

ENDOMETRIOSE: UMA ABORDAGEM ABRANGENTE DOS FATORES DE RISCO

ENDOMETRIOSIS: A COMPREHENSIVE APPROACH TO RISK FACTORS

ENDOMETRIOSIS: UN ENFOQUE INTEGRAL DE FACTORES DE RIESGO

João Vitor Dias Calzada¹

Clara Costa Leite²

Vinícius Gomes Meireles³

Franciane Mara Rezende Ferreira⁴

Ádila Gabriela Costa de Assis⁵

RESUMO: A endometriose é uma doença ginecológica crônica caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio, que normalmente reveste o interior do útero, fora da cavidade uterina. Este tecido ectópico pode ser encontrado em diversas áreas, incluindo os ovários, trompas de falópio, peritônio, intestinos e, em casos raros, até em órgãos distantes como os pulmões. A endometriose é uma condição que pode causar dor pélvica intensa, dismenorreia (dor menstrual), dispareunia (dor durante a relação sexual), além de ser uma das principais causas de infertilidade feminina. A presença de tecido endometrial fora do útero leva a uma resposta inflamatória crônica, que pode resultar em cicatrizes, aderências e cistos ovarianos conhecidos como endometriomas. Pode-se dizer que a endometriose é uma doença comum, afetando aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. Estima-se que cerca de 176 milhões de mulheres sejam impactadas pela condição globalmente. Logo, esta revisão narrativa de literatura reuniu artigos das principais bases de dados objetivando indicar quais são os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de endometriose. Concluiu-se que fatores genéticos, hormonais, reprodutivos, ambientais, imunológicos, anatômicos e epigenéticos desempenham papéis interconectados na patogênese da endometriose.

280

Palavras-chave: Endometriose. Fatores de Risco. Endométrio.

ABSTRACT: Endometriosis is a chronic gynecological disease characterized by the presence of tissue similar to the endometrium, which normally lines the inside of the uterus, outside the uterine cavity. This ectopic tissue can be found in several areas, including the ovaries, fallopian tubes, peritoneum, intestines and, in rare cases, even in distant organs such as the lungs. Endometriosis is a condition that can cause severe pelvic pain, dysmenorrhea (menstrual pain), dyspareunia (pain during sexual intercourse), and is also one of the main causes of female infertility. The presence of endometrial tissue outside the uterus leads to a chronic inflammatory response, which can result in scarring, adhesions and ovarian cysts known as endometriomas. Endometriosis is a common disease, affecting approximately 10% of women of reproductive age worldwide. It is estimated that around 176 million women are impacted by the condition globally. Therefore, this narrative literature review gathered articles from the main databases aiming to indicate which are the risk factors related to the development of endometriosis. It was concluded that genetic, hormonal, reproductive, environmental, immunological, anatomical and epigenetic factors play interconnected roles in the pathogenesis of endometriosis.

Keywords: Endometriosis. Risk Factors. Endometrium.

¹Médico pela Universidade Federal do Mato Grosso (UFTM).

²Graduanda em Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH).

³Médico pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

⁴Médica pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH).

⁵Médica pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC).

RESUMEN: La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica caracterizada por la presencia de tejido similar al endometrio, que normalmente recubre el interior del útero, fuera de la cavidad uterina. Este tejido ectópico se puede encontrar en varias áreas, incluidos los ovarios, las trompas de Falopio, el peritoneo, los intestinos y, en casos raros, incluso en órganos distantes como los pulmones. La endometriosis es una condición que puede causar dolor pélvico intenso, dismenorrea (dolor menstrual), dispareunia (dolor durante las relaciones sexuales), además de ser una de las principales causas de infertilidad femenina. La presencia de tejido endometrial fuera del útero provoca una respuesta inflamatoria crónica, que puede provocar cicatrices, adherencias y quistes ováricos conocidos como endometriomas. Se puede decir que la endometriosis es una enfermedad común que afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva en todo el mundo. Se estima que alrededor de 176 millones de mujeres se ven afectadas por esta afección en todo el mundo. Por lo tanto, esta revisión narrativa de la literatura reunió artículos de las principales bases de datos con el objetivo de indicar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la endometriosis. Se concluyó que los factores genéticos, hormonales, reproductivos, ambientales, inmunológicos, anatómicos y epigenéticos desempeñan papeles interconectados en la patogénesis de la endometriosis.

