www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/7ape6k90

Suplementação com antioxidante sobre a dor e qualidade de vida em mulheres com endometriose

Antioxidant supplementation on pain and quality of life in women with endometriosis

Aline Farias de Macedo

Karen Nandalla de Moura Leite

Antônio José de Rezende (Orientador)

RESUMO

A endometriose é uma doença ginecológica crônica associada a processos inflamatórios e ao estresse oxidativo, cujas manifestações podem comprometer a qualidade de vida das mulheres. Nesse contexto, a suplementação com compostos de propriedades antioxidantes tem sido investigada como possível estratégia complementar para o manejo da dor e a melhora da qualidade de vida de mulheres com endometriose. Este estudo teve como objetivo analisar os efeitos da suplementação com antioxidantes sobre a dor e/ou a qualidade de vida de mulheres com endometriose. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed, Cochrane Library e SciELO, abrangendo publicações de 2016 a 2026. Foram incluídos 11 estudos clínicos, sendo dez ensaios clínicos randomizados e um estudo prospectivo, aberto e sem grupo comparador, que reuniram 1.155 participantes inicialmente incluídas ou randomizados. Os achados foram organizados e analisados por síntese narrativa, considerando as características das intervenções, os desfechos clínicos e as particularidades metodológicas dos estudos. A dor foi avaliada em todas as investigações, enquanto a qualidade de vida foi mensurada em quatro. A maioria dos ensaios controlados identificou resultados favoráveis em pelo menos uma manifestação dolorosa; entretanto, a magnitude e a consistência dos efeitos variaram conforme o composto, a formulação, a dose, o período de intervenção e o instrumento de avaliação. Quanto à qualidade de vida, apenas um estudo demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A mensuração direta de marcadores de estresse oxidativo ocorreu em somente duas investigações, restringindo a análise da possível relação entre os mecanismos antioxidantes e os efeitos clínicos observados. Conclui-se que determinadas intervenções caracterizadas como antioxidantes podem contribuir para a redução de manifestações dolorosas em condições específicas, mas a heterogeneidade dos resultados e as limitações metodológicas não permitem estabelecer eficácia generalizada ou superioridade entre os suplementos. As evidências relativas à qualidade de vida permanecem insuficientes para demonstrar

benefício consistente, indicando a necessidade de ensaios clínicos com maior rigor metodológico, acompanhamento prolongado e avaliação conjunta desses desfechos.

Palavras-chave: endometriose; antioxidantes; suplementação; dor; qualidade de vida.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic gynecological disease associated with inflammatory processes and oxidative stress, with symptoms that may impair women's quality of life. In this context, supplementation with compounds possessing antioxidant properties has been investigated as a potential complementary strategy for pain management and the improvement of quality of life in women with endometriosis. This study aimed to analyze the effects of antioxidant supplementation on pain and/or quality of life in women with endometriosis. An integrative literature review was conducted through searches in the PubMed, Cochrane Library, and SciELO databases, covering publications from 2016 to 2026. Eleven clinical studies were included: ten randomized clinical trials and one prospective, open-label study without a comparison group, comprising 1,155 participants initially enrolled or randomized. The findings were organized and analyzed through narrative synthesis, considering intervention characteristics, clinical outcomes, and methodological aspects of the studies. Pain was assessed in all investigations, whereas quality of life was measured in four. Most controlled trials reported favorable results for at least one pain-related outcome; however, the magnitude and consistency of the effects varied according to the compound, formulation, dosage, intervention period, and assessment instrument. Regarding quality of life, only one study demonstrated a statistically significant difference between groups. Direct measurement of oxidative stress markers was performed in only two investigations, limiting the assessment of a possible relationship between antioxidant mechanisms and the observed clinical effects. It is concluded that certain interventions characterized as antioxidants may contribute to the reduction of pain-related symptoms under specific conditions; nevertheless, the heterogeneity of findings and methodological limitations do not allow general conclusions regarding efficacy or the superiority of one supplement over another. Evidence concerning quality of life remains insufficient to demonstrate a consistent benefit, highlighting the need for clinical trials with greater methodological rigor, longer follow-up periods, and joint assessment of these outcomes.

Keywords: endometriosis; antioxidants; supplementation; pain; quality of life.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora do útero. Estima-se que afete aproximadamente 190 milhões de mulheres no mundo, embora sua frequência seja difícil de determinar devido, entre outros fatores, ao atraso no diagnóstico (Horne e Missmer, 2022). Entre suas manifestações, destacam-se dismenorreia, dispareunia,

dor pélvica crônica e infertilidade, com repercussões sobre as atividades cotidianas e o bem-estar (Becker *et al*., 2022).

As consequências da endometriose não se restringem aos sintomas dolorosos. Em mulheres brasileiras com endometriose ovariana, a dispareunia e a dor não menstrual foram associadas à maior comprometimento da qualidade de vida, avaliada pelo Endometriosis Health Profile-30 (Florentino *et al*., 2019). A relevância desse desfecho também é reconhecida no consenso internacional de Duffy *et al*. (2020), que o inclui entre os resultados centrais de pesquisas sobre tratamentos da dor associada à doença.

A fisiopatologia da endometriose é multifatorial e ainda não está completamente esclarecida. O estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos de defesa antioxidante, pode contribuir para a manutenção da inflamação e para a progressão das lesões (Zheng *et al*., 2023 e Zhong *et al*., 2025). Nesse contexto, compostos com propriedades antioxidantes têm sido investigados como possíveis estratégias complementares para o controle da dor; entretanto, seus efeitos clínicos e a eventual repercussão sobre a qualidade de vida permanecem incertos.

O manejo da endometriose envolve terapias hormonais, medicamentos para alívio da dor e, em situações selecionadas, tratamento cirúrgico. A escolha depende das manifestações clínicas e das necessidades das pacientes. Apesar do interesse por intervenções nutricionais, a diretriz da European Society of Human Reproduction and Embryology não dispõe de evidências suficientes para recomendar uma abordagem não medicamentosa específica para reduzir a dor ou melhorar a qualidade de vida (Becker *et al*., 2022).

Revisões sistemáticas recentes identificaram resultados potencialmente favoráveis da suplementação antioxidante sobre determinadas manifestações dolorosas, mas também apontaram heterogeneidade dos protocolos e limitações na certeza das evidências (Zheng *et al*., 2023, Bayu, Wibisono, 2024 e Zhong *et al*., 2025). Essas sínteses concentraram-se principalmente na dor, enquanto a qualidade de vida recebeu menor atenção. A diversidade de substâncias, doses e delineamentos reforça a necessidade de examinar criticamente os resultados dos ensaios clínicos disponíveis.

Diante disso, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar os efeitos da suplementação com antioxidantes sobre a dor e/ou a qualidade de vida de

mulheres com endometriose, com base em ensaios clínicos randomizados e não randomizados publicados entre 2016 e 2026, buscando compreender os possíveis benefícios dessas intervenções a partir das evidências científicas disponíveis.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Endometriose

A endometriose é uma doença ginecológica crônica caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina. Essas lesões podem estar localizadas nos ovários, nas tubas uterinas, no peritônio e em outros órgãos, como o intestino. Embora seja considerada uma doença benigna, sua presença pode desencadear processos inflamatórios persistentes e está associada a manifestações como dor pélvica e infertilidade. A intensidade e a forma de apresentação dos sintomas variam entre as mulheres, o que contribui para a complexidade de seu diagnóstico e manejo (Parasar, Ozcan, Terry, 2017 e Sobstyl *et al*., 2023).

Apesar dos avanços nas pesquisas, os mecanismos envolvidos no surgimento e na progressão da endometriose ainda não estão completamente esclarecidos. A literatura aponta que a doença envolve a interação de diferentes processos, entre os quais se destacam a dependência estrogênica, a inflamação crônica e alterações na resposta imunológica. O estrogênio participa da atividade e da proliferação das lesões, enquanto mediadores inflamatórios, como interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), contribuem para a manutenção do ambiente inflamatório associado à doença (Riccio *et al*., 2018 e Sobstyl *et al*., 2023).

Além da participação dos hormônios e dos mediadores inflamatórios, a resposta imunológica também parece influenciar a persistência das lesões. Em mulheres com endometriose, foram descritas alterações na atividade de células natural killer (NK) e de macrófagos, que participam, respectivamente, do reconhecimento e da eliminação de células alteradas e da fagocitose. Essas alterações podem reduzir a eficiência dos mecanismos de remoção de células ectópicas, favorecendo sua permanência no ambiente peritoneal. Portanto, a interação entre inflamação e resposta imunológica constitui um dos elementos envolvidos na manutenção da doença (Riccio *et al*., 2018 e Sobstyl *et al*., 2023).

Nesse contexto, o estresse oxidativo também tem sido investigado como um dos processos relacionados à fisiopatologia da endometriose. Ele ocorre quando a produção de espécies reativas ultrapassa, ou deixa de ser adequadamente controlada por sistemas antioxidantes. Esse desequilíbrio pode interferir na sinalização celular e favorecer danos a componentes das células. Na endometriose, alterações do equilíbrio redox têm sido descritas no ambiente peritoneal e em outros tecidos, em associação com o processo inflamatório (Scutiero *et al*., 2017 e sies, 2020).

Essa associação é sustentada por estudos que identificaram diferenças em parâmetros oxidativos entre mulheres com e sem endometriose. Entre os achados descritos estão o aumento de espécies reativas de oxigênio e a redução de componentes da defesa antioxidante em amostras de líquido peritoneal, soro e tecido endometrial. Também foram relatados níveis menores de antioxidantes e de compostos contendo grupos tióis (Scutiero *et al*., 2017, Sobstyl *et al*., 2023 e Markowska *et al*., 2023). Embora esses resultados indiquem uma relação entre o desequilíbrio redox e a doença, não permitem afirmar que o estresse oxidativo seja, isoladamente, responsável por seu desenvolvimento ou progressão.

Um dos fatores que pode contribuir para esse desequilíbrio é a presença de ferro no ambiente peritoneal, capaz de favorecer reações que aumentam a formação de espécies reativas. Essas moléculas podem ativar vias de sinalização relacionadas à inflamação, à proliferação celular e à formação de novos vasos, incluindo a via do fator nuclear kappa B (NF-κB). Também se propõe que o dano oxidativo ao mesotélio peritoneal altere as condições locais e favoreça a adesão de células ectópicas. Esses mecanismos ajudam a compreender como o estresse oxidativo pode interagir com a inflamação e com a manutenção das lesões (Scutiero *et al*., 2017 e Vallée; Lecarpentier, 2020).

