163–70.
 137. Kim JM, Noh EM, Song HK, Lee M, Lee SH, Park SH, et al. *Salvia miltiorrhiza* extract inhibits TPA-induced MMP-9 expression and invasion through the MAPK/AP-1 signaling pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3594–600.
 138. Tsai MY, Yang RC, Wu HT, Pang JHS, Huang ST. Anti-angiogenic effect of Tanshinone IIA involves inhibition of matrix invasion and modification of MMP-2/TIMP-2 secretion in vascular endothelial cells. *Cancer Lett*. 2011;310(2):198–206.
 139. Nizamutdinova IT, Lee GW, Lee JS, Cho MK, Son KH, Jeon SJ, et al. Tanshinone I suppresses growth and invasion of human breast cancer cells, MDA-MB-231, through regulation of adhesion molecules. *Carcinogenesis*. 2008;29(10):1885–92.
 140. Kajszczyk D, Zakłós-Szyda M, Podśędek A. *Viburnum opulus* L. - A review of phytochemistry and biological effects. *Nutrients*. 2020;12(11):1–30.
 141. Jardim Botânico UTAD. Ficha da espécie *Viburnum Opulus* [Internet]. [acedido em 10-10-22]. Disponível em: https://jb.utad.pt/especie/Viburnum_opulus
 142. Saltan G, Süntar I, Ozbilgin S, İlhan M, Demirel MA, Oz BE, et al. *Viburnum opulus* L.: A remedy for the treatment of endometriosis demonstrated by rat model of surgically-induced endometriosis. *J Ethnopharmacol*. 2016;193(September):450–5.