Palabras clave: Endometriosis. Factores de Riesgo. Endométrio.

I INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica crônica caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio, que normalmente reveste o interior do útero, fora da cavidade uterina. Este tecido ectópico pode ser encontrado em diversas áreas, incluindo os ovários, trompas de falópio, peritônio, intestinos e, em casos raros, até em órgãos distantes como os pulmões. A endometriose é uma condição que pode causar dor pélvica intensa, dismenorrea (dor menstrual), dispareunia (dor durante a relação sexual), além de ser uma das principais causas de infertilidade feminina. A presença de tecido endometrial fora do útero leva a uma resposta inflamatória crônica, que pode resultar em cicatrizes, aderências e cistos ovarianos conhecidos como endometriomas (WANG PH, et al., 2022).

Pode-se dizer que a endometriose é uma doença comum, afetando aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo. Estima-se que cerca de 176 milhões de mulheres sejam impactadas pela condição globalmente. A prevalência da endometriose é significativamente maior em mulheres que apresentam sintomas de dor pélvica crônica ou infertilidade, com estudos indicando que até 50% das mulheres com infertilidade e 70% das mulheres com dor pélvica crônica podem ter endometriose. A doença pode ser diagnosticada em qualquer idade após a menarca, mas é mais frequentemente identificada em mulheres entre 25 e 35 anos.

A endometriose é uma condição que não discrimina, afetando mulheres de todas as origens étnicas e socioeconômicas. No entanto, algumas pesquisas sugerem que mulheres de

descendência asiática podem ter uma maior prevalência da doença, enquanto mulheres afro-americanas e latinas podem ter uma menor prevalência, embora estas diferenças possam estar relacionadas a variações no acesso a cuidados de saúde e no diagnóstico.

Apesar de sua alta prevalência, a endometriose é frequentemente subdiagnosticada e mal compreendida. Muitas mulheres enfrentam um atraso significativo no diagnóstico, frequentemente passando por anos de sintomas antes de receberem um diagnóstico correto. Este atraso pode ser atribuído a uma falta de conscientização sobre a doença, tanto entre profissionais de saúde quanto entre as próprias pacientes, bem como à natureza variável e inespecífica dos sintomas.

A endometriose não apenas impacta a saúde física das mulheres, mas também tem implicações significativas para a saúde mental e a qualidade de vida. Mulheres com endometriose frequentemente experimentam altos níveis de estresse, ansiedade e depressão devido à dor crônica e às dificuldades associadas à doença. A infertilidade, em particular, pode ser uma fonte significativa de angústia emocional para muitas mulheres.

O entendimento da epidemiologia da endometriose é crucial para desenvolver estratégias eficazes de diagnóstico, tratamento e manejo da doença. Pesquisas contínuas são essenciais para melhorar o conhecimento sobre a prevalência e os fatores de risco da endometriose, com o objetivo de reduzir o atraso no diagnóstico e proporcionar tratamentos mais eficazes e personalizados para as mulheres afetadas por esta condição debilitante.

Logo, tendo em vista a grande importância desta temática dentro do contexto da saúde, o presente estudo tem como objetivo indicar quais são os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de endometriose.