2.2 Antioxidantes

2.2.1 Estresse oxidativo e antioxidantes

O estresse oxidativo é compreendido como uma condição em que o equilíbrio entre os processos oxidantes e os sistemas de defesa redox se encontra alterado em favor dos oxidantes. Essa condição pode modificar vias de sinalização celular e,

quando intensa ou persistente, provocar danos moleculares. Portanto, sua definição não se limita à presença de espécies reativas, mas considera também a capacidade do organismo de regular sua produção e neutralizar seus efeitos (Pizzino *et al*., 2017 e Sies, 2020).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidas naturalmente durante o metabolismo celular. Em concentrações controladas, participam de funções fisiológicas, como a sinalização celular, a resposta imune, a regulação da expressão gênica e a apoptose. Assim, essas moléculas não devem ser compreendidas apenas como agentes prejudiciais: seus efeitos dependem da quantidade produzida, do local em que são formadas e da capacidade dos sistemas celulares de controlar sua atividade. Sies (2020) utiliza os conceitos de eustresse oxidativo para descrever a participação fisiológica das espécies reativas e de distresse oxidativo para caracterizar situações em que o desequilíbrio pode resultar em danos.

Quando a produção de EROs supera a capacidade de regulação dos sistemas antioxidantes, podem ocorrer danos a diferentes estruturas celulares, como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Um exemplo é a peroxidação lipídica, processo que pode gerar substâncias como o malondialdeído (MDA). Por ser um produto associado à degradação de lipídios, o MDA é utilizado como marcador indireto de dano oxidativo. Sua mensuração, entretanto, representa apenas uma dimensão do processo e deve ser interpretada em conjunto com outros parâmetros (Pizzino *et al*., 2017 e Sies, 2020).

Para limitar esses efeitos, o organismo dispõe de sistemas antioxidantes que atuam de maneira integrada. Entre os componentes enzimáticos estão a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutationa peroxidase (GPx). A defesa também envolve componentes não enzimáticos, como a glutationa e a coenzima Q10, além de moléculas obtidas pela alimentação. Em conjunto, esses sistemas contribuem para controlar as espécies reativas e preservar a homeostase redox (Pizzino *et al*., 2017 e Sies, 2020).

Além das defesas produzidas pelo próprio organismo, há compostos antioxidantes exógenos, obtidos principalmente pela alimentação ou por meio de suplementos. Esses compostos podem participar da proteção contra danos oxidativos, mas sua atuação depende de características como composição química,

dose, absorção e biodisponibilidade. Também é necessário considerar que o uso de suplementos não é isento de riscos: o consumo excessivo de determinados compostos pode causar efeitos adversos e, em algumas condições, apresentar atividade pró-oxidante (Pizzino *et al*., 2017 e Sies, 2020).

Entre os parâmetros utilizados para investigar a defesa antioxidante está a capacidade antioxidante total (TAC), que estima a capacidade de uma amostra de neutralizar determinadas espécies oxidantes. O resultado depende do método utilizado e dos componentes detectados. Por isso, a TAC não deve ser interpretada como uma medida completa de todos os mecanismos de defesa do organismo, especialmente daqueles relacionados às enzimas antioxidantes (Sies, 2020).

Considerando o objetivo desta revisão, o enfoque recai sobre os compostos antioxidantes exógenos administrados na forma de suplementos e investigados em mulheres com endometriose.

2.2.2 Suplementação antioxidante na endometriose

A relação entre inflamação, estresse oxidativo e endometriose tem motivado pesquisas sobre o possível uso de compostos com propriedades antioxidantes ou anti-inflamatórias. A hipótese é que essas substâncias possam interferir em processos biológicos associados à doença e, consequentemente, contribuir para o manejo de manifestações como a dor. Entretanto, a existência de mecanismos biologicamente plausíveis não significa que a suplementação produza necessariamente melhora clínica ou modifique a evolução da endometriose. Essa possibilidade precisa ser examinada por meio de estudos clínicos que avaliem diretamente os desfechos relevantes para as pacientes (Abramiuk *et al*., 2024 e Baradwan *et al*., 2024).

A investigação dessas estratégias também se relaciona à busca por alternativas que possam complementar o tratamento convencional. Ainda assim, a suplementação não deve ser considerada substituta das abordagens terapêuticas estabelecidas. Seu uso requer atenção à indicação, à dose, à duração e à possibilidade de efeitos adversos ou interações, especialmente quando há consumo concomitante de diferentes produtos (Abramiuk *et al*., 2024 e Markowska *et al*., 2023).

Dessa maneira, os antioxidantes devem ser compreendidos como uma

possibilidade complementar ainda em investigação, e não como tratamento isolado ou comprovadamente eficaz para a endometriose. A distinção entre a justificativa biológica para o uso desses compostos e a demonstração de benefícios clínicos é essencial para interpretar os resultados das pesquisas disponíveis, que apresentam diferenças quanto às substâncias utilizadas, aos protocolos e aos desfechos avaliados (Baradwan *et al*., 2024 e Pokorska-Niewiada *et al*., 2026).

2.2.3 Antioxidantes estudados na endometriose

Diversos compostos têm sido investigados em mulheres com endometriose, entre eles as vitaminas C e E, a melatonina, a N-acetilcisteína, a curcumina e a vitamina D. Também há estudos com substâncias isoladas, como a silimarina e o alho, e com formulações que reúnem diferentes componentes. Embora essas intervenções sejam frequentemente agrupadas pelo potencial antioxidante, elas não atuam necessariamente pelos mesmos mecanismos. Algumas participam diretamente de reações de neutralização de espécies reativas; outras são estudadas também por possíveis efeitos sobre vias inflamatórias ou sobre os sistemas antioxidantes endógenos. Por isso, seus efeitos devem ser examinados de acordo com a composição e as características de cada intervenção (Abramiuk *et al*., 2024 e Pokorska-Niewiada *et al*., 2026).

As vitaminas C e E são frequentemente estudadas em conjunto devido à atuação complementar que podem exercer na defesa antioxidante. A vitamina C, ou ácido ascórbico, é hidrossolúvel e participa de reações de neutralização de espécies reativas. A vitamina E é lipossolúvel e compreende diferentes tocoferóis e tocotrienóis, que atuam principalmente na proteção das estruturas lipídicas contra a peroxidação. A interação entre esses nutrientes pode contribuir para a regeneração da forma reduzida da vitamina E. Na endometriose, essa combinação foi investigada em razão de sua possível participação na proteção contra o dano oxidativo, embora a justificativa bioquímica não seja suficiente, por si só, para comprovar benefício clínico (Pokorska-Niewiada *et al*., 2026).

A melatonina é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal e é conhecido por sua participação na regulação do ritmo circadiano. Além dessa função, apresenta propriedades antioxidantes e ações descritas sobre vias inflamatórias e mecanismos de defesa celular. Estudos experimentais discutem sua

capacidade de interagir com espécies reativas e influenciar a atividade de enzimas antioxidantes. Na endometriose, a melatonina tem sido investigada em relação à dor e ao sono; contudo, esses desfechos representam dimensões distintas e precisam ser avaliados separadamente (Vallée; Lecarpentier, 2020 e Pokorska-Niewiada *et al*., 2026).

A N-acetilcisteína (NAC) é um composto que fornece cisteína, aminoácido necessário à síntese de glutationa. Como a glutationa integra os sistemas antioxidantes endógenos, a NAC tem sido estudada por sua possível contribuição para a manutenção da defesa redox. Na endometriose, também foi utilizada em associação com outros componentes, o que impede atribuir eventuais resultados clínicos exclusivamente a essa substância (Pokorska-Niewiada *et al*., 2026).

A curcumina é um composto fenólico extraído do rizoma de Curcuma longa e tem sido investigada por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de possíveis efeitos sobre processos como angiogênese e proliferação celular. Entre os mecanismos propostos estão a regulação de vias relacionadas ao equilíbrio redox e à resposta inflamatória. Entretanto, sua baixa biodisponibilidade oral constitui uma limitação para o uso, o que tem motivado a investigação de formulações distintas (Vallée; Lecarpentier, 2020 e Markowska *et al*., 2023). O resveratrol, por sua vez, é um polifenol descrito em estudos experimentais por possíveis efeitos sobre apoptose, invasão celular e angiogênese. Como esses resultados são provenientes de modelos experimentais, não devem ser interpretados como comprovação de eficácia clínica em mulheres com endometriose (Markowska *et al*., 2023).

2.3 Sintomas da endometriose

A endometriose pode apresentar manifestações clínicas variadas, tanto em relação ao tipo quanto à intensidade dos sintomas. Entre as queixas frequentemente associadas à doença estão a dismenorreia, a dispareunia, a disquesia, a disúria e a dor pélvica crônica. A infertilidade também pode estar presente, embora algumas mulheres não apresentem sintomas e recebam o diagnóstico durante a investigação de dificuldades para engravidar ou em avaliações realizadas por outros motivos (Parasar; Ozcan; Terry, 2017 e Della Corte *et al*., 2020).

A frequência da endometriose é maior em alguns grupos clínicos, especialmente entre mulheres investigadas por dor pélvica crônica ou infertilidade.

As estimativas variam conforme a população avaliada, os critérios diagnósticos e os métodos utilizados para identificar os casos. Assim, percentuais observados em grupos sintomáticos devem ser interpretados dentro dessas populações específicas, sem serem apresentados como estimativas universais de incidência. Além disso, a extensão anatômica das lesões não corresponde necessariamente à intensidade dos sintomas, o que reforça a complexidade da apresentação clínica da doença (Parasar; Ozcan; Terry, 2017 e Scutiero *et al*., 2017).

O reconhecimento da doença pode ser dificultado porque seus sintomas não são exclusivos da endometriose e podem se sobrepor aos de outras condições ginecológicas, gastrointestinais e urológicas. A dor pélvica, por exemplo, também pode ocorrer em casos de adenomiose, aderências pélvicas e distúrbios intestinais ou urinários, tornando necessária a avaliação diferencial (Parasar; Ozcan, Terry, 2017 e Sobstyl *et al*., 2023). Esse quadro contribui para o atraso no diagnóstico descrito na literatura. A demora na identificação da doença pode prolongar o sofrimento e postergar o acesso ao manejo adequado, com possíveis repercussões sobre a qualidade de vida. Os intervalos estimados até o diagnóstico variam entre estudos e populações, devendo ser interpretados conforme o contexto de cada investigação (Parasar; Ozcan, Terry, 2017 e Sobstyl *et al*., 2023).