2 MÉTODOS

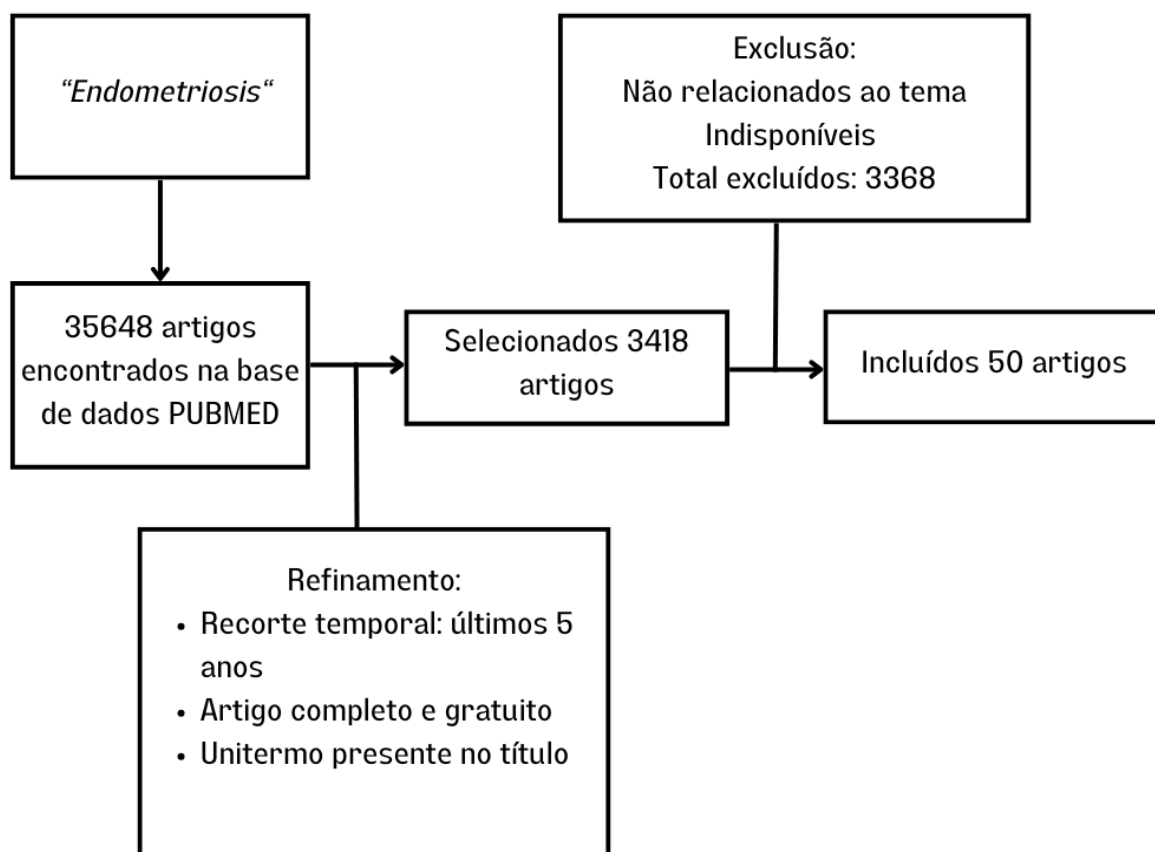
Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine (PUBMED)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa. O unitermo utilizado para a busca foi “*Endometriosis*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Visando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. No

entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

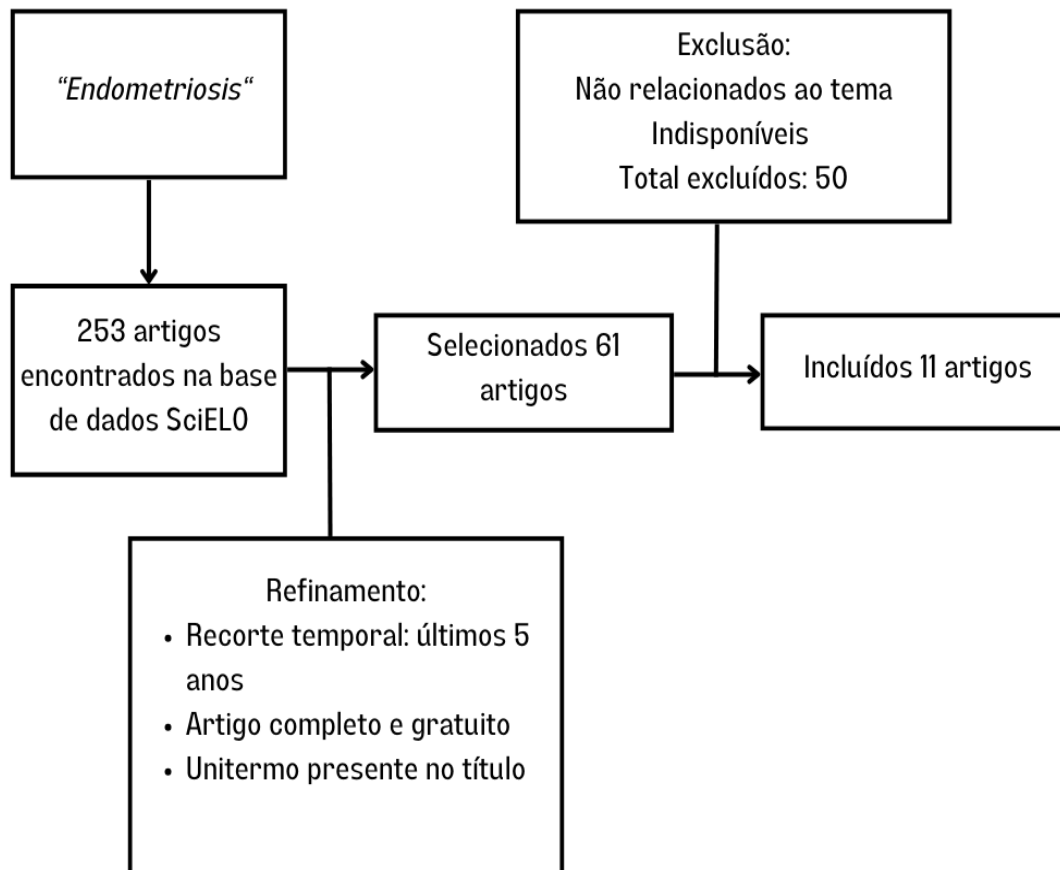
Nos meses de junho e julho de 2024, os autores deste trabalho se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 61 dos 3479 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma. As etapas citadas foram descritas na figura a seguir (**Figura 1**)(**Figura 2**):

Figura 1 - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: CALZADA JVD, *et al.*, 2024.

Figura 2 - Artigos encontrados na SciELO: metodologia utilizada



Fonte: CALZADA JVD, *et al.*, 2024.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após minuciosa revisão da literatura selecionada, percebeu-se que os principais fatores de risco relacionados à endometriose são: genéticos, hormonais, reprodutivos, ambientais, imunológicos, anatômicos, psicológicos e socioeconômicos (ALLAIRE C, BEDAIWY MA e YOUNG PJ, 2023; BECKER CM, *et al.*, 2022; BONAVINA G e TAYLOR HS, 2022; BULUN SE, *et al.*, 2019; CHEN LH, *et al.*, 2023; GUSSO G, LOPES JMC e DIAS LC, 2019; LAMCEVA J, ULJANOV S e STRUMFA I, 2023; SAUNDERS PTK e HORNE AW, 2021; UZUNER C, *et al.*, 2023; WANG Y, NICHOLS K e SHIH IM, 2020).

A teoria da menstruação retrógrada, proposta por Sampson em 1927, é uma das explicações mais aceitas para a patogênese da endometriose. De acordo com essa teoria, durante a menstruação, parte do fluxo menstrual retorna pelas trompas de falópio e se deposita na

cavidade pélvica. Em mulheres com uma resposta imunológica ineficaz, essas células endometriais podem se implantar e crescer fora do útero, levando à endometriose. Embora a menstruação retrógrada ocorra em muitas mulheres, nem todas desenvolvem endometriose, sugerindo que outros fatores, como predisposição genética e imunológica, também estão envolvidos.