2.4 Dor e qualidade de vida na endometriose

A qualidade de vida é um conceito multidimensional que considera a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, no contexto cultural e de valores em que está inserido e em relação a seus objetivos, expectativas e preocupações. O WHOQOL-bref, versão abreviada do WHOQOL-100, avalia quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. No domínio físico são considerados aspectos como dor, desconforto, energia, sono e repouso (Fleck *et al*., 2000).

Na endometriose, a dor está relacionada a diferentes processos, entre eles a inflamação local e alterações nos mecanismos de sinalização e processamento dos estímulos dolorosos. Mediadores inflamatórios e vias intracelulares, como a via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), têm sido associados à nocicepção e à hipersensibilidade. Em algumas mulheres, a persistência da dor pode envolver sensibilização periférica e central, o que ajuda a explicar por que a intensidade e a duração dos sintomas nem sempre acompanham a extensão

anatômica das lesões (Riccio *et al*., 2018 e Della Corte *et al*., 2020). O estresse oxidativo também é investigado como processo associado ao ambiente inflamatório, embora sua contribuição específica para a experiência dolorosa ainda não esteja estabelecida como relação causal (Markowska *et al*., 2023).

As repercussões da dor não se restringem ao desconforto físico. A persistência dos sintomas pode interferir no sono, nas atividades cotidianas, na vida sexual, nas relações interpessoais e na participação em atividades profissionais e sociais. Fadiga e sofrimento emocional também podem dificultar a realização de tarefas habituais e comprometer o bem-estar. A intensidade desses impactos varia entre as mulheres e envolve dimensões físicas, psicológicas e sociais, o que evidencia a necessidade de considerar a qualidade de vida na avaliação da doença (Della Corte *et al*., 2020).

A qualidade de vida pode ser mensurada por instrumentos gerais ou específicos. Entre os instrumentos gerais utilizados estão o Short Form-36 (SF-36), o Short Form-12 (SF-12) e o WHOQOL-bref, que avaliam diferentes dimensões da saúde e do bem-estar. Para mulheres com endometriose, há instrumentos específicos, como o Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) e sua versão abreviada, o EHP-5. Esses questionários permitem avaliar repercussões da doença a partir da perspectiva das próprias pacientes. Como os instrumentos diferem quanto aos domínios e à abrangência, essa característica deve ser considerada na comparação dos resultados dos estudos (Della Corte *et al*., 2020).

Diante dessas repercussões, a avaliação conjunta da dor e da qualidade de vida permite compreender diferentes dimensões do impacto da endometriose. Enquanto a mensuração da dor informa sobre a intensidade de uma manifestação clínica específica, os instrumentos de qualidade de vida ampliam a análise para os efeitos da doença no cotidiano. Por essa razão, a melhora em um desses desfechos não deve ser automaticamente interpretada como melhora no outro.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com a finalidade de reunir e analisar evidências provenientes de estudos clínicos sobre os

efeitos da suplementação com compostos de ação antioxidante na dor e/ou na qualidade de vida de mulheres com endometriose. A revisão integrativa permite sintetizar conhecimentos produzidos por diferentes investigações, considerando seus resultados e particularidades metodológicas (Souza, Silva e Carvalho, 2010).

O desenvolvimento da pesquisa compreendeu a formulação da questão norteadora, a definição dos critérios de elegibilidade, a busca nas fontes de informação, a seleção dos estudos, a extração dos dados e a síntese narrativa dos achados. O fluxo de identificação, triagem, recuperação e inclusão dos artigos foi apresentado em diagrama adaptado das recomendações do PRISMA 2020 (Page *et al*., 2021), utilizado como referência para a transparência do relato, sem caracterizar esta investigação como revisão sistemática.

3.2 Questão norteadora

A investigação foi orientada pela seguinte questão: o que os ensaios clínicos publicados demonstram sobre os efeitos da suplementação com antioxidantes na dor e/ou na qualidade de vida de mulheres com endometriose? A expressão “e/ou” foi adotada por serem elegíveis estudos que analisassem pelo menos um dos dois desfechos.

3.3 Fontes de informação, período e estratégia de busca

A busca bibliográfica foi conduzida entre setembro e outubro de 2026, nas bases PubMed, Cochrane Library e Scientific Electronic Library Online (SciELO). A estratégia registrada pelas pesquisadoras combinou o descritor da condição clínica com termos gerais e nomes de compostos potencialmente antioxidantes, mediante os operadores booleanos AND e OR:

endometriosis AND (antioxidant* OR melatonin OR curcumin OR resveratrol OR silymarin OR garlic OR "vitamin C" OR "vitamin D" OR "vitamin E")

A estratégia textual acima foi a registrada para as três fontes consultadas. Não houve restrição de idioma. A delimitação temporal correspondeu às publicações de 2016 a 2026, e o processo de refinamento incluiu a identificação de registros classificados como ensaios clínicos. Conforme os dados documentados no fluxograma da seleção, 254 registros foram removidos pelo período de publicação e

566 pela filtragem do tipo de estudo, identificada no diagrama como filtro do PubMed. O registro disponível não discrimina a execução de cada filtro em todas as bases, motivo pelo qual não se afirma sua aplicação idêntica nas três plataformas.

A expressão de busca não contemplou nominalmente todas as substâncias posteriormente identificadas entre as intervenções elegíveis, como N-acetilcisteína, ácido alfa-lipoico e bromelina. Essa característica pode ter restringido a sensibilidade da recuperação bibliográfica e foi considerada na apreciação das limitações do estudo.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos científicos com texto integral acessível, publicados entre 2016 e 2026, que apresentassem ensaios clínicos randomizados ou não randomizados realizados com mulheres diagnosticadas com endometriose. As pesquisas deveriam avaliar uma intervenção suplementar caracterizada pelos próprios autores como antioxidante ou associada à atividade antioxidante, com mensuração da dor e/ou da qualidade de vida como desfecho primário ou secundário.

Foram aceitas intervenções com um único composto ou com formulações de múltiplos ingredientes, inclusive quando administradas como complemento a tratamentos convencionais. Também foi admitida uma investigação prospectiva, aberta e de braço único, sem grupo comparador, devido à administração prospectiva da formulação estudada. Seus resultados foram interpretados separadamente dos ensaios controlados, em razão da impossibilidade de isolar o efeito da suplementação. O artigo de Lete *et al*. (2018), embora designado como ensaio clínico não comparativo em seu resumo, também utiliza a expressão “observacional” na discussão; essa ambiguidade de classificação foi explicitada na análise.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos exclusivamente observacionais sem intervenção prospectiva descrita, revisões narrativas e sistemáticas, metanálises, estudos em animais ou in vitro, resumos de eventos científicos e registros de ensaios sem artigo completo publicado. Também foram excluídas pesquisas sem avaliação de dor ou

qualidade de vida, aquelas em que a intervenção não era caracterizada pelos autores como antioxidante e publicações cujo texto integral não pôde ser recuperado.

A caracterização antioxidante foi verificada no resumo, na introdução ou na discussão dos artigos originais, sem pressupor que todos os compostos atuassem exclusiva ou predominantemente por esse mecanismo. A inclusão da vitamina D, por exemplo, decorreu de sua descrição como substância com possíveis ações antioxidantes nos estudos e na literatura pertinente (Vázquez-Lorente *et al*., 2024). Esse critério permitiu abranger intervenções heterogêneas, mas não equivale à demonstração experimental de efeito antioxidante em cada ensaio.

3.6 Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada pelas duas pesquisadoras, com resolução das divergências mediante discussão e consenso. Após a identificação dos registros, foram aplicados os limites documentados para o período e o tipo de estudo, removidas as duplicatas e examinados títulos e resumos. Os artigos potencialmente elegíveis foram posteriormente avaliados na íntegra quanto à população, ao delineamento, à intervenção e aos desfechos.

As buscas localizaram 937 registros, sendo 807 no PubMed, 130 na Cochrane Library e nenhum na SciELO. Após a remoção de 254 registros pelo período de publicação e 566 pelo filtro de tipo de estudo, permaneceram 117. A exclusão de 29 duplicatas resultou em 88 registros para triagem. Destes, 72 foram excluídos pela leitura de títulos e resumos: 44 eram registros de ensaios sem artigo publicado e 28 correspondiam a publicações fora do tema, estudos pré-clínicos, biomarcadores, revisões ou resumos de congressos.

Foram identificados 16 artigos para busca do texto integral, aos quais se acrescentou um estudo localizado por busca direta complementar, totalizando 17. Não foi possível recuperar o texto completo de três publicações; dos 14 artigos avaliados quanto à elegibilidade, três foram excluídos porque a intervenção não era caracterizada pelos autores como antioxidante. Ao final, 11 estudos integraram a revisão, conforme a Figura 1. A documentação disponível não informa o percurso detalhado da busca direta complementar, o que limita sua reprodutibilidade.

Na triagem inicial, os critérios de elegibilidade passaram por refinamento,

registrado na versão original da metodologia. A aplicação desses critérios aos estudos avaliados foi descrita pelas pesquisadoras; entretanto, não há documentação suficiente para distinguir integralmente ajustes operacionais de eventuais mudanças realizadas após conhecimento dos artigos, aspecto reconhecido como uma limitação de transparência do processo de seleção.

3.7 Extração e organização dos dados

Os dados foram obtidos pela leitura integral dos 11 artigos selecionados e organizados em matriz de extração padronizada (Quadro 1). Foram registrados autor e ano de publicação, delineamento, número de participantes incluídas e analisadas, composição e dose da suplementação, duração, grupo comparador e tratamentos concomitantes, caracterização antioxidante indicada pelos autores, instrumentos de mensuração e resultados relacionados à dor e à qualidade de vida.

Na apresentação dos achados, procurou-se distinguir alterações observadas dentro de um mesmo grupo das diferenças entre intervenção e controle. Quando disponíveis, foram considerados valores de p, intervalos de confiança e estimativas ajustadas, além da relevância clínica definida pelos autores. Inconsistências ou divergências de nomenclatura presentes nos artigos originais foram registradas, sem substituição por inferências não demonstradas nas publicações.

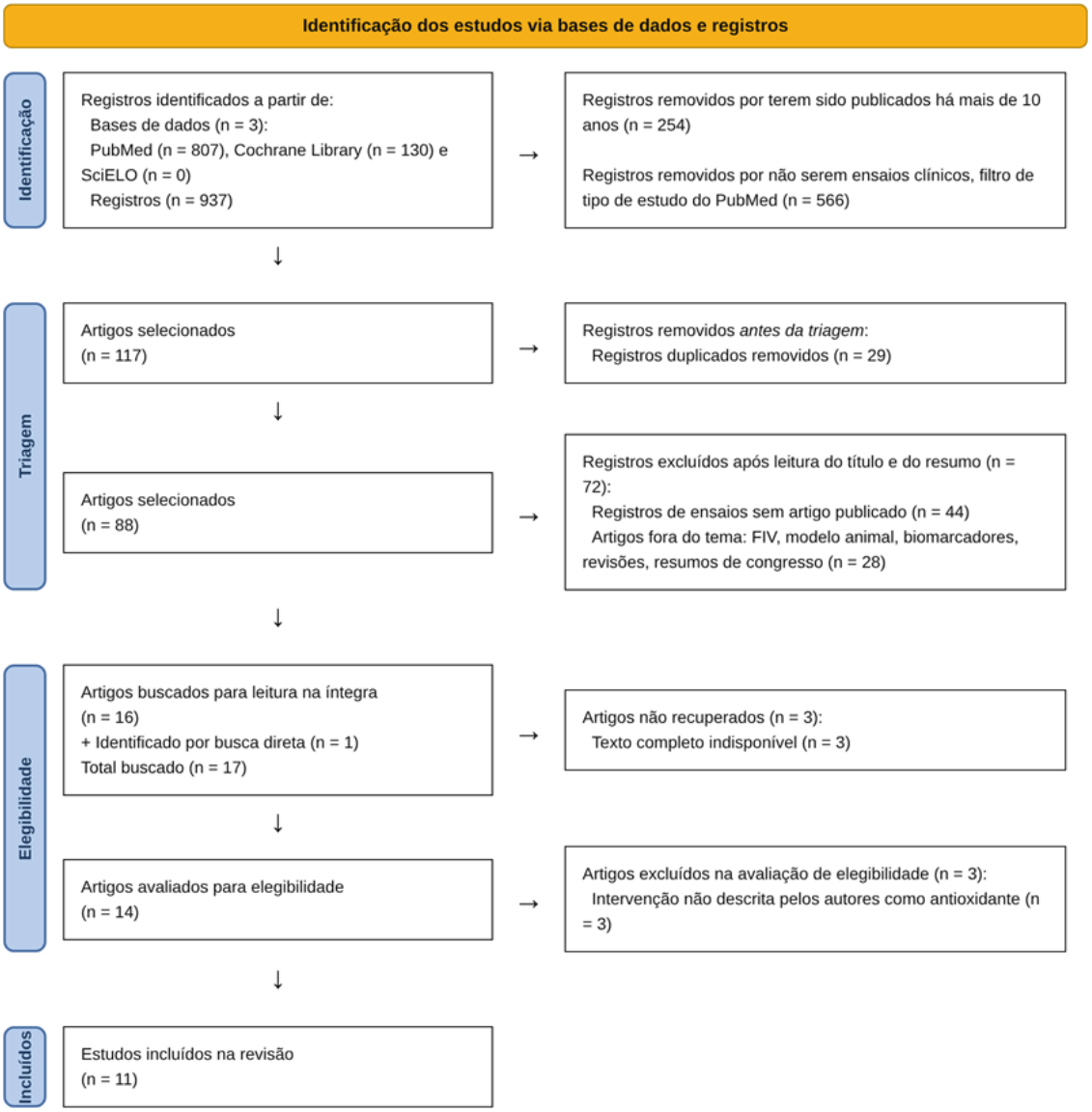
3.8 Síntese e análise dos resultados

A análise foi realizada por síntese narrativa, com agrupamento dos achados segundo os tipos de intervenção e os desfechos investigados. Foram consideradas a direção e a magnitude dos resultados, a significância estatística, os limiares de importância clínica informados pelos estudos e as diferenças quanto às doses, às formulações, ao tempo de acompanhamento, aos instrumentos utilizados e ao emprego de tratamentos concomitantes. A avaliação da qualidade de vida foi mantida distinta da avaliação da qualidade do sono e de outros indicadores de bem-estar.

Não foi realizada metanálise, considerando a heterogeneidade clínica e metodológica das intervenções e das medidas de resultado, bem como a existência de um estudo sem grupo comparador. Não foi aplicada ferramenta formal de

avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Em consequência, a interpretação dos achados teve caráter descritivo e crítico, sem atribuição de grau formal de certeza às evidências ou definição de hierarquia de eficácia entre os suplementos.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos



Fonte: elaboração própria (2026).

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos estudos

Os 11 estudos incluídos nesta revisão foram publicados entre 2018 e 2026 e estão sintetizados no Quadro 1. A soma das amostras inicialmente incluídas ou randomizadas correspondeu a 1.155 mulheres com endometriose. Esse quantitativo representa a soma dos participantes recrutados nos estudos originais, não uma amostra conjunta submetida à mesma intervenção; os números efetivamente analisados variaram em razão das perdas de acompanhamento.

Dez pesquisas (90,9%) apresentaram delineamento clínico randomizado e grupo controle com placebo. O estudo de Lete *et al*. (2018) foi uma investigação prospectiva, aberta, multicêntrica e de braço único, sem grupo comparador. Seis ensaios foram descritos como triplo-cegos (Amini *et al*., 2021, Amirsalari *et al*., 2021, Gudarzi *et al*., 2023, Amirian *et al*., 2025, Esmaeilzadeh *et al*., 2025 e Esmaeilzadeh *et al*., 2026) e quatro como duplo-cegos (Mehdizadehkashi *et al*., 2021, Mirzaei *et al.,* 2022, Söderman *et al*., 2023 e Akhtari *et al*., 2024).

Quanto à distribuição geográfica, nove estudos (81,8%) foram realizados no Irã. Os demais ocorreram na Espanha, por Lete *et al*. (2018), e na Suécia, por Söderman *et al*. (2023). As amostras iniciais variaram de 40 a 398 mulheres, com mediana de 80; nove estudos incluíram até 100 participantes, enquanto Amirsalari *et al*. (2021) randomizaram 131 e Lete *et al*. (2018) incluíram 398 mulheres.

A duração das intervenções variou de oito semanas a seis meses. Cinco pesquisas empregaram protocolos de até dois meses, incluindo oito semanas ou dois ciclos menstruais; outras cinco utilizaram aproximadamente três meses ou 12 semanas. O seguimento mais longo foi o de Lete *et al*. (2018), com seis meses.

4.2 Antioxidantes e intervenções avaliadas

Foram identificadas oito modalidades de suplementação. A melatonina foi investigada em três estudos, com doses de 5 mg/dia (Esmaeilzadeh *et al*., 2025), 10 mg/dia (Esmaeilzadeh *et al*., 2026) e 20 mg/dia (Söderman *et al*., 2023). A curcumina foi avaliada em dois estudos, na forma convencional, na dose de 1.000 mg/dia (Gudarzi *et al*., 2023), e em nanomicelas, conforme a descrição de 40 mg e duas cápsulas ao dia no protocolo de Amirian *et al*. (2025).

As outras intervenções foram investigadas uma vez cada: vitaminas C e E em associação (Amini *et al*., 2021), alho em pó (Amirsalari *et al*., 2021), vitamina D (Mehdizadehkashi *et al*., 2021), silimarina (Mirzaei *et al*., 2022), formulação

polifitoterápica com selênio (Akhtari *et al*., 2024) e combinação de N-acetilcisteína, ácido alfa-lipoico, bromelina e zinco (Lete *et al*., 2018). Oito estudos avaliaram intervenções constituídas por um composto ou extrato principal, enquanto três investigaram formulações com múltiplos componentes.

Foram identificados protocolos em que a suplementação foi utilizada em associação com terapias habituais. Mirzaei *et al*. (2022) mantiveram o dienogeste em ambos os grupos; Amirsalari *et al*. (2021) preservaram o tratamento de rotina; e Söderman *et al*. (2023) permitiram a continuidade da analgesia habitual. Em outros estudos também foi autorizado o uso de analgésicos de resgate, o que deve ser considerado na interpretação dos desfechos dolorosos.

Embora todas as intervenções tenham sido caracterizadas pelos respectivos autores como antioxidantes ou associadas a propriedades antioxidantes, somente Amini *et al*. (2021) e Mehdizadehkashi *et al*. (2021) mensuraram diretamente marcadores de estresse oxidativo. Nos demais ensaios, a caracterização antioxidante decorreu da fundamentação apresentada nos artigos, sem demonstração direta desse mecanismo nas participantes.

4.3 Efeitos da suplementação antioxidante sobre a dor

A dor foi analisada nos 11 estudos, mas sua mensuração não foi uniforme. Nove pesquisas utilizaram a escala visual analógica (EVA), isoladamente ou em associação com outros instrumentos. Söderman *et al*. (2023) empregaram uma escala numérica de dor; no artigo de Mehdizadehkashi *et al*. (2021), o instrumento utilizado para os sintomas dolorosos não foi claramente especificado. Gudarzi *et al*. (2023) combinaram EVA e ENDOPAIN-4D, enquanto Esmaeilzadeh *et al*. (2026) utilizaram EVA e escala de Biberoglu e Behrman. Foram avaliadas manifestações como dismenorreia, dispareunia, disquezia e dor pélvica crônica, além de escores compostos de dor, com diferenças na definição e no agrupamento dos sintomas.

As pesquisas também atribuíram diferentes posições à dor entre seus objetivos. Esse desfecho foi principal ou primário em vários estudos, incluindo Lete *et al*. (2018), Mirzaei *et al*. (2022), Söderman *et al*. (2023), Akhtari *et al*. (2024), Amirian *et al*. (2025) e Esmaeilzadeh *et al*. (2026). Em Amini *et al*. (2021), Mehdizadehkashi *et al*. (2021) e Esmaeilzadeh *et al*. (2025), figurou entre os

desfechos secundários. Nos demais, constituiu objetivo central da pesquisa, embora a classificação formal não tenha sido adotada de maneira uniforme.