Estudos têm mostrado que a endometriose possui um componente genético significativo. Mulheres que têm parentes de primeiro grau (mães ou irmãs) com endometriose apresentam um risco aumentado de desenvolver a doença. Isso sugere que a predisposição genética desempenha um papel crucial no seu desenvolvimento. Diversos genes têm sido estudados em relação à endometriose, incluindo aqueles envolvidos na regulação hormonal, resposta imune e processos inflamatórios. No entanto, a interação complexa entre múltiplos genes e fatores ambientais torna a identificação de marcadores genéticos específicos desafiadora.

A epigenética refere-se a modificações no DNA que afetam a expressão gênica sem alterar a sequência genética. Alterações epigenéticas podem ser influenciadas por fatores ambientais, estilo de vida e exposições químicas, e têm sido implicadas no desenvolvimento da endometriose. Estudos têm identificado alterações na metilação do DNA e na modificação de histonas em mulheres com endometriose, sugerindo que essas mudanças epigenéticas podem contribuir para a regulação anômala dos genes envolvidos na proliferação celular, inflamação e resposta imune.

A endometriose é uma condição estrogênio-dependente, o que significa que os níveis de estrogênio no corpo influenciam diretamente o desenvolvimento e a progressão da doença. O estrogênio promove o crescimento do tecido endometrial ectópico, e mulheres com endometriose frequentemente apresentam níveis elevados deste hormônio. A terapia hormonal, como o uso de anticoncepcionais orais combinados e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), é comumente utilizada no manejo da endometriose para reduzir os níveis de estrogênio e, conseqüentemente, os sintomas.

Vários fatores reprodutivos estão associados a um risco aumentado de endometriose. Mulheres que nunca tiveram filhos (nulíparas) têm maior probabilidade de desenvolver a doença em comparação com aquelas que tiveram múltiplas gestações. A menarca precoce (início da menstruação) e a menopausa tardia também são fatores de risco, pois prolongam a

exposição ao estrogênio ao longo da vida. Ciclos menstruais curtos (menos de 27 dias) e fluxos menstruais intensos e prolongados também estão associados a um risco aumentado de endometriose.

Os fatores ambientais podem influenciar o risco de desenvolver endometriose de várias maneiras. A exposição a certas substâncias químicas, como dioxinas e bifenilos policlorados (PCBs), tem sido associada a um risco aumentado de endometriose. Essas substâncias químicas são conhecidas por suas propriedades disruptoras endócrinas, interferindo na produção e regulação hormonal. Além disso, o estilo de vida, incluindo dieta e níveis de atividade física, também pode desempenhar um papel no desenvolvimento da endometriose. Dietas ricas em gorduras trans e pobres em frutas, vegetais e ácidos graxos ômega-3 estão associadas a um risco aumentado, enquanto a atividade física regular pode ter um efeito protetor.

O sistema imunológico desempenha um papel crucial na vigilância e eliminação de células anormais, incluindo as células endometriais ectópicas. Em mulheres com endometriose, há uma disfunção imunológica que permite a sobrevivência e o crescimento dessas células fora do útero. Estudos têm mostrado que a endometriose está associada a uma resposta imune alterada, incluindo níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e uma diminuição na atividade de células imunológicas específicas, como células NK (natural killer). Essa disfunção imunológica pode ser influenciada por fatores genéticos e ambientais, complicando ainda mais o entendimento da doença.

Certas características anatômicas e fisiológicas da pelve podem aumentar o risco de endometriose. Mulheres com anomalias uterinas, como útero bicorno ou septado, podem ter maior probabilidade de desenvolver a doença. Além disso, a obstrução do fluxo menstrual, como ocorre em casos de estenose cervical ou hímen imperfurado, pode resultar em menstruação retrógrada, onde o sangue menstrual flui de volta pelas trompas de falópio e entra na cavidade pélvica, depositando células endometriais fora do útero.