Entre os ensaios controlados por placebo, a maior parte relatou diferenças estatisticamente significativas favoráveis à intervenção em pelo menos um desfecho doloroso. Entretanto, os resultados variaram conforme o sintoma, a formulação e a análise realizada. Gudarzi *et al*. (2023) não identificaram diferença significativa entre curcumina convencional e placebo quanto à dor habitual, à pior dor ou à intensidade avaliada por EVA. De modo semelhante, Söderman *et al*. (2023) não observaram superioridade da melatonina de 20 mg/dia sobre o placebo no desfecho principal ($p = 0,446$).

Nos estudos com resultados favoráveis, também foram identificadas ressalvas. Amini *et al*. (2021) relataram reduções significativas de dismenorreia, dispareunia e dor pélvica crônica em comparação com o placebo, embora certas estimativas apresentadas nas tabelas do artigo sejam inconsistentes. Amirsalari *et al*. (2021) encontraram melhora significativa nas análises não ajustadas da dor após a suplementação com alho, contudo, as análises informadas com ajuste por escolaridade e estágio da doença apresentaram $p = 0,226$ e $p = 0,161$, respectivamente, não atingindo o limiar convencional de significância estatística.

No ensaio de Mehdizadehkashi *et al*., (2021), a diferença entre os grupos foi significativa para um desfecho identificado como dismenorreia na tabela de resultados ($\beta = -1,12$; IC95%: $-2,10$ a $-0,09$; $p = 0,03$), mas referido como dor pélvica no resumo e na discussão. As comparações relativas à dispareunia e à disquezia não foram significativas. Essa divergência de nomenclatura foi mantida na extração para evitar atribuir ao estudo uma precisão que não consta na publicação.

Entre os três estudos sobre melatonina, Esmaeilzadeh *et al*. (2025) observaram menor intensidade de dor pélvica com 5 mg/dia em relação ao placebo (diferença ajustada de $-1,56$ ponto; $p < 0,001$), enquanto Esmaeilzadeh *et al*. (2026) encontraram redução da dismenorreia com 10 mg/dia (diferença ajustada pós-intervenção de $-1,15$ ponto; $p < 0,001$). Em ambos, a magnitude da melhora ficou abaixo do limiar de importância clínica pré definido pelos autores, apesar da significância estatística. No estudo de 2026, as categorias de dor pélvica e dispareunia avaliadas pela escala de Biberoglu e Behrman não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Em relação à curcumina, Amirian *et al*. (2025) observaram reduções significativamente maiores dos escores de dismenorreia, dispareunia, disquezia e dor pélvica crônica com a formulação nanomicelar em comparação com placebo, diferentemente do estudo de Gudarzi *et al*. (2023), que não verificou benefício significativo da formulação convencional. Mirzaei *et al*. (2022), com silimarina associada a dienogeste, e Akhtari *et al*. (2024), com a formulação Proscur, também relataram diferenças favoráveis à intervenção em manifestações dolorosas.

No estudo sem comparador de Lete *et al*. (2018), a EVA média diminuiu de 6,68 para 3,52 ao longo dos seis meses, acompanhada de menor utilização de anti-inflamatórios não esteroidais. Por não haver grupo controle, esse resultado descreve uma mudança temporal, sem demonstrar que a suplementação tenha sido sua causa exclusiva. Em conjunto, os achados revelam resultados heterogêneos e não permitem estabelecer hierarquia de eficácia entre os diferentes antioxidantes.

4.4 Efeitos da suplementação antioxidante sobre a qualidade de vida

A qualidade de vida foi mensurada em quatro estudos: Mirzaei *et al*. (2022), Gudarzi *et al*. (2023), Söderman *et al*. (2023) e Akhtari *et al*. (2024). Os demais não avaliaram esse desfecho diretamente. Embora Esmaeilzadeh *et al*. (2025) tenham investigado a qualidade do sono pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), essa medida não equivale à avaliação da qualidade de vida geral ou relacionada à endometriose.

Gudarzi *et al*. (2023) e Söderman *et al*. (2023) empregaram o Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30), enquanto Akhtari *et al*. (2024) utilizaram sua versão abreviada (EHP-5). Mirzaei *et al*. (2022) adotaram o Short Form-12 (SF-12), instrumento genérico de qualidade de vida relacionada à saúde. Nos instrumentos EHP-30 e EHP-5, valores mais elevados indicam maior comprometimento associado à doença, razão pela qual a diminuição dos escores é interpretada como melhora.

Três dos quatro estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na qualidade de vida. Gudarzi *et al*. (2023) não identificaram diferença no escore total do EHP-30 ($p = 0,556$), Söderman *et al*. (2023) não observaram diferenças significativas nos cinco domínios do EHP-30 e Mirzaei *et al*. (2022) não encontraram melhora significativa pelo SF-12. Apenas Akhtari et al. (2024) relataram resultado favorável à formulação Proscur: o escore

total informado do EHP-5 passou de 99,39 para 52,25 no grupo intervenção, enquanto no placebo passou de 97,50 para 93,93, com diferença entre grupos após o tratamento ($p < 0,001$).

4.5 Análise integrada dos desfechos de dor e qualidade de vida

Nos quatro estudos que avaliaram simultaneamente dor e qualidade de vida, os resultados não apresentaram padrão inteiramente uniforme. Akhtari *et al*. (2024) identificaram diferenças significativas favoráveis à intervenção em ambos os desfechos. Gudarzi *et al*. (2023) e Söderman *et al*. (2023) não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nem na dor nem na qualidade de vida. Em Mirzaei *et al*. (2022), a redução da dor pélvica não foi acompanhada de melhora significativa no SF-12.

Portanto, as alterações observadas na intensidade da dor não corresponderam necessariamente a modificações detectáveis na qualidade de vida. A comparação desses resultados deve considerar que os estudos empregaram instrumentos diferentes, populações e tratamentos concomitantes distintos e períodos de intervenção relativamente curtos. Essa heterogeneidade impede a comparação direta da magnitude dos efeitos entre os protocolos analisados.

Quadro 1 – Características metodológicas e principais resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor/ano	Delineamento e amostra	Intervenção / comparação	Caracterização antioxidante	Desfechos e instrumentos	Resultados relacionados à dor	Qualidade de vida
Lete *et al.* (2018)	Estudo prospectivo multicêntrico, aberto, de braço único, sem comparador; 398 incluídas e 346 avaliadas aos 6 meses.	N-acetilcisteína 600 mg, ácido alfa-lipoico 200 mg, bromelina 25 mg e zinco 10 mg; 2 comprimidos/dia por 6 meses; sem grupo controle.	A formulação foi denominada antioxidante pelos autores; não foram mensurados marcadores de estresse oxidativo.	Dor pélvica associada à endometriose (EVA); uso de AINEs de resgate.	EVA média de 6,68 no início para 3,52 aos 6 meses; menor uso de AINEs. Redução intragrupo, sem possibilidade de inferir efeito causal isolado.	Não avaliada.
Amini *et al.* (2021)	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo; 60 mulheres (30/grupo).	Vitamina C 1.000 mg/dia + vitamina E 800 UI/dia *versus* placebo, por 8 semanas.	Propriedades antioxidantes declaradas; MDA, ROS e TAC mensurados.	Primários: MDA, ROS e TAC. Secundários: dor pélvica crônica, dismenorreia e dispareunia (EVA).	Redução das três manifestações dolorosas, com diferenças nas alterações entre grupos ($p = 0,002$; $p = 0,006$; $p < 0,001$, respectivamente). MDA e ROS diminuíram; TAC não mudou significativamente. Há inconsistências numéricas nas tabelas do artigo.	Não avaliada.
Amirsalari *et al.* (2021)	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo; 131 randomizadas e 120 analisadas.	Alho em pó 400 mg/dia (1.100 µg de alicina) *versus* placebo, ambos associados ao cuidado habitual; 12 semanas.	Ação antioxidante mencionada no resumo, na introdução e na discussão; sem mensuração de marcadores oxidativos.	Dor pélvica e lombar, dismenorreia, dispareunia e dor global (EVA).	Dor global: 6,51 → 1,83 no grupo alho e 6,41 → 6,65 no placebo; comparação não ajustada favorável. Análises relatadas após controle por estágio da doença e escolaridade apresentam $p = 0,161$ e $p = 0,226$, respectivamente.	Não avaliada.
Mehdizadehkashi *et al.* (2021)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 60 randomizadas e 50 analisadas.	Vitamina D 50.000 UI a cada 2 semanas *versus* placebo, por 12 semanas.	Ação antioxidante abordada pelos autores; TAC, MDA e glutationa mensurados.	Primário: MDA. Secundários: sintomas dolorosos (instrumento não especificado), incluindo dismenorreia, dispareunia e disquezia.	Diferença significativa para o desfecho denominado dismenorreia na tabela ($\beta = -1,12$; IC95% −2,10 a −0,09; $p = 0,03$), descrito como dor pélvica no resumo. Sem diferenças significativas para dispareunia e disquezia; TAC aumentou.	Não avaliada.

Mirzaei *et al.* (2022)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 80 randomizadas e 70 analisadas.	Silimarina 280 mg/dia *versus* placebo, ambos associados a dienogeste 2 mg/dia; 12 semanas.	Ação antioxidante discutida pelos autores; não foram mensurados marcadores específicos de estresse oxidativo.	Dor pélvica (EVA); qualidade de vida (SF-12).	EVA: 7,29 → 4,88 na intervenção e 6,73 → 6,61 no controle; diferença entre grupos no pós-tratamento (p = 0,01).	SF-12: ausência de diferença estatisticamente significativa entre grupos.
Gudarzi *et al.* (2023)	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo; 68 mulheres (34/grupo).	Curcumina 500 mg, 2 vezes/dia (1.000 mg/dia), *versus* placebo; 8 semanas.	Propriedade antioxidante indicada na introdução; marcadores oxidativos não avaliados.	Dor habitual e pior dor (ENDOPAIN-4D), intensidade da dor (EVA) e qualidade de vida (EHP-30).	Sem diferença estatisticamente significativa entre grupos: dor habitual (p = 0,496), pior dor (p = 0,320) e EVA (p = 0,845).	EHP-30: sem diferença entre grupos no escore total (p = 0,556).
Söderman *et al.* (2023)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 40 randomizadas e 34 concluíram.	Melatonina 20 mg/dia *versus* placebo, com manutenção de analgesia habitual quando necessária; dois ciclos/meses.	Propriedade antioxidante discutida pelos autores; sem marcadores oxidativos mensurados.	Primário: dor associada à endometriose (escala numérica de 0–10). Secundários: qualidade de vida (EHP-30) e outros sintomas.	Médias ajustadas da dor: 2,9 na melatonina e 3,3 no placebo; diferença não significativa (p = 0,446).	EHP-30: ausência de diferenças significativas nos cinco domínios.
Akhtari *et al.* (2024)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 90 randomizadas e 85 analisadas.	Proscur (extratos vegetais e selênio), 1 cápsula 2 vezes/dia *versus* placebo, por 12 semanas.	Propriedades antioxidantes descritas para os componentes; sem marcadores oxidativos mensurados.	Dismenorreia, dispareunia e dor pélvica (EVA); uso de analgésicos; qualidade de vida (EHP-5).	Dismenorreia: 7,09 → 1,50 com Proscur; 6,56 → 6,24 com placebo; diferença entre grupos (p < 0,001). Também melhoraram outras dores e o uso de analgésicos.	EHP-5 total: 99,39 → 52,25 no Proscur; 97,50 → 93,93 no placebo; diferença pós-intervenção (p < 0,001).
Amirian *et al.* (2025)	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo; 50 mulheres (25/grupo).	Curcumina em nanomicelas, descrita como 40 mg e 2 cápsulas/dia, *versus* placebo; 3 meses.	Propriedade antioxidante mencionada na introdução; sem marcadores oxidativos mensurados.	Primário: dismenorreia (EVA). Secundários: dispareunia, disquezia e dor pélvica crônica (EVA).	Reduções inicial–final, curcumina versus placebo: dismenorreia 4,56 vs. 1,66 (p < 0,001); dispareunia 4,69 vs. 2,36 (p < 0,02); disquezia 4,76 vs. 1,75 (p < 0,02); dor pélvica 4,28 vs. 1,00 (p < 0,001).	Não avaliada.
Esmaeilzadeh *et al.* (2025)	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo; 80 randomizadas; 3 perdas de seguimento relatadas.	Melatonina 5 mg/dia, de liberação prolongada, *versus* placebo; 2 meses.	Propriedades antioxidantes referidas na introdução; sem biomarcadores oxidativos avaliados.	Primário: qualidade do sono (PSQI). Secundário: dor pélvica crônica (EVA).	EVA: 6,83 → 4,60 com melatonina e 6,25 → 5,58 com placebo; diferença ajustada −1,56 (IC95% −2,41 a −0,71; p < 0,001), inferior ao limiar clínico de 1,8 ponto predefinido.	Não avaliada; PSQI mensura qualidade do sono.
Esmaeilzadeh *et al.* (2026)	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, controlado por placebo; 98 randomizadas e 95 analisadas.	Melatonina 10 mg/dia *versus* placebo; 8 semanas.	Propriedades antioxidantes abordadas pelos autores; sem biomarcadores oxidativos avaliados.	Primários: dismenorreia (EVA) e dor pélvica crônica (Biberoglu–Behrman). Secundários: tamanho do endometrioma e analgésicos.	EVA dismenorreia: 6,65 → 4,46 na melatonina e 6,18 → 5,60 no placebo; diferença ajustada pós-tratamento −1,15 (IC95% −1,74 a −0,55; p < 0,001). Mudança entre grupos −1,54, abaixo do limiar clínico de 1,8; outras categorias de dor não diferiram significativamente. Menor uso de analgésicos.	Não avaliada.

5 DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa reuniu onze estudos que investigaram intervenções descritas como antioxidantes em mulheres com endometriose, com ênfase na dor e na qualidade de vida. Embora a maior parte dos ensaios controlados tenha apresentado resultados favoráveis para ao menos uma manifestação dolorosa, a resposta não foi uniforme entre substâncias, formulações e instrumentos

de avaliação. Para a qualidade de vida, a evidência foi mais restrita, pois apenas quatro estudos mensuraram esse desfecho e somente um identificou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo. A interpretação desses achados exige considerar, além da significância estatística, a magnitude clínica dos efeitos, a natureza das intervenções e a qualidade metodológica dos estudos.

5.1 Efeitos sobre a dor e divergências entre os estudos

A coexistência de resultados favoráveis e não significativos indica que não é apropriado tratar a suplementação antioxidante como uma intervenção homogênea. Nos ensaios incluídos, foram investigadas substâncias com mecanismos farmacológicos distintos e diferentes manifestações dolorosas, como dismenorreia, dispareunia, disquezia e dor pélvica crônica, além de variações nos critérios diagnósticos, nas características das participantes e na utilização de tratamentos concomitantes. Em consequência, o fato de um estudo demonstrar benefício para determinado sintoma não permite generalizar o efeito para outras manifestações da endometriose (Gudarzi *et al.*, 2023, Mehdizadehkashi *et al.*, 2021 e Esmaeilzadeh *et al.*, 2026).

A curcumina ilustra particularmente essa heterogeneidade. Gudarzi *et al.* (2023), utilizando 1.000 mg/dia da formulação convencional por oito semanas, não verificaram superioridade em relação ao placebo para dor habitual, pior dor ou intensidade avaliada pela escala visual analógica; em contrapartida, Amirian *et al.* (2025) observaram maiores reduções de dismenorreia, dispareunia, disquezia e dor pélvica crônica após três meses de suplementação com curcumina nanomicelar. A baixa solubilidade e a limitada biodisponibilidade oral da curcumina convencional, discutidas pelos próprios autores, constituem uma explicação biologicamente plausível para essa diferença. Entretanto, os ensaios não compararam diretamente as formulações, não avaliaram a exposição sistêmica à curcumina e diferiram também quanto à duração e às características das amostras, de modo que a hipótese de superioridade da apresentação nanomicelar permanece sem confirmação direta.

Resultados igualmente divergentes foram observados com a melatonina. Söderman *et al.* (2023) não identificaram redução significativa da dor associada à endometriose com 20 mg/dia, enquanto Esmaeilzadeh *et al.* (2025) encontraram

diminuição da dor pélvica com 5 mg/dia e Esmaeilzadeh *et al.* (2026) relataram melhora da dismenorreia com 10 mg/dia. Essa sequência não caracteriza uma relação dose-resposta inversa, uma vez que os estudos avaliaram populações e desfechos distintos, utilizaram diferentes formulações e apresentaram amostras de dimensões desiguais. No ensaio de Söderman *et al.* (2023), por exemplo, os autores discutem que a população estudada apresentava escores de dor globalmente mais baixos, o que pode ter limitado a capacidade de detectar melhora, já que a redução da dor poderia ser mais perceptível em níveis mais altos da escala. Portanto, não é possível concluir que doses menores sejam mais eficazes do que doses maiores.

A intensidade inicial da dor constitui outro elemento relevante. Em Gudarzi *et al.* (2023), os valores médios basais da escala visual analógica foram próximos de quatro pontos, ao passo que parte dos estudos com resultados favoráveis incluiu mulheres com escores iniciais mais elevados. Essa diferença pode influenciar a margem de melhora observável e a sensibilidade das medidas, mas não foi investigada de modo padronizado entre os ensaios. Além disso, em Söderman *et al.* (2023), o intervalo de confiança do efeito sobre a dor não excluiu inteiramente uma diferença clinicamente importante, de modo que a ausência de significância estatística não deve ser interpretada como demonstração de equivalência entre melatonina e placebo.

5.2 Significância estatística e relevância clínica

Uma consideração central para a interpretação dos resultados é a distinção entre significância estatística e benefício percebido pela paciente. A significância expressa a compatibilidade dos dados com uma hipótese estatística, mas não informa, isoladamente, se a magnitude da mudança é suficiente para produzir melhora clinicamente relevante. Gerlinger *et al.* (2010), a partir de ensaios randomizados sobre dor pélvica associada à endometriose, estimaram limiares de mudança mínima importante próximos de 8 a 9 mm em uma escala visual de 100 mm; esses valores, contudo, dependem do método de estimação e da população estudada e não constituem limite universal aplicável a qualquer protocolo ou desfecho.

Nos ensaios de Esmaeilzadeh *et al.* (2025, 2026), a redução favorável à melatonina atingiu significância estatística, mas ficou abaixo do limiar de 1,8 ponto

previamente estabelecido pelos respectivos autores. No estudo de 2025, a diferença ajustada para dor pélvica foi de −1,56 ponto e, no de 2026, a diferença ajustada pós-intervenção para dismenorreia foi de −1,15 ponto. Embora outros critérios de relevância clínica possam gerar interpretações diferentes, é metodologicamente mais prudente preservar os limites definidos antes da análise de cada ensaio. Tais resultados apoiam a possibilidade de algum efeito analgésico, sem comprovar benefício clínico de magnitude suficiente para todas as pacientes.

A interpretação também deve distinguir mudanças dentro de um grupo de diferenças entre grupos. Em Lete *et al.* (2018), a redução da média de dor de 6,68 para 3,52 após seis meses foi expressiva, mas o estudo não contou com comparador. A evolução observada pode refletir, além da intervenção, a história natural dos sintomas, alterações nos cuidados recebidos, expectativas de tratamento e regressão à média, fenômeno especialmente relevante quando as participantes são selecionadas por apresentarem medidas de dor elevadas, que podem se aproximar de valores menos extremos em avaliações subsequentes (Barnett, van der Pols e Dobson, 2005). Nos ensaios randomizados, a comparação com placebo reduz parte dessas dificuldades, embora não elimine outros riscos de viés.

5.3 Qualidade de vida e relação com a melhora da dor

A avaliação da qualidade de vida mostrou-se menos frequente e menos consistente que a da dor. Dos quatro estudos que investigaram esse desfecho, apenas Akhtari *et al.* (2024) identificaram melhora significativa com a formulação polifitoterápica Proscur. Mirzaei *et al.* (2022), apesar de demonstrarem redução da dor pélvica com silimarina associada ao dienogeste, não observaram diferença significativa na qualidade de vida mensurada pelo SF-12, e Gudarzi *et al.* (2023) e Söderman *et al.* (2023) também não encontraram diferenças relevantes entre os grupos nas medidas específicas para endometriose. Essa discordância indica que a melhora da intensidade dolorosa não equivale, necessariamente, à recuperação funcional e psicossocial.