O estilo de vida e os hábitos alimentares desempenham um papel significativo no risco de desenvolvimento da endometriose. Dietas ricas em alimentos processados, açúcares refinados e gorduras trans estão associadas a um risco aumentado de endometriose. Por outro lado, uma dieta equilibrada, rica em frutas, vegetais, grãos integrais e ácidos graxos ômega-3, pode ter um efeito protetor. Além disso, o consumo excessivo de álcool e cafeína pode agravar os sintomas da endometriose. A manutenção de um peso saudável através de uma dieta

balanceada e atividade física regular é essencial, pois a obesidade está associada a um risco aumentado de várias condições inflamatórias, incluindo a endometriose.

Ademais, embora a relação entre fatores psicológicos e endometriose ainda não seja completamente compreendida, há evidências de que o estresse crônico e a saúde mental podem influenciar o risco e a gravidade da doença. O estresse crônico pode alterar a resposta imune e hormonal, potencialmente exacerbando a inflamação e o crescimento de tecido endometrial ectópico. Além disso, mulheres com endometriose frequentemente experimentam ansiedade e depressão devido à dor crônica e às dificuldades associadas à doença, criando um ciclo vicioso que pode impactar negativamente sua saúde geral.

Os fatores socioeconômicos também podem influenciar o risco de desenvolvimento da endometriose. Mulheres de status socioeconômico mais alto têm maior probabilidade de serem diagnosticadas com endometriose, possivelmente devido a maior acesso a cuidados médicos e diagnóstico precoce. Além disso, o estresse associado a condições de vida socioeconômicas desfavoráveis pode influenciar a saúde imunológica e hormonal, potencialmente aumentando o risco de endometriose.

CONCLUSÃO

A endometriose é uma condição complexa e multifatorial, com diversos fatores de risco contribuindo para seu desenvolvimento e progressão. Fatores genéticos, hormonais, reprodutivos, ambientais, imunológicos, anatômicos e epigenéticos desempenham papéis interconectados na patogênese da endometriose. O entendimento desses fatores de risco é crucial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e manejo mais eficazes, bem como para o diagnóstico precoce e o tratamento personalizado da doença. Pesquisas contínuas são necessárias para desvendar os mecanismos subjacentes à endometriose e melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas por esta condição debilitante.

REFERÊNCIAS

ALLAIRE, C.; BEDAIWY, M.A.; YOUNG, P.J. Diagnosis and management of endometriosis. **CMAJ**; 2023, 195(10): E363-E371.

BECKER, C.M. et al. ESHRE guideline: endometriosis. **Hum Reprod Open**; 2022, 2022(2): hoaco09.

BRASIL. Lei Nº 12.853. Brasília: 14 de agosto de 2013.

BONAVINA, G.; TAYLOR, H.S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. **Front Endocrinol (Lausanne)**; 2022, 26:13:1020827.

BULUN, S.E. et al. Endometriosis. **Endocr Rev**; 2019, 40(4): 1048-1079.

CHEN, L.H. et al. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. **Int J Mol Sci**; 2023, 24(8): 7503.

GUSSO, G.; LOPES, J.M.C.; DIAS, L.C. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade - Princípios, formação e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

LAMCEVA, J.; ULJANOVS, R.; STRUMFA, I. **Int J Mol Sci** 2023, 24(5): 4254.

SAUNDERS, P.T.K.; HORNE, A.W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. **Cell**; 2021, 184(11): 2807-2824.

UZUNER, C. et al. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome. **Front Endocrinol (Lausanne)**; 2023, 7:14:1110824.

WANG, P.H. et al. Endometriosis: Part I. Basic concept. **Taiwan J Obstet Gynecol**; 2022, 61(6): 927-934.

WANG, Y.; NICHOLAS, K.; SHIH, I.M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. **Annu Rev Pathol**; 2020, 24:15:71-95.