A qualidade de vida na endometriose envolve dimensões que ultrapassam a dor; o EHP-30, por exemplo, abrange bem-estar emocional, apoio social, trabalho, relação com os filhos, relação sexual e infertilidade (Jones, Jenkinson e Kennedy, 2004). Nnoaham *et al.* (2011), em estudo multicêntrico, evidenciaram repercussões

importantes da doença na produtividade e na qualidade de vida. Dessa perspectiva, intervenções capazes de modificar um único sintoma em poucas semanas podem não produzir mudanças detectáveis em indicadores globais, sobretudo na presença de comprometimentos persistentes. Essa interpretação é plausível, mas não foi testada diretamente pelos ensaios incluídos.

A diversidade de instrumentos amplia a dificuldade de comparação. Enquanto Gudarzi *et al.* (2023) e Söderman *et al.* (2023) utilizaram o EHP-30, Akhtari *et al.* (2024) aplicaram o EHP-5 e Mirzaei *et al.* (2022) adotaram o SF-12, instrumento genérico de qualidade de vida relacionada à saúde. Jones, Jenkinson e Kennedy (2004) demonstraram a responsividade do EHP-30 para alterações relacionadas à endometriose, o que reforça a pertinência de instrumentos específicos quando esse é o principal objeto de interesse. Contudo, a diferença entre ferramentas não pode, isoladamente, explicar os resultados, pois os estudos também diferiram em intervenção, tamanho amostral e duração. A qualidade do sono avaliada por Esmaeilzadeh *et al.* (2025), embora relevante para o bem-estar, não substitui uma medida abrangente de qualidade de vida.

A baixa frequência de avaliação desse desfecho é particularmente importante porque a qualidade de vida integra as prioridades de investigação em endometriose. Duffy *et al.* (2020), ao propor um conjunto mínimo de desfechos para estudos futuros, destacaram a necessidade de maior uniformidade na seleção de resultados clinicamente relevantes. A ausência de diferenças significativas em três dos quatro ensaios avaliados não demonstra inexistência de benefício, mas limita a sustentação de uma conclusão positiva, sobretudo quando o número de participantes foi calculado principalmente para outros desfechos.

5.4 Intervenções combinadas, tratamentos concomitantes e duração

Atribuir os efeitos observados exclusivamente à atividade antioxidante é especialmente problemático nos estudos que utilizaram formulações de múltiplos componentes. Amini *et al.* (2021) administraram vitaminas C e E em associação, Lete *et al.* (2018) investigaram N-acetilcisteína, ácido alfa-lipoico, bromelina e zinco, e Akhtari *et al.* (2024) avaliaram um produto composto por diferentes extratos vegetais e selênio. Mesmo quando há diferença favorável à intervenção, esses desenhos não permitem identificar qual ingrediente foi responsável pela resposta,

tampouco separar possíveis efeitos aditivos ou interações entre seus componentes.

A presença de tratamento habitual também condiciona a interpretação. No ensaio de Mirzaei *et al.* (2022), tanto a silimarina quanto o placebo foram administrados junto ao dienogeste; em Amirsalari *et al.* (2021), os grupos mantiveram cuidados de rotina; e Söderman *et al.* (2023) permitiram o uso da analgesia habitual. Nesses casos, o efeito estimado refere-se à adição do suplemento ao contexto terapêutico estudado, e não à sua utilização isolada, distinção importante na prática clínica, pois os resultados não justificam substituir tratamentos com eficácia estabelecida por suplementos.

A maioria das intervenções durou entre oito semanas e três meses, período relativamente curto diante da natureza crônica e recorrente da endometriose. O único acompanhamento de seis meses ocorreu em estudo sem grupo controle (Lete *et al.*, 2018); assim, permanecem pouco esclarecidas a manutenção dos efeitos após a interrupção, a necessidade de suplementação prolongada e a segurança de protocolos contínuos. A variação de dose e de forma farmacêutica entre os estudos também impede estabelecer um regime preferencial ou uma relação dose-resposta consistente.

5.5 Plausibilidade biológica e limites da inferência mecanística

O interesse pelas intervenções antioxidantes decorre da participação do desequilíbrio redox na fisiopatologia da endometriose. Segundo Huang *et al.* (2025), em revisão dos mecanismos envolvidos, o ferro derivado da heme, a ativação de células inflamatórias e a produção de espécies reativas de origem mitocondrial contribuem para o estresse oxidativo e para a peroxidação lipídica, o que sustenta a investigação de estratégias antioxidantes. Trata-se, porém, de plausibilidade fisiopatológica, que não equivale à demonstração de eficácia clínica.

Nos estudos incluídos, a avaliação direta de biomarcadores do estresse oxidativo foi realizada apenas por Amini *et al.* (2021) e Mehdizadehkashi *et al.* (2021). O primeiro relatou redução de malondialdeído e de espécies reativas de oxigênio, sem mudança significativa da capacidade antioxidante total; o segundo encontrou aumento da capacidade antioxidante total, além de diminuição da proteína C-reativa de alta sensibilidade. Mirzaei *et al.* (2022) mensuraram a interleucina-6, um marcador inflamatório, e Akhtari *et al.* (2024) avaliaram o CA-125, marcador que não

constitui medida direta de atividade antioxidante. Portanto, não se deve agrupar indistintamente esses indicadores como se todos demonstrassem redução do estresse oxidativo.

Mesmo quando houve alteração simultânea de biomarcadores e dor, nenhum desses achados demonstra, por si só, que o alívio doloroso tenha sido mediado pela redução do estresse oxidativo. Os próprios autores descrevem outras ações possíveis para as substâncias avaliadas, como efeito anti-inflamatório (Mirzaei *et al.*, 2022) e, no caso da melatonina, efeito analgésico (Söderman *et al.*, 2023). Além disso, não é possível saber se biomarcadores sistêmicos refletem o ambiente inflamatório local das lesões. Estudos que correlacionem alterações bioquímicas, exposição ao composto e medidas clínicas ao longo do tempo seriam necessários para examinar de forma mais direta esses possíveis mecanismos.

5.6 Confronto com revisões da literatura e recomendações clínicas

Os resultados desta revisão apresentam convergência parcial com sínteses mais abrangentes, sem constituir confirmação independente delas. Zhong *et al.* (2025), em revisão sistemática e metanálise de 21 ensaios randomizados e 1.626 participantes, identificaram redução estatisticamente significativa de dor pélvica, dismenorreia e dispareunia, mas não de dor global. Entretanto, a heterogeneidade foi muito elevada nas análises de dor pélvica, dismenorreia e dispareunia (I^2 de 94%, 97% e 98%, respectivamente), o que indica diferenças substanciais entre os efeitos estimados pelos estudos. Os próprios autores destacaram a influência da modalidade de antioxidante, do estágio da doença e do tratamento concomitante, além da necessidade de novos ensaios de melhor qualidade.

Resultados favoráveis para algumas manifestações dolorosas também foram descritos nas metanálises de Zheng *et al.* (2023), Bayu e Wibisono (2024), voltadas à suplementação com vitaminas antioxidantes. Em ambas, a interpretação deve levar em conta o número limitado de ensaios, as diferenças entre protocolos e as restrições da qualidade da evidência. Já Pokorska-Niewiada *et al.* (2026), em revisão narrativa, consideraram a melatonina a intervenção com suporte clínico relativamente mais consistente entre as discutidas, embora ainda insuficiente para recomendar suplementos como tratamento isolado. A comparação entre essas publicações e a presente revisão deve ser cautelosa, porque parte dos estudos

primários é compartilhada, os critérios de elegibilidade diferem e os métodos de síntese não são equivalentes.

A diretriz da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) não recomenda nenhuma intervenção não medicamentosa específica, incluindo abordagens nutricionais, para reduzir a dor ou melhorar a qualidade de vida na endometriose, e aponta a necessidade de mais pesquisas, sem citar antioxidantes (Becker *et al.*, 2022). Diante desse cenário, os achados aqui reunidos devem ser compreendidos como indicações de possível benefício complementar para certos sintomas, e não como fundamento para recomendação generalizada de suplementação ou substituição do tratamento clínico convencional.

5.7 Limitações metodológicas e implicações para a prática

A principal limitação do conjunto de evidências é sua heterogeneidade clínica e metodológica. A maioria dos ensaios incluiu amostras reduzidas, e nove estudos foram realizados no Irã, o que concentra as evidências em contextos assistenciais e perfis de pacientes relativamente próximos. Somam-se a isso diferenças no diagnóstico e no estágio da endometriose, no uso de terapias concomitantes, na definição dos desfechos dolorosos e na duração das intervenções. A interpretação é ainda dificultada pela ausência de comparação direta entre doses e pelo fato de a qualidade de vida ter sido mensurada em apenas quatro pesquisas.

Algumas publicações exigem reservas adicionais. Amirsalari *et al.* (2021) relataram melhora expressiva da dor nas análises não ajustadas, mas apresentaram valores de p não significativos nas análises descritas como ajustadas por escolaridade e estágio da doença. Amini *et al.* (2021) encontraram diferenças favoráveis na dor e em marcadores oxidativos, porém exibiram inconsistências entre determinadas estimativas numéricas do texto e das tabelas. Mehdizadehkashi *et al.* (2021), por sua vez, utilizaram denominações divergentes para o desfecho doloroso significativo no resumo e na tabela de resultados. Tais problemas não exigem a exclusão automática dos estudos, mas reduzem a segurança de interpretações simplificadas.

Quanto ao processo desta revisão integrativa, a busca limitada a três bases, o recorte temporal adotado, a inclusão de intervenções segundo a caracterização antioxidante feita pelos autores e a indisponibilidade de alguns textos completos

podem ter restringido a identificação de evidências pertinentes. A síntese narrativa, sem metanálise e sem avaliação formal do risco de viés, também impossibilita estabelecer uma estimativa combinada de efeito ou graduar formalmente a certeza dos resultados. Essas escolhas devem ser reconhecidas como limitações da revisão, sem serem confundidas com falhas verificadas em todos os ensaios originais (Page *et al.*, 2021).

Para a prática em Nutrição, a principal implicação é a necessidade de avaliação individualizada do uso de suplementos, considerando as evidências de eficácia, as doses empregadas nos ensaios, a possível utilização simultânea de medicamentos e os objetivos clínicos da paciente. Os resultados apresentados não sustentam a prescrição indiscriminada de antioxidantes para o controle da endometriose. Para investigações futuras, são prioritários ensaios multicêntricos com amostras dimensionadas para dor e qualidade de vida, instrumentos específicos e comparáveis, acompanhamento prolongado, documentação dos tratamentos concomitantes e avaliação estruturada do risco de viés. Também é relevante investigar se mudanças em biomarcadores oxidativos se associam, de maneira consistente, aos benefícios percebidos pelas pacientes.

Em resposta à questão norteadora, os ensaios clínicos analisados sugerem que determinadas intervenções caracterizadas como antioxidantes podem reduzir manifestações dolorosas da endometriose em condições específicas. Contudo, a inconsistência dos resultados, a relevância clínica variável e as limitações metodológicas impedem afirmar eficácia de forma generalizada. Quanto à qualidade de vida, a evidência permanece insuficiente para demonstrar melhora consistente, o que reforça a necessidade de pesquisas que avaliem esse desfecho de maneira prioritária.

Diante das lacunas identificadas, sugere-se como hipótese para estudos futuros que a suplementação com antioxidantes em formulação de maior biodisponibilidade, adicionada ao tratamento habitual de mulheres com endometriose, reduza a dor em magnitude clinicamente relevante e melhore a qualidade de vida em comparação ao placebo, possivelmente em associação com a redução do estresse oxidativo. A escolha dos antioxidantes justifica-se pelos resultados divergentes entre formulações nos ensaios incluídos, e a confirmação dessa hipótese dependeria de estudos que avaliem a dor e a qualidade de vida de forma conjunta e prioritária.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar os efeitos da suplementação com antioxidantes na dor e/ou na qualidade de vida de mulheres com endometriose e buscou responder o que os ensaios clínicos publicados demonstram sobre esses efeitos. Entre os onze estudos analisados, a maior parte dos ensaios controlados relatou resultados favoráveis para ao menos uma manifestação dolorosa, mas a resposta variou conforme a substância, a formulação e o instrumento utilizado, e parte desses resultados veio acompanhada de ressalvas. Quanto à qualidade de vida, apenas quatro estudos a avaliaram, e três deles não encontraram diferença entre os grupos.

Dessa forma, os achados sugerem que determinados antioxidantes podem contribuir para a redução da dor em condições específicas, mas não permitem afirmar eficácia nem indicar qual substância teria melhor resultado. Também não é possível saber se a melhora da dor, quando ocorre, se reflete na melhora da qualidade de vida.

Estudos futuros poderão testar a hipótese de que o alívio da dor, quando alcançado com a suplementação antioxidante, se traduz em ganho real na qualidade de vida das mulheres com endometriose. Para isso, serão necessárias amostras maiores, maior tempo de acompanhamento e instrumentos específicos para a doença, aliados à investigação do estresse oxidativo, que pode ajudar a explicar por que os resultados diferem entre os estudos. Esclarecer essas questões poderá orientar, com mais segurança, o papel dos antioxidantes no cuidado de mulheres com endometriose.

REFERÊNCIAS

ABRAMIUK, M. *et al.* How can selected dietary ingredients influence the development and progression of endometriosis? **Nutrients**, v. 16, n. 1, art. 154, 2024. DOI: 10.3390/nu16010154.

AKHTARI, E. *et al.* The effect of a standardized polyherbal formulation for endometriosis-associated pain: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Journal of Medicinal Plants**, v. 23, n. 91, p. 75-87, 2024. DOI: 10.61186/jmp.23.91.75.

AMINI, L. *et al.* The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. **Pain Research and Management**, v. 2021, art. 5529741, 2021. DOI: 10.1155/2021/5529741.

AMIRIAN, M. *et al.* Effect of curcumin nanomicelle on the intensity of dysmenorrhea in endometriosis patients: a randomized triple-blind placebo-controlled trial. **Journal of Kerman University of Medical Sciences**, v. 32, art. 3820, 2025. DOI: 10.34172/jkmu.3820.

AMIRSALARI, S. *et al.* The effect of garlic tablets on the endometriosis-related pains: a randomized placebo-controlled clinical trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, art. 5547058, 2021. DOI: 10.1155/2021/5547058.

BARADWAN, S. *et al.* The effect of antioxidant supplementation on dysmenorrhea and endometriosis-associated painful symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 67, n. 2, p. 186-198, 2024. DOI: 10.5468/ogs.23210.

BARNETT, A. G.; VAN DER POLS, J. C.; DOBSON, A. J. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, n. 1, p. 215-220, 2005. DOI: 10.1093/ije/dyh299.

BAYU, P.; WIBISONO, J. J. Vitamin C and E antioxidant supplementation may significantly reduce pain symptoms in endometriosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLOS ONE**, v. 19, n. 5, e0301867, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0301867.

BECKER, C. M. *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. **Human Reproduction Open**, v. 2022, n. 2, hoac009, 2022. DOI: 10.1093/hropen/hoac009.

DELLA CORTE, L. *et al.* The burden of endometriosis on women's lifespan: a narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 13, art. 4683, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17134683.

DUFFY, J. M. N. *et al.* A core outcome set for future endometriosis research: an international consensus development study. **BJOG**, v. 127, n. 8, p. 967-974, 2020. DOI: 10.1111/1471-0528.16157.

ESMAEILZADEH, S. *et al.* Melatonin and sleep parameters in infertile women with endometriosis: first results from the triple-blind randomized controlled trial of administration of melatonin in chronic pelvic pain and sleep disturbance. **PLOS ONE**, v. 20, n. 4, e0321635, 2025. DOI: 10.1371/journal.pone.0321635.

ESMAEILZADEH, S. *et al.* The effects of melatonin on endometriosis-associated pain and regression of endometrioma: a triple blind randomized controlled trial. **Heliyon**, v. 12, e44262, 2026. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e44262.

FLECK, M. P. A. *et al.* Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **Revista de Saúde Pública**, v.

34, n. 2, p. 178-183, 2000. DOI: 10.1590/S0034-89102000000200012.

FLORENTINO, A. V. de A. *et al.* Quality of life assessment by the Endometriosis Health Profile (EHP-30) questionnaire prior to treatment for ovarian endometriosis in Brazilian women. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, n. 9, p. 548-554, 2019. DOI: 10.1055/s-0039-1693057.

GERLINGER, C. *et al.* Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 8, art. 138, 2010. DOI: 10.1186/1477-7525-8-138.

GUDARZI, R. *et al.* Effect of curcumin on painful symptoms of endometriosis: a triple-blind randomized controlled clinical trial. **Phytotherapy Research**, 2023. DOI: 10.1002/ptr.8030.

HORNE, A. W.; MISSMER, S. A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. **BMJ**, v. 379, e070750, 2022. DOI: 10.1136/bmj-2022-070750.

HUANG, L. *et al.* Oxidative stress in endometriosis: sources, mechanisms and therapeutic potential of antioxidants (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 55, n. 5, art. 72, 2025. DOI: 10.3892/ijmm.2025.5513.

JONES, G.; JENKINSON, C.; KENNEDY, S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. **Quality of Life Research**, v. 13, p. 705-713, 2004. DOI: 10.1023/B:QURE.0000021316.79349.af.

LETE, I. *et al.* Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 228, p. 221-224, 2018. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.002.

MARKOWSKA, A. *et al.* The role of selected dietary factors in the development and course of endometriosis. **Nutrients**, v. 15, n. 12, art. 2773, 2023. DOI: 10.3390/nu15122773.

MEHDIZADEHKASHI, A. *et al.* The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, p. 640-645, 2021. DOI: 10.1080/09513590.2021.1878138.

MIRZAEI, N. *et al.* A randomized trial assessing the efficacy of silymarin on endometrioma-related manifestations. **Scientific Reports**, v. 12, art. 17549, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-22073-8.

NNOAHAM, K. E. *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 2, p. 366-373, 2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, art. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PARASAR, P.; OZCAN, P.; TERRY, K. L. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. **Current Obstetrics and Gynecology Reports**, v. 6, n. 1, p. 34-41, 2017. DOI: 10.1007/s13669-017-0187-1.

PIZZINO, G. *et al.* Oxidative stress: harms and benefits for human health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, art. 8416763, 2017. DOI: 10.1155/2017/8416763.

POKORSKA-NIEWIADA, K. *et al.* Non-mineral antioxidant supplementation in endometriosis: biological rationale, clinical evidence, and therapeutic implications: a narrative review. **Nutrients**, v. 18, n. 8, art. 1182, 2026. DOI: 10.3390/nu18081182.

RICCIO, L. G. C. *et al.* Immunology of endometriosis. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 50, p. 39-49, 2018. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010.

SCUTIERO, G. *et al.* Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, art. 7265238, 2017. DOI: 10.1155/2017/7265238.

SIES, H. Oxidative stress: concept and some practical aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, art. 852, 2020. DOI: 10.3390/antiox9090852.

SOBSTYL, A. *et al.* How do microorganisms influence the development of endometriosis? Participation of genital, intestinal and oral microbiota in metabolic regulation and immunopathogenesis of endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, art. 10920, 2023. DOI: 10.3390/ijms241310920.

SÖDERMAN, L. *et al.* Adjuvant use of melatonin for pain management in endometriosis-associated pelvic pain: a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. **PLOS ONE**, v. 18, n. 6, e0286182, 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0286182.

VALLÉE, A.; LECARPENTIER, Y. Curcumin and endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, art. 2440, 2020. DOI: 10.3390/ijms21072440.

VÁZQUEZ-LORENTE, H. *et al.* Antioxidant functions of vitamin D and CYP11A1-derived vitamin D, tachysterol, and lumisterol metabolites: mechanisms, clinical implications, and future directions. **Antioxidants**, v. 13, n. 8, art. 996, 2024. DOI: 10.3390/antiox13080996.

ZHENG, S.-H. *et al.* Antioxidant vitamins supplementation reduce endometriosis related pelvic pain in humans: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 21, art. 79, 2023. DOI: 10.1186/s12958-023-01126-1.

ZHONG, Y. *et al.* The effects of antioxidant supplementation on pain, oxidative stress markers, and clinical pregnancy rate in women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in Medicine**, v. 12, art. 1694281, 2025. DOI: 10.3389/fmed.2025.1694281.